

Aus dem Institut für Arbeitsmedizin „L. Devoto“ der Universität Milano (Prof. Dr. E. C. VIGLIANI), aus dem Institut für Pathologische Anatomie der Universität Milano (Prof. Dr. P. REDAELLI), und dem Institut für spezielle pathologische Medizin der Universität Milano (Prof. Dr. G. MELLI).

Physiomorphologische Betrachtungen über einen Fall von Phäochromocytom, histologisch untersucht mit der Methode von HILLARP-HÖKFELT.

Von

ENRICO GHISLANDI, GUIDO GUIDOTTI und LUCIANO CAVALCA.

Mit 9 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 16. Februar 1955.*)

Sobald das Arterenol als eigenwertiges Hormon erkannt worden war (BACQ, v. EULER 1946, TULLAR), ergab sich eine Reihe von physiologischen und klinischen Problemen, unter anderem auch die Aufgabe, eine Methode ausfindig zu machen, um die histologische Unterscheidung des Adrenalins und des Noradrenalins in der Nebenniere, dem Hauptspeicherungsorgan, zu ermöglichen.

Während die Kenntnisse der Physiologie dieser beiden Stoffe äußerst schnell fortgeschritten sind, ist die Möglichkeit ihrer histologischen Erkennung erst mit einer vor kurzem erschienenen Arbeit erreicht worden (HILLARP-HÖKFELT 1953).

Da wir Gelegenheit hatten, einen typischen Fall von Phäochromocytom zu beobachten und später auch das frische Operationsstück zu erhalten, war es möglich, das Studium dieses Materials nach der oben genannten Methode vorzunehmen, und zwar mit der Schnelligkeit, welche die Zuverlässigkeit der Ergebnisse gewährleistet.

Abgesehen davon, daß es wahrscheinlich der erste Fall von Phäochromocytom ist, der histologisch mit dieser neuen Methode untersucht worden ist, können deren Ergebnisse Anhaltspunkte für die Betrachtungen über die biochemischen und physiologischen Probleme auf dem Gebiete der sympathicomimetischen Amine geben.

Es ist zweckmäßig, in einer kurzen Zusammenfassung die Verfahren und die bisher bekannten histologischen Methoden für das Studium der mit Phenolfunktion versehenen Verbindungen und besonders der Catecholamine, die in der Nebenniere enthalten sind, wiederzugeben, um so deren Unzulänglichkeit für die differenzielle Erkennung der beiden hormonalen Hauptprodukte (Adrenalin und Noradrenalin) aufzuzeigen.

Die Gegenüberstellung des chemischen Vorgangs, der diesen Verfahren zugrunde liegt, mit jenem, auf dem die Methode von HILLARP-HÖKFELT beruht, läßt annehmen, noch bevor man die rein histologische Gegen-

überstellung vornimmt, daß die Methode tatsächlich die Möglichkeit bietet, eine differenzielle Darstellung zu erhalten.

Azoreaktion und Indoreaktion bestehen in der Bildung einer Azofarbstoffverbindung durch Kuppelung eines Gewebsphenols in alkalischem Milieu mit einem Diazosalz (Azoreaktion) bzw. in der Bildung eines blauen oder grünen Farbstoffes, der der Gruppe der Indamine angehört, durch Oxydation eines aromatischen Paradiamins in Gegenwart eines Gewebsphenols (Indoreaktion). Beide Reaktionen erfordern die Gegenwart eines freien Phenolhydroxyds, und in gleicher Weise muß die Ortho- oder Para-Stellung mit Bezug auf dieses Hydroxyd frei sein. Abgesehen davon, daß man sie nicht für frische Gewebe verwenden kann, da die Lokalisation der darzustellenden Stoffe weitgehend verändert ist, beziehen sich beide Reaktionen auf eine Anzahl von Phenolverbindungen, jedoch ohne besondere Elektivität für die Orthodioxyverbindungen, und außerdem enthalten sie die Gegenwart der Seitenkette nicht.

Reaktionen nach VULPTIAN (sideroaffine) und verwandte Reaktionen. Diese Gruppe von Reaktionen nützt die Eigenschaft der Orthodioxyphenole aus, nach Behandlung mit Eisenperchlorid Farbverbindungen zu geben. Sie sind selektiver als die beiden vorhergehenden, haben aber den Nachteil, daß sie nur eine sehr blasses Färben geben und somit nur schwer erkennbar sind; außerdem unterscheiden sie die strukturellen Variationen der Seitenkette nicht.

Reaktionen nach QUASTEL (mit essigsaurer- und Ammoniummolybdat). Sie haben die gleiche chemische Spezifität und die gleichen histologischen Nachteile wie die vorhergehenden.

