

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Graz  
(Vorstand: Prof. Dr. TH. KONSCHEGG).

## Kompensatorische Regulationen beim „stummen“ Phäochromocytom.

Von

**A. PROPT.**

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 18. März 1954.)

Die Pathologie der chromaffinen Tumoren des Nebennierenmarkes (NNM) ist durch Untersuchung zahlreicher Einzelfälle und durch zusammenfassende Bearbeitungen weitgehend aufgeklärt. Insbesondere herrscht bezüglich ihrer Folgen für den Geschwulsträger und ihrer eindrucksvollen klinischen Symptomatik Einigkeit. Es ist als gesicherte Tatsache anzunehmen, daß von der überwiegenden Mehrzahl dieser Geschwülste Adrenalin bzw. auch Arterenol (Nor-Adrenalin) produziert wird, oft in unphysiologischer Menge in die Blutbahn gelangen kann und dann eine anfallsweise auftretende oder dauernde Blutdrucksteigerung hervorruft. Diese ist das führende klinische Symptom der den Tumor begleitenden Krankheitserscheinungen. Dementsprechend werden als anatomisch faßbare Veränderungen, die als Folgen des Tumors anzusehen sind, in erster Linie Hypertrophie der linken Herzkammer, Hirnblutung, Herzdilatation und frühzeitige Atherosklerose gefunden. Nach der neuesten, zusammenfassenden Darstellung von HEIMBUCHER — sie umfaßt 215 Fälle der Weltliteratur — der die folgenden von LIEBEGOTT 1952 mitgeteilten Zahlen entnommen sind, zeigten 57% der Fälle einen anfallsweise auftretenden, 14% einen anhaltenden und 15% einen nicht näher bestimmmbaren Hochdruck. Diesen insgesamt 185 (86%) mit Blutdrucksteigerung einhergehenden Fällen stehen 30 (14%) gegenüber, bei denen keine Hypertonie verzeichnet wurde.

Diese an Zahl weit kleinere Gruppe von „stummen“ Phäochromocytomen erfordert unser besonderes Interesse, da ja von vorne herein nicht einzusehen ist, warum morphologisch gleich oder ganz ähnlich gebaute Geschwülste des NNM, welche zum Teil überdies mit den inkretorisch wirksamen Tumoren übereinstimmende histochemische und chemische Eigenschaften zeigen, sich biologisch ganz anders verhalten sollen. Auf Grund dieser Erwägung könnten nämlich die oben als gesichert angenommenen Tatsachen weitgehend erschüttert werden, indem behauptet wird, daß nicht das vom Tumor produzierte Adrenalin für die Blutdruckerhöhung maßgebend sei, da es ja auch in den sog.

stummen Phäochromocytomen nachgewiesen wurde, sondern eine andere, unbekannte Substanz (KNACKE). Dem wurde von anderen Untersuchern (LIEBEGOTT, WEBER) mit Recht entgegengehalten, daß bei einem Teil dieser Fälle die Verhältnisse sicher so lagen, daß der Geschwulstträger schon in der ersten Blutdruckkrise ohne vorhergehende Symptome starb. Diese Fälle gehören demnach nicht hierher. Weiterhin sind noch solche Fälle auszuscheiden, bei denen infolge der geringen Differenzierung der Geschwulstzellen (maligne Phäochromocytome, Phäochromoblastome) eine Produktion biologisch wirksamer blutdrucksteigernder Stoffe nicht anzunehmen war (LIEBEGOTT) und solche, bei denen die Adrenalinmenge zu gering war, um eine Wirkung hervorzurufen (WEBER). Trotzdem bleibt immer noch eine Anzahl von sog. stummen Tumoren übrig, für die die angeführten Erklärungen nicht zutreffen, also typische, ausgereifte Phäochromocytome mit reichlich blutdruckwirksamen Stoffen (biologischer Versuch) im Gewebe (Literatur siehe WEBER, PODLOUCKY). Außerdem sind ja auch mehrere Phäochromoblastome (NORDMANN und LEBKÜCHNER; LÖBLICH) und ein malignes Phäochromocytom (KALK und BÜCHNER) bekannt, welche sehr reichlich blutdrucksteigernde Stoffe produzierten und die entsprechenden klinischen Symptome verursacht haben. Es muß also versucht werden bei den „stummen“ Geschwülsten dieser Gruppe das Fehlen klinischer Symptome und entsprechender anatomischer Veränderungen auch noch auf andere Weise zu erklären.

Zu den angeschnittenen Fragen sei folgende Bemerkung erlaubt: Es gibt sehr viele Adenome, die von endokrinem Gewebe ausgehen (z. B. Schilddrüse, Nebennierenrinde) und zeitlebens keinerlei Symptome hervorrufen, also „stumm“ bleiben. Sie werden meist, im Gegensatz zu einem „stummen“ Phäochromocytom (oder auch Inseladenom) ohne viel Aufhebens hingenommen. Warum, könnte man fragen, soll es nicht auch hormonell aktive und inaktive NNM-Tumoren geben. Die Frage ist sicher berechtigt, denn es sind ja tatsächlich einige solche Fälle bekannt, werden aber als ganz seltene Besonderheit hervorgehoben, und man ist sehr bemüht, ihre Symptomlosigkeit zu erklären.

Ein Unterschied gegenüber den anderen Adenomen ergibt sich nun schon daraus, daß Phäochromocytome außerordentlich selten „stumm“ sind, während z. B. Schilddrüsenadenome in der Regel „stumm“ bleiben. Ein weiterer Grund für das besondere Hervorheben „stummer“ NNM-Tumoren liegt darin, daß es bei ihnen verhältnismäßig leicht gelingt, Quantität und Qualität der wirksamen Substanzen nachzuweisen. Bei anderen endokrinen Adenomen ist man zumeist auf die *morphologische Ähnlichkeit* mit dem Mutterboden *allein* für die Beurteilung der hormonellen Aktivität angewiesen, so daß weder ihre direkte Wirksamkeit noch ihre eventuell kompensierende Funktion oder biologische Bedeutung im Rahmen anderer endokriner Störungen mit Sicherheit geprüft werden kann.

Unsere Untersuchung soll die Frage behandeln, ob es nicht möglich ist, daß *ein Phäochromocytom deshalb stumm bleibt, weil im Organismus kompensatorische Regulationen vorhanden sind*, bzw. hervorgerufen werden, die die für die überwiegende Mehrzahl der Fälle charakteristi-

schen Symptome und Veränderungen verhindern können. Diese Möglichkeit wurde bereits erwogen (PODLOUCKY), später jedoch wieder abgelehnt (WEBER). Um solche Gegenregulationen wahrscheinlich zu machen und um Fehlschlüsse zu vermeiden, sind unseres Erachtens allerdings einige *Voraussetzungen* erforderlich:

1. muß es sich um ein histologisch typisches Phäochromocytom handeln, welches die erforderlichen histochemischen Reaktionen zeigt;
2. müssen im Tumorgewebe Adrenalin und Arterenol in entsprechender Menge chemisch nachweisbar sein;
3. muß erwiesen sein, daß die Substanzen im biologischen Versuch wirksam sind;
4. muß wahrscheinlich gemacht werden können, daß diese Stoffe auch tatsächlich in die Blutbahn ausgeschüttet wurden.

Wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, erscheint die Annahme, daß Gegenregulationen die typische Symptomatik des Tumors verhindert haben, erlaubt.

Ein Fall, bei dem diese Forderungen weitgehend erfüllt sind, soll im folgenden mitgeteilt werden.