Silberaffine Reaktionen. Diese zeigen das Vorhandensein von reduzierenden Substanzen im allgemeinen; folglich fehlt ihnen die Spezifität in bezug auf die Catecholamine. Trotzdem sind sie zur Darstellung der Polyphenole weitgehend verwendet worden (KUTCHERA-AICHERGEN, T. OGATA und A. OGATA, BAGINSKI), weil die histologischen Ergebnisse sehr klar sind.

Reaktion nach GRYNFELT-MULON (mit Osmiumsäure). Den silberaffinen Reaktionen ähnlich, weist sie die Anwesenheit von reduzierenden Stoffen nach (un-saturierte Lipide, Vitamin C, Catecholamine usw.). Infolgedessen ist ihre Spezifität nicht zuverlässig. Es wird hervorgehoben, daß die beiden letzten Reaktionen nicht direkt die reduzierenden Stoffe sichtbar machen (in besonderem Falle die Catecholamine), sondern im Gegenteil die reduzierte Substanz nachweisen, nämlich das Silber und das Osmium. Die reduzierende Substanz geht tatsächlich einer Oxydation und wahrscheinlich auch einer Veränderung der Seitenkette entgegen; vielleicht bildet sie auch eine farbige Verbindung, die festzustellen nicht möglich ist, entweder weil sie von der Präcipitation des reduzierten Stoffes verdeckt ist oder weil sie sich in den verwendeten Reagentien gelöst hat.

Chromaffine Reaktion: Sie besteht in der Bildung von braunen Farbverbindungen, welche komplexe Derivate der Oxydation von Polyphenolen und der Polyamine sind. In ihrer Bildung kommt außer der Oxydation der Phenolgruppen die Veränderung der Seitenkettenstruktur hinzu. Diesem doppelten Geschehen folgt dann aller Wahrscheinlichkeit nach eine Melaninclususbildung. Im Gegensatz zu den Reaktionen der Silberaffinität und Osmiumaffinität, ist der Stoff, welcher in der chromaffinen Reaktion entsteht, ein Derivat des zu erkennenden Materials und nicht des Oxydationsagens (Bichromat, Jodat); es handelt sich also in diesem Falle um eine direkte Darstellung. Im Vergleich zu allen anderen hier aufgezählten Reaktionen ist die Spezifität dieser Reaktion besonders hervortretend, da die Stoffe, die eines solchen Verhaltens fähig sind, im Organismus nur in beschränkter Anzahl vorhanden sind.

Aus dieser Zusammenfassung geht klar hervor, daß keine der in Erwägung gezogenen Reaktionen imstande ist, auf histologischem

Wege die verschiedenen Catecholaminverbindungen und im besonderen das Adrenalin vom Noradrenalin zu unterscheiden.

Die Lösung des Problems wurde von HILLARP und HÖKFELT (1953) mit der Veröffentlichung einer Methode gegeben, welche imstande ist, histologisch nur einige der Catecholstoffe des Nebennierenmarks sichtbar zu machen (Noradrenalin, Dopa, Hydro-oxy-tiramin), das Adrenalin ausgeschlossen. Da der Gehalt an Dopa und an Hydroxytiramin der Marksubstanz der Nebenniere unter physiologischen Bedingungen gewöhnlich sehr spärlich ist (HÖKFELT 1951, SHEPHERD, WEST, GOODALI), ergibt sich, daß die Verfasser eine Methode verwirklicht haben, die praktisch nur das Noradrenalin sichtbar macht.

Auf Grund von Versuchen „in vitro“ wurde festgestellt, daß das Noradrenalin mit Kaliumjodat bei einem $p_H = 4,0$ und $6,0$ in Acetatpufferlösung und auch bei einem $p_H = 5,4$ in Phosphatpufferlösung sehr schnell ein Pigment bildet, während das Adrenalin, unter den gleichen Bedingungen, keine Erscheinung dieser Art zeigt. Bei einem $p_H = 6,9$ sah man das Auftreten eines nur bescheidenen und vernachlässigbaren Niederschlages.

Im Gewebe ging die Bildung des Pigmentes auf Kosten des Noradrenalins nur bei einem $p_H = 6,0$ in Acetatpufferlösung und bei $p_H = 5,4$ in Phosphatpufferlösung vor sich. Das Fehlen dieser Erscheinung bei $p_H = 4,0$ in Acetatpufferlösung wurde von den Verfassern als Folge der langsamten Pigmentbildung erklärt; aus diesem Grunde konnte sich das Amin aus dem Gewebe noch vor seiner Cyclusbildung lösen.

Das Prinzip der Methode ist also auf die oxydierende (pigmentbildende) Wirkung des Kaliumjodats zurückzuführen (GÉRARD, CORDIER, LISON 1930), welche der des Kaliumbichromats ähnlich ist und die differenzierte Oxydationsfähigkeit der Catecholamine bei verschiedenen p_H -Werten ausnützt. Vom chemischen Gesichtspunkt aus gesehen, würde es sich also wie in der chromaffinen Reaktion um einen Oxydationsvorgang der Catecholsubstanzen handeln, verbunden mit der Koppelung der Seitenkette bis zur Bildung von cyclischen Verbindungen.

HILLARP und HÖKFELT (1953) haben somit auch indirekt die Gültigkeit dieser Methode zur besonderen Sichtbarmachung des Noradrenalins dem Adrenalin gegenüber bestätigt, indem sie einen engen Zusammenhang zwischen dem morphologischen Befund und dem unterschiedlichen Gehalt von Noradrenalin im Nebennierenmark bei verschiedenen Tieren festgestellt haben.

Eigene Beobachtung.

P. Virginio, 40 Jahre alt, Kraftwagenlenker. Seit 18 Jahren leidet er an Anfällen mit Blässe, Herzklöpfen, Kopfschmerzen, Bradykardie von unerklärbarer Natur. Mit der Zeit haben die Häufigkeit und die Stärke der Beschwerden zugenommen. Seit einem Jahr Polydypsie und Polyurie.

Er tritt in die Klinik wegen Hochdruck und Diabetes ein.

Die objektive Untersuchung ist gänzlich negativ, außer der Zone der relativen Herzdämpfung, die „in toto“ vergrößert ist, jedoch mit Vorwiegen der linken Hälfte. 1. Ton unrein über der Herzspitze, 2. Ton verstärkt über der Aorta. Arterieller Blutdruck (Oberarm) 135 mm Hg/max., 85/min; Puls: 75, rythmisch.

Augenbefund. Visus in \widehat{O} 10/10; Fundus: die Farbe ist heller als die normale Papille mit akzentuierter physiologischer Exkavation. Arterienkaliber leicht vermindert im Vergleich zum Normalen, mit normalen Reflexen. Zeichen von leichter arteriovenöser Kompression an den Kreuzungsstellen. Einige kleine hämorrhagische Flecke. Im linken Auge, im nasalen Anteil, bemerkt man einen Fleck mit exsudativem Charakter.

Laboratoriumsuntersuchungen (es werden nur die Daten angeführt, die mit der Krankheit verbunden sind). Blut: Glykämie g 2,80%, Rest-N g 0,41%. Harn: Glykosurie und ungefähr 200 g in 24 Std. Keine Acetonurie. Grundumsatz: + 20%.

Bestimmung der Catecholamine in der Harnauscheidung (biologische Methode nach v. EULER). Ausgeschiedene Catecholamine in 24 Std: insgesamt γ 5531,5

$$\text{davon} \quad \begin{cases} \text{Adrenalin } \gamma 3530,5 & (\text{normal } 20 \gamma), \\ \text{Arterenol } \gamma 2001,0 & (\text{normal } 60 \gamma). \end{cases}$$

Pneumoperitoneum: Oberhalb des rechten Nierenschattens begrenzt die Luftblase einen rundlichen, gut abgrenzbaren Schatten, dessen Undurchsichtigkeit ähnlich der der parenchymalen Organe ist. Durchmesser in frontaler Projektion, ungefähr 9,0 cm. In seitlicher Projektion beträgt der Abstand von der hinteren Wand 7–11 cm.

Histaminintest. 10 μ intravenös bewirken nach 30 sec eine Blutdrucksteigerung über 300 mm Hg/max. und 180/min, diffuse Blässe, Kopfschmerzen, Bradykardie; später Tachyarrhythmie und Herzklopfen.

Klinischer Verlauf. Während des Aufenthaltes im Krankenhaus waren die basalen Blutdruckwerte normal (140/85). Diurese: 2000–2500 cm³ je Tag.

Es wiederholen sich die hypertensiven Anfälle, mehrere am Tage, mit Blutdruckwerten (arteriell) 280/160, mit Blaßheit, Bradykardie, gefolgt von Tachyarrhythmie, leichten ringförmigen Kopfschmerzen und Herzklopfen.

Operativer Eingriff. Pentothal-Stickstoffoxydul-Äther, Lombotomia dextra, in der Gegend der 12. Rippe, Eindringen in den perirenalen Fettraum und Aufsuchen der Nebennierenkapsel, welche „in toto“ abgetragen wird, nach vorhergehender Blutstillung der Gefäßstümpfe.