#### *Kasuistik.*

Aus der *Krankengeschichte* (für ihre Überlassung danken wir Herrn Prof. Dr. St. GREIF, Vorstand der II. Med. Abt. LKH Graz): Eine früher angeblich immer gesunde, verheiratete, 43 Jahre alte Frau erkrankte etwa 1 Jahr vor dem Tode mit Ohnmachtsanfällen, die einige Minuten anhielten, sich 1- bis 2mal im Monat wiederholten, — dabei häufig einem Witterungswechsel vorausgingen — von erheblicher Pulsbeschleunigung, Zittern und von Schweißausbrüchen begleitet waren. Der erste derartige Anfall trat im Anschluß an eine Appendektomie auf. Andere Störungen, insbesondere von seiten endokriner Drüsen bestanden nicht, Menstruation normal alle 4 Wochen. Wegen der Anfälle, die sich in letzter Zeit etwas häuften, wurde die Frau 6 Wochen vor dem Tode an die Abteilung eingewiesen. Ernährungszustand und Allgemeinbefinden waren gut. Von den klinischen Befunden sind zu erwähnen: Sinustachykardie mit regelmäßigem Rhythmus von 100 je Minute im Ruhe-EKG. Hypotonie, Blutdruckwerte zwischen 85/60 und 120/80, meist 115/75. Geringe Vermehrung des Kaliums im Serum und Verminderung des Calciums mit einem Quotienten von 21,4 mg-% K : 8,5 mg-% Ca, Blutzuckererhöhung auf 130—184 mg-%, keine Zuckerausscheidung im Harn. Leukozytose mit Werten bis 19600, davon nur 6% bis höchstens 15% Lymphocyten. BKSG bis 45/77 (WESTERGREN). Therapeutisch wurde AT 10 gegen die Hypocalämie und Cortone gegen die Hypotonie (erfolglos) verabreicht. Außerdem wurden Kreislaufmittel und im Anfall Digitoxin gegeben. Im *Anfall* — es traten während des Klinikaufenthaltes mehrere Anfälle auf — zeigte das EKG eine Frequenzbeschleunigung auf 135—140 je Minute. Der Blutdruck war auch im Anfall gleichbleibend 115/75, zeitweise jedoch wegen der stark erhöhten Pulsfrequenz nicht messbar. In einem solchen Anfall starb die Patientin. Klinische Diagnose: Paroxysmale Tachykardie, Herz-Kreislaufinsuffizienz.

Aus dem *Sektionsprotokoll* (S.-Nr. 1565/53): 163 cm lange, weibliche Leiche von mittelkräftigem Knochenbau, mit gut entwickelter Muskulatur und entsprechendem Fettgewebspolster. Die äußere Decke blaßgrauweiß. Appendektomie-

narbe im rechten Unterbauch. Mammae ziemlich fettreich, das äußere Genitale normal entwickelt, normale Schambehaarung. Die harte Hirnhaut stark gespannt, das Gehirn blutreich, auffallend fest und steif. Die Hirngrundgefäß zart. Hypophyse und Epiphyse unauffällig. Hypostase beider Lungenunterlappen. Das Herz etwa von der Größe der Leichenfaust, seine Spitze von der linken Kammer gebildet, Klappen und Endokard zart und glatt, das Herzfleisch dunkelgraurot, schlaff, die Herzhöhlen etwas ausgeweitet, Wandstärke der rechten Kammer 2 mm, der linken Kammer 11 mm. Kranzgefäß zart, weit. Einzelne gelbe und weiße Platten in der Wand der Aorta und der übrigen großen Gefäße. Die Schilddrüse kolloidreich, der linke Seitenlappen durch einen kirschgroßen, harten Knoten vergrößert. Über handflächengroßer, 34,3 g schwerer, bis 14 mm dicker Thymus fast ohne Einlagerung von Fettgewebe. Rechte Nebenniere, 6,1 g schwer, Rinde gleichmäßig breit, deutlich gelb, Mark grauweiß. Die linke Nebenniere bis auf das caudale Drittel ebenso aussehend. Dort ein annähernd kugeliger, 6,5:5:4,5 cm messender, 47,3 g schwerer, die Cauda pancreatis nach ventral verdrängender, durch eine 0,2—0,5 mm dicke Kapsel scharf begrenzter Tumor entwickelt. Die Rinde des caudalen Nebennierendrittels unter allmählicher Verdünnung in der Tumorkapsel aufgegangen, bzw. schalenförmig die kraniale Hälfte des Tumors umgebend. Der übrige Tumorabschnitt in lockerem, von frischen Blutungen durchsetzten Bindegewebe beweglich, nicht mit der Umgebung verwachsen. Die Geschwulst ziemlich weich, auf dem Schnitt weißlich-grau, graurot und dunkelrot gefleckt. Von den übrigen Befunden ist nur noch ein bohnengroßes Corpus luteum des linken Eierstocks und ein mandarinengroßes, intramurales Myom im Uterusfundus zu erwähnen.

#### *Histologische Untersuchung.*

*Nebennierentumor.* Die Geschwulst wird allseits von einer dünnen, bindegewebigen Kapsel umgeben, in der das schalenartig ausgebreitete Rindengewebe sich allmählich verliert. Auch vom Mark der linken NN ist der Tumor durch einige dünne Bindegewebsslagen abgegrenzt. In seinem Inneren besitzt er nur stellenweise einige Kollagenfaserbündel, dagegen ein engmaschiges, zartes argyrophiles Netzwerk. Weite, außerordentlich dünnwandige Blutgefäße sind sehr reichlich vorhanden (Abb. 1), manchmal zeigen die Tumorzellen rosettenartige Orientierung zu ihnen. An vielen Stellen finden sich kleine und großfleckige frische und ältere Blutungen und Nekrosen. Das Geschwulstgewebe ist aus 3 verschiedenenartigen Formationen, die stellenweise unmittelbar aneinanderstoßen, manchmal allmählich ineinander übergehen, aufgebaut (Abb. 1): I. Die *Hauptmasse* des Tumor besteht aus einem Gewebe, das in Aufbau und Anordnung weitgehend dem normalen *NNM* entspricht (Abb. 1 u. 2); nur sind, wie besonders die Gitterfaserfärbung (GOMORI) erkennen lässt, die einzelnen Zellhaufen und -ballen oft ganz ungleichmäßig groß. Auch die einzelnen Zellen stimmen mit denen des Mutterbodens im großen und ganzen überein, die Zellgröße schwankt allerdings stärker und beträgt durchschnittlich  $16\mu$  statt  $12\mu$ . Die Vergrößerung ist vorwiegend durch Vermehrung des feinkörnigen, acidophilen Plasmas bedingt, während sich die Kerngröße im allgemeinen weniger unterscheidet. Vereinzelt sind sehr große Kerne eingestreut (Abb. 1). Ab und zu gehen die sonst polygonalen Zellen in iso- und hochprismatische über (Abb. 2A), die sich dann zu besonderen Bildungen formieren, indem 2. *drüsenaartige Herde* (Abb. 1 u. 2A) entstehen. Die prismatischen Zellen legen sich nämlich in einer oder mehreren undeutlich trennbaren Schichten dünnen Stromasepten an und umschließen undeutliche Lumina, die oft etwas geronnenes Eiweiß oder hyaline Tropfen (Abb. 2A) enthalten. Diese Bildungen heben sich durch die eigenartige Zellanordnung deutlich ab (Abb. 2A), der Gefäß-