Makroskopisches Aussehen. Die Geschwulst, im rechten Nierenraum gelegen, in suprarenalem Sitz, hat eine etwa ovale Form, mit glatter Oberfläche. An der Peripherie kann man Reste der Nebenniere erkennen, deren Rinde verhältnismäßig gut erhalten ist (Abb. 1).

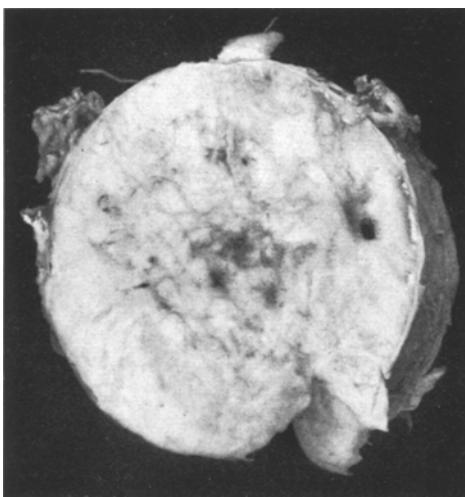


Abb. 1. Transversaler Schnitt der Tumormasse (1mal). Links am Rand sind die Reste der Nebennierenrinde sichtbar.

Die Masse hat einen Durchmesser von $9 \times 6 \times 6$ cm und ein Gewicht von 102 g. Die Konsistenz ist elastisch. Beim Schnitt zeigt die Neof ormation noch eine gut erkennbare Struktur, außer in kleinen zentralen Zonen, wo man Hämorrhagien und Nekrosen bemerkt. Sie besteht aus einem homogenen, angeschwollenen Gewebe von rosa-grauer Farbe mit einigen dunkelroten Flecken. Gut sichtbar ist die fibröse abgrenzende Kapsel.

Bestimmung der Catecholamine im Geschwulstgewebe:

Noradrenalin γ 6233,4 je g des frischen Gewebes (normal γ 250)

Adrenalin γ 15365,0 je g des frischen Gewebes (normal γ 1200).

Totalinhalt in den 102 g des Tumors:

Noradrenalin γ 635806,00 (28,9%).

Adrenalin γ 1567230,00 (71,1%),

(Biologische Bestimmung nach v. EULER: rectales Coecum des Huhns und Blutdruck bei der Katze.)

Histochemische Methodik.

Teile des Tumors wurden fixiert:

1. In 10%igem neutralem Formol. Ein Teil des Materials wurde in Paraffin eingebettet, was für das Studium einer allgemeinen Orientierung diente; ein Teil wurde in Gefrierschnitten geschnitten, für Untersuchungen der Lipide mit Anwendung von Sudanschwarz und von Fettrot.

2. In Flüssigkeit von Carnoy. Die in Paraffin eingebetteten Stücke wurden mit Hämatoxylin-Eosin, mit der Methode von HOTCHKISS zur Erkennung der 1,2 glycol-, 1-hydroxyd-2-amino-, 1-hydroxyd-2-alchil-amino-, 1-hydroxyd-2-keto-Gruppen, mit den Methoden von MILLON-POLLISTER (Trichloressigsäure und Schwefelsäure) und mit der Xanthoproteinreaktion für die Untersuchung der Eiweißstoffe, und mit den Methoden von UNNA-PAPPENHEIM und FEULGEN für die Nucleinsäuren gefärbt.

3. Im formolischen Fixierungsmittel von MÜLLER zur Untersuchung der chromaffinen Reaktion.

4. In einer wäßrig-alkoholischen ammoniakalischen Silbernitratlösung (PECCIAI, GUIDOTTI 1955) zur Erkennung der aktiven reduzierenden Gruppen, die für die Silberaffinität verantwortlich sind.

5. In der Reaktionsflüssigkeit von HILLARP und HÖKFELT (1953), (Kaliumjodat 2,5% in Pufferlösung von Essigsäure-acetat Na 0,5 M mit $p_H = 6,0$) für die Untersuchung des Arterenols.

Es wurde die Originalmethode angewendet und eine technische Modifikation von ihr, welche die Gefrierschnitte mit der Einbettung in Paraffin ersetzt (Abb. 2); die Stücke wurden 2—18 Std in das Reagens und nachher in neutrales Formol (10%ige Lösung) 24 Std lang eingetaucht, in der Alkoholserie rasch entwässert, mit Methylbenzoat (oder Xylo) aufgehellt, und in Paraffin eingebettet. Man erhielt Schnitte von $5-8 \mu$, welche in Kanadabalsam beobachtet wurden, eventuell nach Kontrastkernfärbung.