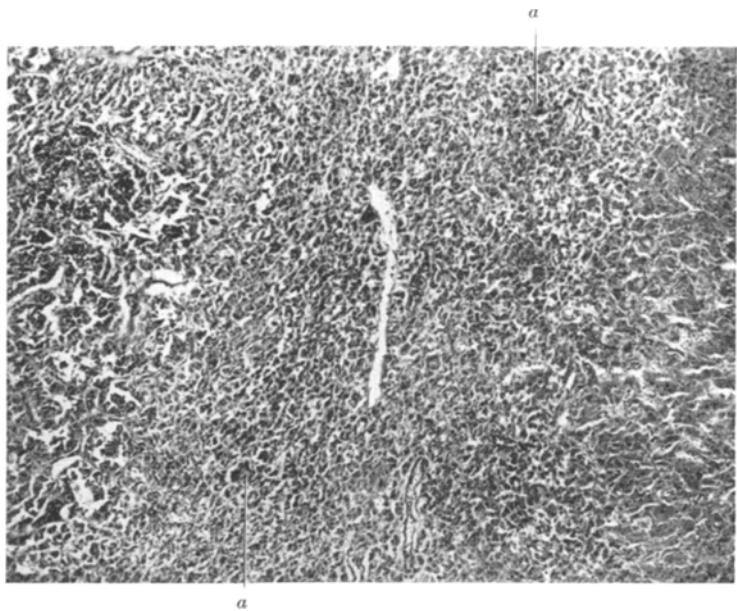


Abb. 1. S.-Nr. 1565/53, 43 Jahre, weiblich, Phäochromocytom der linken Nebenniere. Drei verschiedene Geschwulstformationen: NNM-ähnlicher (Mitte) drüsenaartiger (links) und großzelliger (rechts) Anteil. Riesenkerne bei *a*. Formol, Paraff. Häm.-Eosin. 50fach.

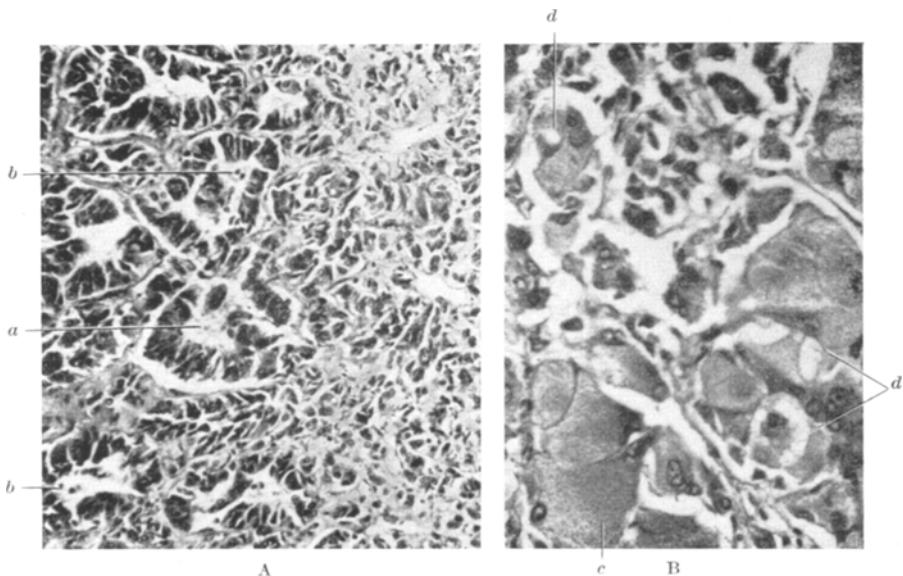


Abb. 2 A u. B. A Übergang des markähnlichen (rechts) in den drüsenaartigen Anteil, locker geronnenes (*a*), hyalintropfiges (*b*) Eiweiß in der Lüftung. B Übergang des markähnlichen (oben) in den großzelligen Anteil. Feinkörniges Protoplasma bei *c* besonders deutlich, Vacuolen bei *d*. Formol, Paraff. Häm.-Eosin. A 130fach, B 250fach.

reichtum ist hier geringer als im übrigen Tumor. Der mengenmäßige Anteil dieser eigenartigen Formationen an der Gesamtmasse der Geschwulst wurde auf etwa  $\frac{1}{10}$  geschätzt. Diese Herde liegen immer in dem dem normalen Mark ähnlichen Gewebe und gehen nie aus den im allgemeinen als typisch für das Phäochromocytom angesehenen Zellformen hervor, die nunmehr beschrieben werden. 3. In den markähnlichen Abschnitten finden sich einzelne Zellen, kleine und größere Zellgruppen und 8—10 mm im Durchmesser haltende einheitliche Inseln aus ganz anderen als den erstbeschriebenen Zellformen. Es handelt sich um *außerordentlich große*, bis  $60 \mu$ , durchschnittlich  $35-50 \mu$  messende, polygonale, sehr *plasmareiche Zellen* (Abb. 2 B u. 4) mit ungleichmäßig großen ovalen und runden, oft riesengroßen, bläschenförmigen, chromatinarmen Kernen (Abb. 4); ein oder mehrere Kernkörperchen sind oft deutlich erkennbar, nicht selten sind Kernblasen, die als Ausdruck der Sekretion angesehen werden. Das Plasma ist entweder gleichmäßig feinkörnig acidophil (wie geronnenes Eiweiß, Abb. 2 B u. 4) oder ungleichmäßig gefärbt, indem fleckenweise die acidophilen Körnchen in der Zelle weiter aus-einanderliegen und so helle, vorwiegend um den Kern angeordnete Höfe oder auch große und kleinere Vacuolen (Abb. 2 B, 3, 4) aufgetreten sind. Häufig sind mehrkernige Zellen, mit kleinen, aneinanderliegenden, randständigen Kernen nachweisbar (Abb. 4 A). Die großzelligen Tumorverbände stoßen oft unmittelbar an die markähnlichen, manchmal sind jedoch Übergänge der beiden Zellverbände ineinander deutlich erkennbar (Abb. 2 B). An einigen Stellen zeigen die großen Geschwulstzellen nicht die gewöhnliche haufen- und ballenförmige Anordnung, sondern bilden syncytial zusammenhängende, nicht scharf abgrenzbare Felder, wobei die Zellen, soweit sie überhaupt isoliert voneinander erkannt werden können, eine längliche Form annehmen (Abb. 3). Hier sind Vacuolen und extra- und intracelluläre „hyaline“ Tropfen (Abb. 3 u. 4), die auch in den übrigen Geschwulstabschnitten nicht selten anzutreffen sind, am häufigsten nachweisbar. Sie sind von Gieson-gelb, Azanrot, geben manchmal positive Fibrinreaktion und werden als Ausdruck der Arterenolproduktion angesehen (LIEBERGOTT, HOLTZ, EULER), d. h. der hyalin-tropfige Eiweißkörper stellt wahrscheinlich die Trägersubstanz des Inkretes dar.

Mitosen fallen in keiner der 3 Geschwulstformationen auf, dagegen ist die Kernpolymorphie oft sehr erheblich (Abb. 3). Alle Geschwulstzellen sind frei von Neutralfett. Sie enthalten jedoch, wie das normale Mark, lipodige bzw. lipoproteidige Körnchen (Metachromasie bei saurer Thioninfärbung); mengenmäßig am reichlichsten im markähnlichen Teil, wo das Zellplasma oft diffus rot erscheint, am spärlichsten im großzelligen Anteil. Die Prüfung auf Argyrophilie war wegen der langen, zwischen Tod und Obduktion verstrichenen Zeit (13 Std) nicht mehr möglich. Sympathogonienhaufen sind sehr selten zu sehen.

*Nebennieren.* Mark und Rinde der rechten Nebenniere sowie auch des Restes der linken sind wohl entwickelt. Die Hauptmasse der sudanophilen Substanz liegt in der Zona fasciculata der Rinde. Auf einen guten Funktionszustand des Markes konnte aus dem Grad der Phäochromie (s. unten) und Vacuolisierung (STAEMMLER, BACHMANN) der Markzellen geschlossen werden.

*Hypophyse, Epiphyse, Epithelkörperchen* (gefunden und untersucht wurden nur die beiden links gelegenen), *Inselorgan* und *Eierstöcke* zeigen bei den angewandten Methoden keinen von der Norm abweichenden Befund. Das Einwuchern basophiler Elemente in den Hypophysenhinterlappen ist deutlich. Zu bemerken ist, daß die Untersuchung des Inselorgans wegen der hier bereits beginnenden Fäulnis nicht mit der wünschenswerten Genauigkeit erfolgen konnte.

*Schilddrüse.* In das kolloidreiche, großfollikuläre Gewebe mit intensiv farbbarem, festem Kolloid sind einige kleine Proliferationsinseln eingestreut. Der

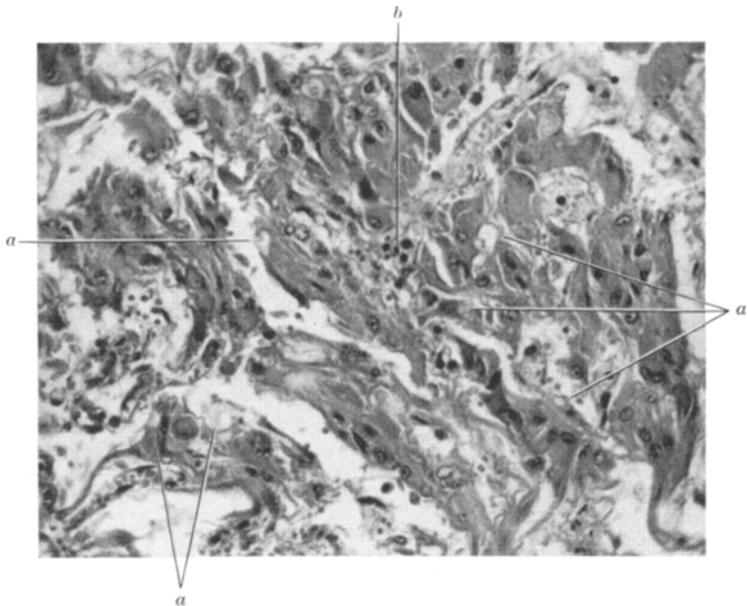


Abb. 3. Große, syncytial zusammenhängende Tumorzellen, Kernpolymorphie. Zahlreiche Vacuolen (a), intravasculäre Eiweißtropfen (b). Formol, Paraff. Azan. 200fach.

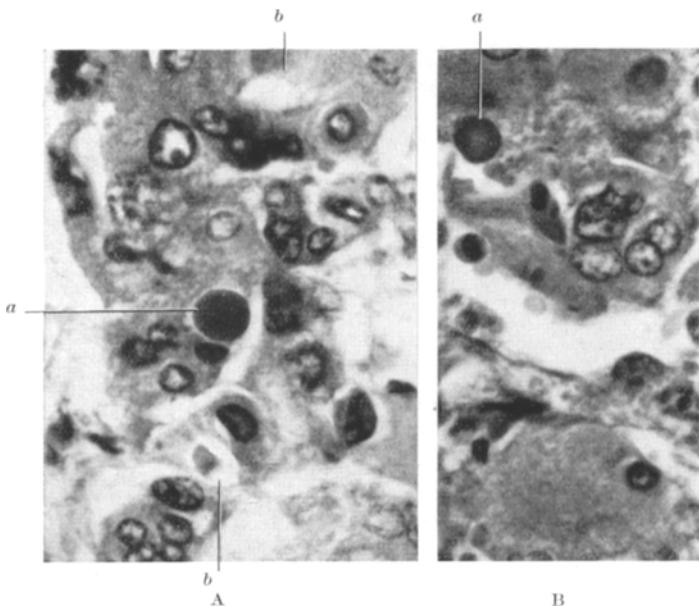


Abb. 4 A u. B. Großzelliger Anteil. A Ein- und mehrkernige Zellen. Intracellulärer Eiweißtropfen (a), Plasmavakuolen (b). B In Gang befindliche Ausstoßung eines Eiweißtropfens (a) aus einer Zelle. Überall feinkörniges, ungleichmäßig dichtes Zellplasma. Formol, Paraff.-Häm. Eosin. A und B 700fach.

Knoten im linken Seitenlappen entspricht einem großfollikulären, kolloidreichen Adenom.

*Thymus.* Die 2—4 mm im Durchmesser haltenden, durch Markstränge verbundenen Läppchen werden von schmalen gefäßreichen, wenig Fettgewebe enthaltenden Septen getrennt. Die Hyperplasie betrifft vor allem die sehr zellreiche Rinde (Kindertypus HAMMARS). Doch ist auch das Mark entsprechend reichlich entwickelt und enthält neben verhältnismäßig wenigen großen (Durchmesser 150 bis 250  $\mu$ ) hyalinisierten und häufig auch verkalkten HASSALSchen Körperchen

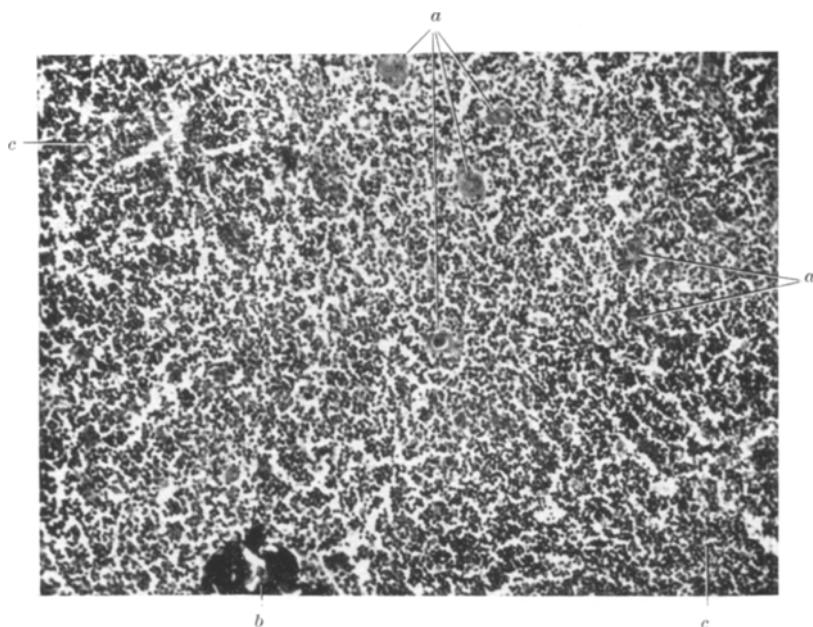


Abb. 5. Wie Abb. 1—4. Thymushyperplasie. Mark mit zahlreichen kleinen HASSALSchen Körperchen (a), verkalktes großes bei b. Sehr dichte Zellanordnung in der Rinde (c). Formol, Paraff. Häm.-Eosin. 130fach.

(Abb. 5), sehr viele kleine (Durchmesser 15—30  $\mu$ , Abb. 5), die bei Hyperplasie häufig gefunden werden und als neugebildete Körperchen anzusehen sind (HAMMER, SCHMINCKE). Involutionsscheinungen wie Abwandern der kleinen Thymuszellen, der Thymuslymphocyten, fettige Entartung der Markzellen, Höhlenbildung und vor allem breite interstitielle Bindegewebzüge mit reichlich Fettgewebe sind an keiner Stelle nachzuweisen.