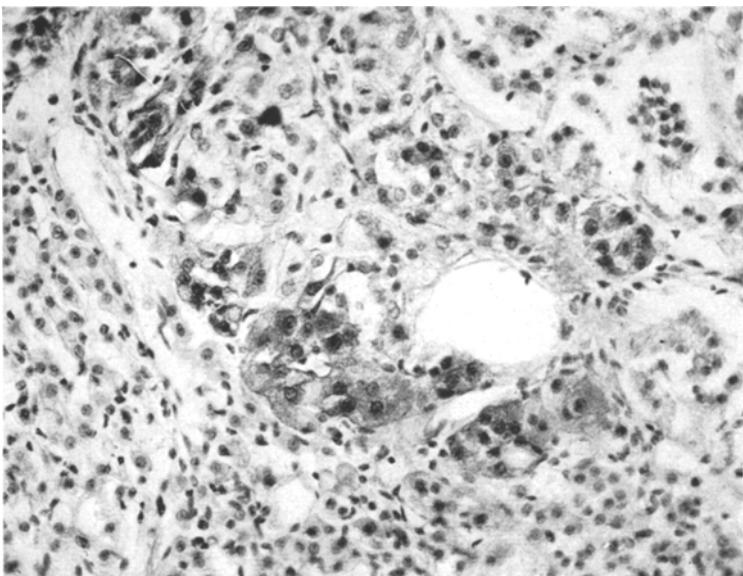


Abb. 2. Nebenniere der Katze. Methode von HILLARP-HÖKFELT nach Paraffineinbettung. Kontrastkernfärbung mit Karmalaun (MAYER) (320mal). Einige Zellnesteder des Marks sind positiv. Die anderen Zellen des Marks und die Zellen der Rinde sind nicht gefärbt.

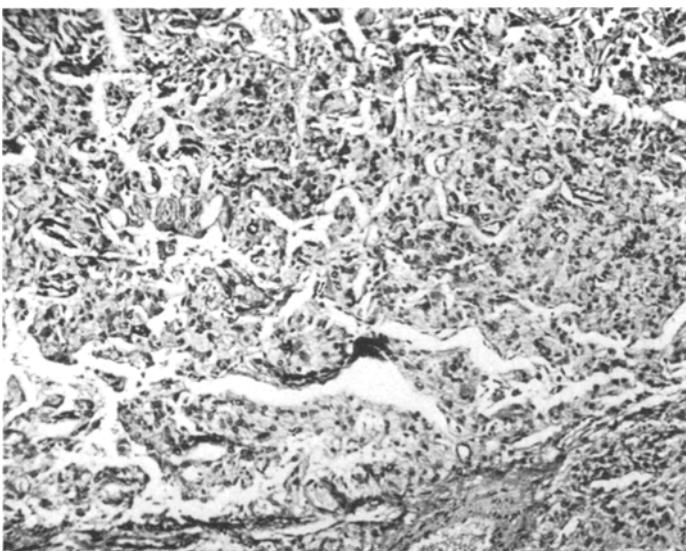


Abb. 3. Phäochromocytom. Hämatoxilin-Eosin (80mal). Gesamtansicht.

Morphologisches Studium der Geschwulst.

Mit den üblichen Fixierungen (10%iges Formol, Carnoy) und Färbungen (Hämatoxylin-Eosin, Azan) zeigt die architektonische Anordnung der Neoformation sehr verschiedene Bilder (Abb. 3). Die Zellen sind

vorwiegend in unregelmäßigen Strängen, die untereinander netzförmig anastomosieren, angeordnet, oder in kompakteren Ansammlungen, die mehr oder weniger vascularisiert sind, gelagert, während Zonen nicht fehlen, in denen eine fibröse Struktur vorherrscht, welche Zellnester von verschiedener Ausdehnung trennt. Anderswo sieht man Zellen, die mit einiger Regelmäßigkeit palisadenartig um leere Räume oder Capillaren gelagert sind, so daß sie ein rosettenförmiges oder pseudofollikuläres Aussehen annehmen. Die Elemente, aus denen die Neoformation besteht, sind größtenteils Zellen von durchschnittlichem Volumen, von polygonaler, rundlicher oder auch zylindrischer Form, mit gut erkennbarem und scharf begrenztem Cytoplasma, das oft sehr reichlich ist. Es fehlen jedoch nicht kleinere Zellen mit spärlichem, schlechter erkennbarem Cytoplasma, und sehr große Elemente, die oft mit einem Riesenkern oder mit mehreren Kernen versehen sind.

Das Cytoplasma ist im allgemeinen mit sehr feinen Granula von violettröter Farbe nach Hämatoxylin-Eosinfärbung gefüllt; wenn aber diese Granula nur spärlich sind, nehmen die Zellen einen schaumigen und vacuolierten Charakter an, und das Gewebe der Neubildung hat den Anschein eines chromophoben Reticulumums.