Von den übrigen histologischen Organbefunden, die durchwegs nur unwesentliche Veränderungen ergaben, ist nur noch der Befund am *Herzmuskel* und am *Gefäßsystem* von Interesse: bei ersterem fällt der starke körnig-schollige Zerfall der Muskelfasern und der vielerorts herdförmige Verlust der Querstreifung auf, Nekrosen fehlen. Ganz selten ist ein überdurchschnittlich großer Kern in einer gut färbbaren Muskelfaser zu sehen. Das Interstitium ist durch ein geringes Ödem etwas aufgelockert. An den Gefäßen ist keine über das makroskopisch Beschriebene hinausgehende Atherosklerose zu finden; insbesondere sind die Nieren-, Hirn- und Herzkrankengefäße frei davon.

*Histochemische Untersuchung.*

Das Formalin, in dem ein Teil des Geschwulstgewebes aufbewahrt wurde, nahm schon am 2. Tag einen sehr deutlichen braunen Farbton an, der sich weiterhin verstärkte. Die VULPIANSche Probe an der Fixierungsflüssigkeit war positiv.

Die Chromierung zeigt am Geschwulstgewebe, am NNM des Falles und an einer anderen zum Vergleich mituntersuchten, gleich lang (13 Std) nach dem Tode chromierten NN ein positives Ergebnis. Im allgemeinen ist die Chromierung schwach (Material nicht lebensfrisch). Die blaßbraunen Körnchen finden sich jedoch keineswegs gleichmäßig in allen Geschwulstzellen; im großzelligen Geschwulstanteil, besonders dort wo die Eiweißtropfen sehr reichlich sind, fehlen sie auf große Strecken überhaupt.

Eisenhaltiges Pigment (Berlinerblau- und Turnbullsblau-Reaktion) fand sich im Geschwulstgewebe nur spärlich.

*Chemische Analyse<sup>1</sup>.*

In 1 g Geschwulstgewebe waren 600 γ Arterenol bzw. Adrenalin enthalten. Der ganze Tumor enthielt somit 28,4 mg Markhormone. Die Differenzierung der beiden Hormone wurde mit Hilfe der Papierchromatographie vorgenommen, wobei etwa 75% Arterenol und 25% Adrenalin gefunden wurden. Die durchschnittlichen Normalwerte operativ gewonnener menschlicher NN betragen 1200 γ je Gramm, 5—8 mg in beiden NN zusammen, davon 80% Adrenalin und 20% Arterenol (EULER).

*Biologischer Versuch<sup>1</sup>.*

Der entsprechend verdünnte Tumorextrakt zeigte am Colon der Ratte die für Arterenol charakteristische Reaktion. Auch im Blutdruckversuch bei der Katze wurde der für Arterenol bzw. Adrenalin typische Effekt mit einer erheblichen Blutdrucksteigerung erzielt.

*Zusammenfassung.* Es handelte sich um eine 43 Jahre alte, früher immer gesunde Frau, die ungefähr 1 Jahr vor dem Tode mit paroxysmaler Tachykardie erkrankte. Im Rahmen der sich mehrmals im Monat wiederholenden Anfälle kam es zu einer Sinustachykardie bis zu 140 je Minute, zu Schweißausbrüchen und Zittern; der Blutdruck war dabei nicht erhöht. In der anfallsfreien Zeit bestand eine Tachykardie von 100 je Minute, eine Hypotonie, Hypocalcämie und Hyperglykämie geringen Grades, sowie eine Leukocytose. Der Tod trat plötzlich in einem Anfall ein. Bei der Obduktion fand sich ein Phäochromocytom der linken NN, welches einige morphologische Besonderheiten, wie vor allem weitgehende Differenzierung des Großteiles der Geschwulstzellen und reichlich tropfige Eiweißeinschlüsse in den unreifen Tumorbezirken aufwies, sich im übrigen aber in das Bild der bisher beschriebenen Phäochromocyome einfügt. Das Tumorgewebe enthielt insgesamt

<sup>1</sup> Die chemische und biologische Untersuchung wurde von Herrn Dr. F. LEMBECK (Pharmakologisches Institut der Universität Graz, Vorstand: Prof. Dr. H. HÄUSLER) ausgeführt. Wir danken ihm an dieser Stelle für sein freundliches Entgegenkommen.

28,4 mg Markhormone und war im biologischen Versuch hoch wirksam. Als weiterer besonders auffälliger Befund wurde ein 34,3 g schwerer hyperplastischer Thymus festgestellt. Herzhypertrophie und auffällige Atherosklerose wurde nicht beobachtet, die Herzmuskelfasern waren zum Teil fragmentiert und zeigten scholligen Zerfall. Als unmittelbare Todesursache war Herzinsuffizienz im Anfall anzunehmen.

#### *Besprechung.*

An der Diagnose Phäochromocytom ist bei dem vorliegenden Falle zufolge der Lokalisation des Tumors, des histologischen Gewebsbildes und des histochemischen Verhaltens, nach der chemischen Analyse des Geschwulstgewebes und der biologischen Probe wohl nicht zu zweifeln. Doch ist es vielleicht nicht ganz richtig, den Tumor zur Gruppe der „stummen“ Gewächse dieser Reihe zu zählen. Im allgemeinen wird zwar die inkretorische Wirksamkeit der Phäochromocytome an ihrer, eine anfallsweise oder dauernde Blutdruckerhöhung herbeiführenden Wirkung gemessen (LIEBEGOTT) und werden diejenigen Geschwülste, die dieses Symptom, bzw. seine Folgen, wie insbesondere eine Herzhypertrophie, nicht zeigen, als „stumme“ Geschwülste bezeichnet. Bei unserem Falle fehlte nun gerade dieses sonst führende Symptom vollkommen; im Gegenteil, es bestand, wie erwähnt, während des Anfalles und im Interwall eine mäßiggradige Hypotonie. (Offenbar deshalb wurde der Tumor klinisch nicht erkannt.) Doch ist es nunmehr retrograd sehr wohl möglich, die durch die genaue klinische Beobachtung des Falles festgestellten Symptome auf die im Tumorgewebe nachgewiesenen Wirkstoffe Arterenol und Adrenalin zurückzuführen. Es ist bekannt, daß Adrenalin eine Tachykardie und, ebenso wie Arterenol, eine Erhöhung des Minutenvolumens des Herzens bewirkt. Die Stoffwechselwirkung des Adrenalins besteht vor allen in einer Hyperglykämie und einer Verschiebung des K/Ca-Quotienten im Blutserum. Letztere, insbesondere die Erhöhung des Serumkaliums, die bei intravenöser Adrenalininjektion regelmäßig auftritt (VERZÁR), beruht jedoch nicht direkt auf einer Adrenalin-, sondern auf einer Cortinwirkung. Der Anstieg des Kaliums nach Adrenalininjektion ist sekundär (VERZÁR). Die 3 bei unserem Falle beobachteten Erscheinungen (Tachykardie, Hyperglykämie und Erhöhung des Serumkaliums) sind also auf die in unphysiologischer Menge vom Tumor gebildeten Wirkstoffe zurückzuführen. Wenn wir noch die Leukocytose, die Schweißausbrüche und das Zittern im Anfall hinzunehmen, sind alle bei der Frau aufgetretenen Symptome durch die Wirkung der bei den von Tumor produzierten Inkrete im Rahmen einer Reizung des Sympathicus, bei der nur das führende Symptom, die Blutdruckerhöhung, fehlte, erkläbar. Das anfallsweise Auftreten mit Steigerung der Krankheitserscheinungen ist

ebenfalls beim Phäochromocytom bekannt und wird auf eine plötzlich vermehrte Inkretausschüttung im Gefolge von Blutungen und Nekrosen im Tumor zurückgeführt.

Dank der genauen klinischen Beobachtung sind wir also in der Lage, die bei dem Falle vorliegenden Krankheitszeichen als Wirkung des Phäochromocytoms anzusehen und können daraus schließen, daß die im Geschwulstgewebe chemisch nachgewiesenen Stoffe zu Lebzeiten in die Blutbahn abgegeben wurden. Die Bezeichnung „stummes“ Phäochromocytom ist also nur in bezug auf das Fehlen des Hauptsymptoms, der Hypertonie, richtig.

Unsere bereits eingangs gestellte Frage geht nun dahin, eine Ursache für das Fehlen jeglicher Hypertonie bei einem im biologischen Versuch wirksamen Phäochromocytom aufzufinden. Die von den Autoren (LIEBEGOTT, WEBER, PODLOUCKY) als Ursache für die Symptomlosigkeit mancher Phäochromocytome angeführte Grund einer mangelnden Differenzierung scheidet zufolge des histologischen Gewebsbildes und des Ergebnisses der chemischen Untersuchung aus. Der Einwand, daß die beiden Stoffe, da von Geschwulstgewebe produziert, nur in bestimmten Eigenschaften normalem Adrenalin bzw. Arterenol gleichwertig gewesen sein könnten, wird durch das Ergebnis des biologischen Versuches widerlegt. Das Fehlen der Herzhypertrophie beweist, daß auch die vor der klinischen Beobachtung aufgetretenen Anfälle ohne Hypertonie einhergingen, da sich anderenfalls im Laufe eines Jahres eine Herzhypertrophie entwickelt haben würde. Einer letzten Möglichkeit, das Fehlen des Hauptsymptoms anders als durch Gegenregulationen zu erklären, müssen wir noch begegnen: die neueren Untersuchungen, insbesondere von v. EULER, haben ergeben, daß die beiden Hormone des NNM sich in ihrer biologischen Wirksamkeit hauptsächlich dadurch unterscheiden, daß das Adrenalin bezüglich des Stoffwechsels 5—10mal stärker wirksam ist als Arterenol, während umgekehrt Arterenol als fast reiner Vasosestricctor entsprechend viel stärker den Blutdruck erhöht. Es wäre nun ein Phäochromocytom denkbar, welches nur, oder fast nur aus adrenalinproduzierenden Zellen aufgebaut ist und dementsprechend weniger zur Blutdruckerhöhung, dagegen vorwiegend zu den Stoffwechselstörungen führt. Von den bisher daraufhin untersuchten Tumoren haben jedoch alle *beide* Wirkstoffe produziert (v. EULER), meist sogar mehr Arterenol als Adrenalin, was sich oft schon zu Lebzeiten an den im Harn ausgeschiedenen Mengen der beiden Hormone nachweisen ließ (v. EULER). Gerade in unserem Falle, bei dem deutliche Stoffwechselstörungen, aber keine Blutdruckerhöhung bestand, hätte ursprünglich an das Vorliegen eines vorwiegend Adrenalin produzierenden Tumors gedacht werden können, obwohl auch ein solcher nicht ganz ohne Einfluß auf das Gefäßsystem und den Blutdruck bleiben

würde. Überdies hat die chemische Untersuchung des Falles das Gegen teil erwiesen (75% Arterenol im Tumor).

Wir haben versucht, durch Anwendung der ALTMANNSchen Granulafürbung, durch die pikrinophile P-Zellen (Adrenalinbildner) und fuchsinophile F-Zellen (Arterenolbildner) im normalen NNM unterscheidbar sein sollen (BÄNDER), histologisch, entsprechend dem Ergebnis der chemischen Untersuchung, die beiden Zellformen im Tumorgewebe zu unterscheiden, erhielten aber, offenbar weil das Material nicht lebensfrisch war, kein verwertbares Ergebnis. Dagegen ist auf das reichliche Vorkommen von Eiweißtropfen, die als Arterenolträger gelten (LIEBEGOTT) hinzuweisen.

Es bleibt somit nur mehr die eingangs erwähnte Erklärungsmöglichkeit, daß nämlich *kompensatorische Regulationen* das sonst für das Phäochromocytom typische Hauptsymptom verhindert haben, offen, da die im Tumor enthaltenen Hormone im biologischen Versuch wirksam waren, dauernd und überdies anfallsweise vermehrt in die Blutbahn ausgeschüttet wurden und die übrigen Begleitsymptome der sympatheticischen Krise erzeugt haben.

Wenn wir nun die übrigen bei unserem Falle erhobenen Befunde auf das Vorhandensein eines morphologisch faßbaren Ausdruckes der angenommenen Gegenregulation prüfen, fällt die hochgradige *Thymushyperplasie* auf. Daß es sich um einen hyperplastischen Thymus gehandelt hat — eine Diagnose, die bekanntlich nur nach sehr kritischer Prüfung gestellt werden darf — geht schon aus dem Gewicht des fast fettgewebsfreien Organes von 34,3 g hervor. Es beträgt, bezogen auf das Durchschnittsgewicht von 16,27 g der 36—45 Jahre alten Frauen nach den von den meisten für zu hoch gehaltenen Zahlen HAMMARS, mehr als das 2fache, nach den von RÖSSLE und ROULET angegebenen Durchschnittsgewichten dieser Altersklasse von 12,5 g fast das 3fache. Auch das histologische Bild der Drüse mit der gleichmäßigen Hyperplasie beider Anteile und Entwicklung zahlreicher neuer HASSALScher Körperchen im Mark berechtigt uns, von einer Thymushyperplasie zu sprechen. Wir möchten nun das Zusammentreffen derselben mit dem ohne Blutdruckerhöhung einhergehenden Phäochromocytom bei der Seltenheit der beiden Organveränderungen nicht für einen bedeutungslosen Zufall halten.

Bekanntlich ist der Thymus leider dasjenige endokrine Organ, von dem wir am wenigsten wissen. Trotz zahlreicher, zum Großteil experimenteller Untersuchungen (BOMSKOV erwähnt über 2000) besteht hinsichtlich seiner Funktion beträchtliche Unklarheit. Seitens einiger Histologen (BÄRGMANN) wird er überhaupt nicht den endokrinen Drüsen zugezählt. Physiologen, Kliniker und Pathologen halten dagegen zumeist an seiner endokrinen Funktion fest. Immerhin sind einige, in erster Linie von den Pathologen festgestellte Tatsachen, die eine endokrine Tätigkeit wahrscheinlich machen, bekannt: Die Beziehungen zwischen Thymus und Schilddrüse und solche zwischen Thymus und

NN. Die Thymushyperplasie bei Morbus Basedow hat eine verschiedene Deutung erfahren: Zum Teil (SCHMINCKE, CHVOSTEK) wird angenommen, daß die Thymushyperplasie im Rahmen einer anormalen Konstitution mit allgemeinen Störungen der endokrinen Drüsen als Teilerscheinung zu werten sei, oder daß ein funktioneller Parallelismus zwischen Thymus und Schilddrüse bestehe (WEGELIN). Andere Untersucher (GIERKE, HART) denken an eine gegenseitig ausgleichende Wirkung. Die neueren Untersuchungen (VERZÁR; BOMSKOV; ZONDEK und KÖHLER; HOFF) machen es wahrscheinlich, daß der hyperplastische Thymus eine Hemmungswirkung auf die Basedow-Schilddrüse ausübt und die Thymushyperplasie eine antagonistisch kompensatorische Reaktion darstellt, wobei unter anderem eine vagotonisierende Wirkung des Thymustoffes angenommen wird (ZONDEK und KÖHLER; WIESEL). Diese Feststellung ist in unserem Zusammenhang besonders bedeutungsvoll, da ja das Phäochromocytom ähnlich wie die Basedowstruma eine den Tonus des Sympathicus steigernde Wirkung ausübt und gerade bei unserem Falle mit fehlender Blutdruckerhöhung die Ähnlichkeit der Symptome noch größer wird. Daraus könnten wir schließen, daß die Thymushyperplasie in unserem Falle eine ähnliche kompensatorische Reaktion auf das Phäochromocytom darstellt. Dies um so mehr, als der histologische Typus der Hyperplasie dem bei Basedowstruma sehr ähnlich ist.