Ein häufiger bemerkenswerter Befund ist der von hyalinen kolloidartigen Tropfen, die sich als runde Formationen darstellen, von rosiger Farbe, von verschiedenem Durchmesser zwischen dem eines Nucleolus und dem einer großen Zelle und mehr. Die Tropfen, einmal einzeln, einmal in Anhäufungen, haben eine verschiedene Lagerung; das Cytoplasma kann von ihnen soweit angefüllt sein, daß es zu einer Verlagerung des Kernes an den Zellrand kommt; ein andermal finden sich die Tropfen einzeln oder angehäuft in den Zellinterstitien, die bald sichtbar normales Aussehen haben, bald in mehr oder weniger große Räume von lichtem Aussehen verwandelt sind, manchmal umgeben von Zellen, die sich wie eine Krone darum lagern, wie um pseudofollikuläre Formationen zu bilden. In diesen Räumen, in der Nähe der Tropfen, befinden sich häufig amorphe Massen, die wahrscheinlich vom Zellzerfall herstammen.

Die Zellkerne haben einen bemerkenswerten polymorphen Charakter. Meistens sind sie rundlich oder oval, oder sie haben auch dreieckige Form, oder sind länglich, nierenförmig, bis zu monströsem Aussehen. Der Chromatingehalt ist im allgemeinen nicht sehr reichlich, doch nicht selten sind die hyperchromatischen Kerne, hauptsächlich wenn sie hypertrophisch sind. Im Kerngefüge bemerkt man häufig ein oder zwei, manchmal hypertrophische Nucleolen, und es ist nicht selten, helle Kerneinschlüsse zu finden. Diese haben verschiedenes Ausmaß, angefangen von den kleinsten, die sich schlecht von den Nucleolen unterscheiden, bis zu den sehr großen mit vesiculösem Aussehen, die sehr

scharf begrenzt sind und fast den ganzen Kernraum einnehmen (Abb. 4 und 5).

Mitosen sind eher selten und oft atypisch. Einzelne Nervenzellen oder auch solche in kleinen Gruppen wurden im Gefüge der Neubildung vorgefunden.

Das Bindegewebe ist spärlich, außer in einigen Zonen, wo dicke kollagene Bündel eine Hyalinisierung anzeigen. Die Vascularisation ist

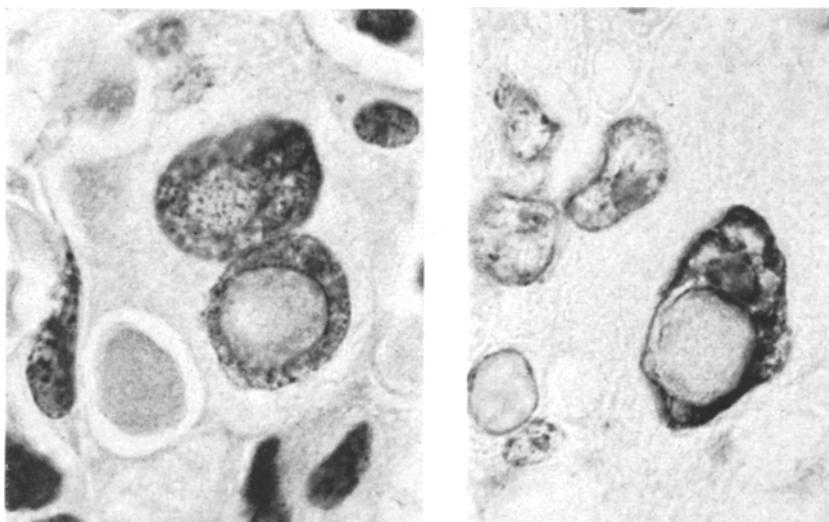


Abb. 4. Phäochromocytom. Hämatoxilin-Eosin (1300mal). Man sieht 2 helle Zelleinschlüsse im Zentrum des Betrachtungsfeldes. In der Nähe eine kleine Masse von hyalin-kolloidartigem Material, umgeben von einem optisch leeren Saum.

Abb. 5. Phäochromocytom. UNNA-PAPPENHEIM. Carnoy (1300mal). In der Mitte sieht man ein Zellelement, dessen hypertropher Kern in der Nähe des pyroninophilen Nucleolus einen großen Einschluß zeigt.

reichlich vorhanden: weite Capillaren verzweigen sich im Gewebe und geben manchmal Anlaß zu oft ausgedehnten Lacunen. Rundzelleninfiltrate und Pigmentablagerungen beobachtet man an einigen Stellen.