Außer dieser, nur in Analogie verwertbaren Beziehung bestehen aber auch direkte, anatomisch gesicherte Beziehungen zwischen Thymus und NN selbst. Wir meinen die seit langem bekannte Thymushyperplasie bei Morbus Addison. Auch experimentell tritt regelmäßig eine Thymushyperplasie ein, wenn man bei Katzen oder Ratten die NN exstirpiert und sie nur mit NaCl, nicht mit NN-Präparaten am Leben erhält (INGLE, REINHARDT). Diese Befunde sprechen für das Bestehen enger Beziehungen zwischen Thymus und NN. Dementsprechend findet man besonders bei den älteren Untersuchern (SCHMINCKE; HART; WIESEL; DIETRICH und SIEGMUND; KRAUSE) die Angabe, daß die dem Thymus entgegenwirkenden, antagonistischen Drüsen die NN (und die Geschlechtsdrüsen) sind. Daraus wurde von ihnen gefolgert: wenn bei Zerstörung oder hypoplastischer Entwicklung des chromaffinen Systems ein Wegfall der die Thymuswirkung hemmenden NNM-Produkte eintrete, erhalte der Thymus das Übergewicht und werde hyperplastisch, woraus eine Hypotonie resultiere. Dafür, insbesondere für die aktive Rolle des Thymus bei diesem Vorgang sprachen auch experimentelle Untersuchungen, wobei durch Einspritzung von wäßrigem Thymusextrakt bei NN-gesunden Hunden eine deutliche Blutdrucksenkung nachgewiesen wurde, bzw. eine reaktive Vermehrung des Blutadrenalin nach der Injektion auftrat (SVEHLA, ADLER).

Wenn wir diese Untersuchungsergebnisse für unseren Fall verwerten, indem wir die direkten Beziehungen zwischen NN und Thymus als antagonistisch anerkennen, liegt die Annahme nahe, auch bei der vorliegenden Überfunktion beider (Hyperplasie einerseits, hormonell aktiver Tumor andererseits) diesen Mechanismus anzunehmen und das Fehlen der Blutdruckerhöhung bei unserem Phäochromocytom auf die Wirkung antagonistisch-hypotonisierender Stoffe von seiten des hyperplastischen Thymus zurückzuführen. Wir könnten also den Ausdruck der kompensatorischen Regulation, welche bei unserem Falle sogar überschießend war und zu einem geringen Hypotonus geführt hatte, in dem hyperplastischen Thymus erblicken.

Wie weitere Untersuchungen ergeben haben, liegt die Lösung der Frage aber nicht so einfach. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß die im Thymus zweifellos vorhandene blutdruckherabsetzende Substanz nicht organspezifisch ist und z. B. auch im Gehirn und im Pankreas vorkommt (WIESEL). Andererseits geht die Thymushyperplasie der NN-losen Tiere nicht auf die Verabreichung von Adrenalin zurück, sondern auf Desoxycorticosteron (INGLE). Auch der Morbus Addison bessert sich nicht auf Mark-, sondern auf Rindenhormone. Das würde also nur für einen zwischen Thymus und NNR bestehenden Antagonismus sprechen. Dazu ist nun allerdings zu bemerken, daß eine schon seinerzeit festgestellte (KUTSCHERA-AICHBERGEN, KONSCHEGG) und nunmehr auch chemisch sichergestellte innige Beziehung zwischen NNR und NNM besteht, wobei ein funktioneller Synergismus schon dadurch gewährleistet ist, daß von der Rinde gebildete Faktoren die Synthese der Markhormone überhaupt erst ermöglichen (HOLTZ und BACHMANN). Es ist daher ohne weiteres denkbar, bzw. noch besser verständlich, daß die Thymushyperplasie der NN-losen Tiere auf Markhormone allein nicht zurückgehen kann. Dementsprechend bezieht sich der Antagonismus zwischen Thymus und NN offenbar auf Rinde und Mark.

Eine weitere Besonderheit unseres Falles, die sich auf den Antagonismus Phäochromocytom—Thymushyperplasie bezieht, ist in diesem Zusammenhang noch kurz zu besprechen: Bekanntlich findet man bei der Thymushyperplasie neben der Hyperplasie des lymphoreticulären Gewebes in der Regel eine deutliche Lymphocytose im Blutbild (lympho-exzitatorische Funktion des Thymus) (SCHMINCKE, WIESEL). Beides fehlte bei unserem Falle. Die Lymphocytewerte im Blut betrugen 6% bis höchstens 15%. Offenbar liegt der Grund hierfür in der antagonistischen Wirkung des Phäochromocytoms, welches bekanntlich eine Leukocytose mit Ansteigen der Segmentkernigen hervorruft (HOFF).

Zusammenfassend kann unsere Annahme, daß Beziehungen zwischen unserem „stummen“ Phäochromocytom und dem hyperplastischen Thymus bestanden, demnach durch folgende Punkte gestützt werden:

1. Antagonismus zwischen NN und Thymus.
2. Experimentell nachgewiesene (wenn auch unspezifische) hypotonisierende Wirkung von wäßrigem Thymusextrakt.
3. Analogie zur kompensatorisch antagonistischen Thymushyperplasie bei Morbus Basedow (einer ebenfalls mit Erhöhung des Sym patheticotonus einhergehenden Erkrankung).
4. Fehlen der lymphoexzitatorischen Wirkung des hyperplastischen Thymus als Ausdruck der entgegengesetzten Wirkung des NNM-Tumors.

Die übrigen klinischen Befunde und Krankheitszeichen, wie besonders Tachykardie und Hyperglykämie wurden abgesehen vom Syndrom bei Phäochromocytom auch als Thymuswirkung allein gesehen (SCHMINCKE, BOMSKOV, HART). Gerade deshalb, möchten wir sagen, weil es sich um parallel laufende Wirkungen von NN und Thymus handelt, waren diese Symptome so deutlich ausgebildet.

Wie immer bei Thymusfragen sind auch diese Befunde, insbesondere die Hyperglykämie, nicht unwidersprochen geblieben (RECHENBERGER, GÜTHERT und SCHAIERER; ANSELMINO und LOTZ).

Die histologischen Schilddrüsenveränderungen (einzelne Proliferationsinseln in einer kolloidreichen großfollikulären Drüse) sind ohne wesentliche Bedeutung, bzw. können als Parallelerscheinungen zum Phäochromocytom gedeutet werden, da bezüglich Schilddrüse-NNM synergische Beziehungen erwiesen sind (BACHMANN; WEGELIN; DIETRICH und SIEGMUND).