Um die Befunde, die wir mit der Methode von HILLARP und HÖKFELT erhalten haben, besser zu erklären und einzureihen, haben wir einige Untersuchungen histochemischer Natur ausgeführt, deren Ergebnisse der allgemeinen Orientierung dienten und die Grundlage eines sicheren Vertrauens und einen relativen Vergleich lieferten.

Histochemische Untersuchungsergebnisse.

Die Untersuchung der Lipide, ausgeführt mit der Methode des Sudanschwarz und des Fettrottes auf in 10%igem Formol fixiertem Material und mit der Gefriermethode geschnitten, hat absolut negative

Befunde ergeben. Nur in wenigen Zellen sind einige feine Fetttröpfchen sichtbar. Hingegen in den Stellen, wo Reste der Nebennieren noch vorhanden sind, bemerkt man, als Ausdruck einer erhaltenen Lipidspeicherung, eine intensive Färbung.

Die Färbung nach HOTCHKISS (Fixierung Carnoy) für die Glucide im allgemeinen hat in den Zellecytoplasmen einen Befund verschiedener, wenn auch geringer Positivität gezeigt, mit häufigem Vorfinden von kleinen Ansammlungen und intracytoplasmatischen Granula, die intensiv

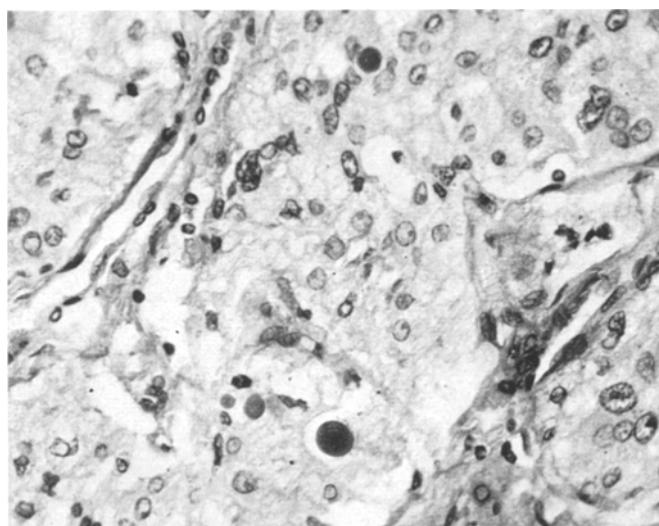


Abb. 6. Phäochromocytom. Hotchkiss-McManus-Hämatoxilin (380mal). Man sieht einige hyalin-kolloidartige positive PAS-Tropfen.

positiv waren. Nicht sehr häufig, jedoch gut erkennbar, war die starke PAS-Positivität der kolloidartigen Tropfen (Abb. 6).

Das Studium der Eiweißstoffe mittels der Xanthoproteinreaktion und der Methoden von MILLON-POLLISTER (für den gesamten Eiweißgehalt: Trichloressigsäure; und für die Nicht-Histon-Eiweiße: Schwefelsäure), hat eine veränderliche Positivität bescheidenen Ausmaßes im Bereich des Zellecytoplasmas gezeigt. Deutlich, wenn auch nicht sehr intensiv, ist die Positivität einzelner hyaliner, kolloidartiger Tropfen.

Die Unna-Pappenheim Färbung zur Erkennung der Nucleinsäuren hat eine ziemliche Anzahl von intracellulären Granula mit deutlicher Affinität gegenüber dem Pyronin gezeigt; diese Granula sind gewöhnlich sehr fein und mehr oder weniger reichlich in den verschiedenen Zellen vorhanden. Auch die hyalinen, kolloidartigen Tropfen haben die Pyroninfarbe angenommen. Im Bindegewebe befindet sich eine bescheidene Anzahl von Plasmazellen und Histiozyten.

Die chromaffine Reaktion, durchgeführt auf den in MÜLLER-fixierten Stücke, hat intensiv positive Befunde in allen Teilen des Präparates ergeben. Die Zellprotoplasmen sind im allgemeinen sehr reich an gelbbraunen Granula, die nur in wenigen Zellen fehlen. In der Mehrzahl der Fälle sind die Zellen, die eine schwache oder negative Henle-Reaktion aufzeigen, dieselben, die einen Charakter betonterer Anaplasie besitzen.

Eine bestimmte Anzahl von Tropfen hat eine klare positive Reaktion gezeigt.