Nach dem Gesagten können wir also zusammenfassend festhalten, daß das Bestehen von kompensatorischen Regulationen bei unserem Falle aus den oben angeführten Gründen anzunehmen ist; weiterhin, daß Beziehungen im Sinne eines Antagonismus zwischen Phäochromocytom und Thymushyperplasie wahrscheinlich sind. Ob dieser Antagonismus sich nun so auswirkt, daß der Tumor ohne eine Blutdruck erhöhung beim Geschwulsträger hervorzurufen, mit einer geringen Hypotonie einherging, können wir nicht beweisen, da schon bei der Physiologie des normalen Thymus widersprechende Befunde vorliegen, es erscheint im Zusammenhang des Falles zumindest möglich und wurde wegen der daraus sich ergebenden Rückschlüsse auf die Thymusfunktion genauer besprochen.

Nach Durchsicht des uns zugänglichen Schrifttums fanden wir weder bei den gewöhnlichen noch bei den wenigen, hier einschlägigen Fällen von „stummen“ Phäochromocytomen mit positivem biologischen Test Angaben über das Verhalten des Thymus. Wir wollen auch keineswegs behaupten, daß bei allen „stummen“ Phäochromocytomen der von uns angenommene Mechanismus in Betracht kommt, sondern wollten nur darauf hinweisen, daß die geschilderten Regulationen dabei möglich sind und speziell bei dem vorliegenden Falle einige Wahrscheinlichkeit

für sich haben. Selbstverständlich können wir morphologisch nicht faßbare Regulationen von seiten des Hypophysen-Zwischenhirnsystems (die gegebenenfalls auch über den Thymus zur Wirkung kommen könnten), nicht ausschließen.

Der Fall ist vielleicht auch geeignet, die bisher vorhandene Diskrepanz zu beleuchten, die darin besteht, daß die blutdruckerhörende Wirkung des Adrenalins und Arterenols beim Phäochromocytom voll anerkannt wird, während die Rolle des NNM bei der Aufrechterhaltung des *normalen Blutdruckes* (KONSCHEGG) heute sozusagen in der Versenkung verschwunden ist. Nachdem bei vielen Funktionen der Nebenniere der Synergismus zwischen Rinde und Mark erwiesen ist, kann es sich als nützlich erweisen, in Hinkunft bei Phäochromocytomen, insbesondere bei solchen mit dauernder Hypertonie, die Rolle der Rinde zu berücksichtigen.

#### *Zusammenfassung.*

Es wird über einen Fall von Phäochromocytom der linken Nebenniere bei einer 43 Jahre alten Frau berichtet. Dieselbe erkrankte 1 Jahr vor dem Tode mit den Begleitsymptomen einer stark vermehrten Arterenol- und Adrenalinausschüttung, bzw. sympathicotonischen Krise, die dauernd und anfallsweise verstärkt auftrat, während das Hauptsymptom, die Hypertonie, sowohl während der Anfälle als auch im Intervall vollkommen fehlte. Dementsprechend war bei der Obduktion auch keine Herzhypertrophie nachweisbar.

Die chemische Analyse der Geschwulst, deren morphologische Besonderheiten geschildert werden, ergab, daß im Tumorgewebe 21,3 mg Arterenol und 7,1 mg Adrenalin enthalten waren. Der Tumorextrakt war im biologischen Versuch hoch wirksam und führte zu einer erheblichen Blutdruckerhöhung beim Versuchstier.

Als Ursache für diese widersprechenden Befunde erscheint die Annahme kompensatorischer Regulationen gerechtfertigt, da andere Deutungsmöglichkeiten, die kurz besprochen werden, auszuschließen waren.

Der morphologisch faßbare Ausdruck der Gegenregulationen wird darin gesehen, daß als 2. Hauptbefund bei dem Falle ein 34,3 g schwerer hyperplastischer Thymus gefunden wurde. Die im Schrifttum niedergelegten Korrelationen zwischen NN und Thymus, die in den Hauptfunktionen — soweit sie, insbesondere beim Thymus, bekannt sind — als antagonistische gelten, werden zur Klärung herangezogen.

Die Möglichkeit eines gegenseitig kompensierenden Wirkungsmechanismus zwischen Phäochromocytom und Thymushyperplasie wird als Ursache für das Fehlen der Blutdruckerhöhung bei unserem Falle in Erwägung gezogen.

### Literatur.

- ADLER, L.: Dtsch. Z. Chir. **252**, 241, 658 (1939). — ANSELMINO u. LOTZ: Klin. Wschr. **1942**, 611. — BACHMANN, R.: Verh. dtsch. Ges. Path. (36. Tagg) **1952**, 68. — BÄNDER, A.: Zit. nach BACHMANN. — BARGMANN, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. Stuttgart: Georg Thieme 1951. — BOMSKOV, CH.: Endokrinol. **23**, 225, 239 (1941). — Klin. Wschr. **1942**, 1009. — CHVOSTEK, H.: Zit. nach SCHMINCKE. — DIETRICH, A., u. H. STEGMUND: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. VIII. Berlin: Springer 1926. — EULER, U. S. v.: Lancet **1950**, 387. — Triangel **1**, 101 (1953). — GIERKE, H. v.: Münch. med. Wschr. **1907**, 775. — HAMMAR, F.: Zit. nach SCHMINCKE. — HART, F.: Erg. Path. **20**, 1 (1922). — HEIMBUCHER, E.: Zit. nach LIEBEGOTT. — HOFF, F.: Klinische Physiologie und Pathologie. Stuttgart: Georg Thieme 1952. — Verh. dtsch. Ges. Path. (36. Tagg) **1952**, 89. — HOLTZ, P., u. F. BACHMANN: Naturwiss. **1952**, 116. — INGLE, R.: Zit. nach VERZÁR. — KALK, H., u. F. BÜCHNER: Klin. Wschr. **1934**, 613. — KNACKE, E.: Virchows Arch. **308**, 615 (1942). — KONSCHEGG, TH.: Wien. klin. Wschr. **1940**, 269. — KRAUSE, S.: Z. ärztl. Fortbildg **36**, 678 (1939). — KUTSCHERA-AICHBERGEN, H.: Frankf. Z. Path. **28**, 262 (1922). — LIEBEGOTT, G.: Verh. dtsch. Ges. Path. (36. Tagg) **1952**, 20. — LÖBLICH, H. J.: Virchows Arch. **324**, 202 (1953). — NORDMANN, M., u. E. LEBKÜCHNER: Virchows Arch. **280**, 152 (1931). — PODLUCKY, F. H.: Virchows Arch. **306**, 372 (1940). — RECHENBERGER, J., H. GÜTHERT u. E. SCHAIRER: Klin. Wschr. **1942**, 177. — REINHARDT, P.: Zit. nach VERZÁR. — RÖSSLE, R., u. F. ROULET: Maß und Zahl in der Pathologie. Berlin: Springer 1932. — SCHMINCKE, A.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. VIII. Berlin: Springer 1926. — STAEMMLER, M.: Beitr. path. Anat. **91**, 30 (1933). — SVEHLA, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **43** (1900). — VERZÁR, F.: Lehrbuch der inneren Sekretion. Liestal: Lüdin AG. 1948. — WEBER, H. W.: Frankf. Z. Path. **60**, 228 (1949). — WEGELIN, C.: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. VIII. Berlin: Springer 1926. — WIESEL, J.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. XVI/1. Berlin: Springer 1930. — ZONDEK, H., u. G. KÖHLER: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. XVI/1. Berlin: Springer 1930.

Dr. ALBERT PROPST, Graz (Österreich), Pathologisches Institut  
der Universität, Auenbruggerplatz 25.