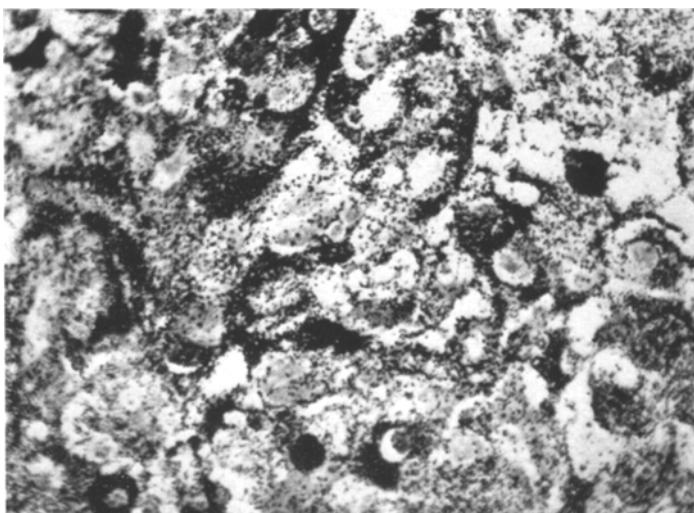


Abb. 7. Phäochromocytom. Silberaffine Reaktion (wässrig-alkoholische ammoniakalische Ag-Lösung (410mal). Die Reaktion ist positiv im Bereich des ganzen Präparates.

Die Anwendung von wässrig-alkoholischen ammoniakalischen Silbernitratlösungen für die Darstellung der reduzierenden Substrate (Aldehydgruppen, z. B. Vitamin C, Sulfhydrylgruppen, polaphenolyrtige Gruppen, Aminophenol- und Polyamingruppen usw.) bringt positive Befunde zur Darstellung in der gesamten Neubildung (Abb. 7). Die Silberkörnchen sind nämlich in großer Anzahl vorhanden: sie füllen das ganze Zellcytoplasma aus und sammeln sich in den leeren Räumen des Interstitiums; manchmal sind sie auch in dem Gefäßblumen sichtbar. Die Verteilung dieser Körnchen ist jedoch sehr verschieden: neben Zellen mit stark positiver silberaffiner Reaktion, bemerkt man andere, bei denen sich der Befund nur auf feine seltene Silberkörnchen beschränkt.

Mit der Reaktion von HILLARP und HÖKFELT, sei es die ursprüngliche, sei es die veränderte (Einbettung in Paraffin), bemerkt man ein verschiedenes Verhalten der Zellen der Geschwulst. Einige Zellstränge zeigen einen Befund von klarer Positivität auf. In diesem Fall ist das

braune Pigment (unlösliches Oxydationsprodukt des Noradrenalins und, falls vorhanden, der Dopa und des Hydroxitiramins) gleichmäßig im



Abb. 8. Phäochromocytom. HILLARP-HÖKFELT; Paraffineinbettung (140mal). Einige Zellgruppen zeigen positive Reaktion verschiedener Intensität.

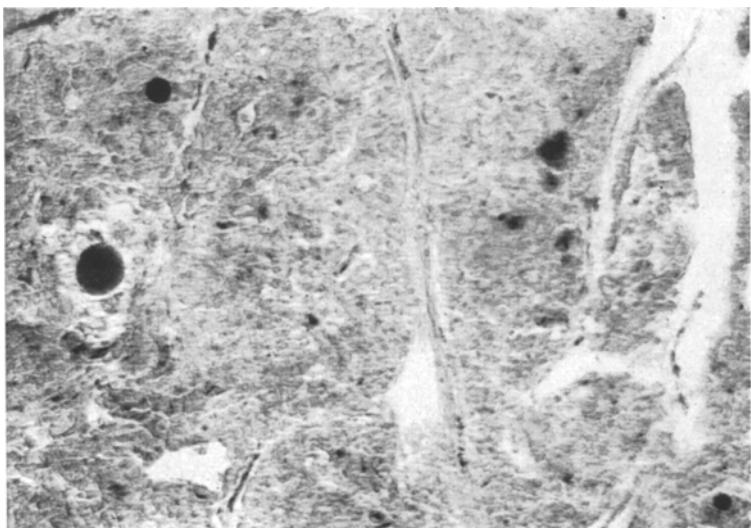


Abb. 9. Phäochromocytom. HILLARP-HÖKFELT (120mal). Vollständige Positivität der Tropfen.

ganzen Cytoplasma verteilt. In den Gefrierschnitten zeigt das Cytoplasma eine homogene Färbung, in den Präparaten dagegen, die man nach Paraffineinbettung erhält, hat das Pigment die Form von feinen

dicht zusammengedrängten Granula. Der größte Teil der Zellstränge zeigt statt dessen eine blaßbraune Färbung (Abb. 8).

Ein Befund von gewissem Interesse ist aus der Beobachtung einiger Tropfen mit klarer Positivität dem Reagens gegenüber gegeben (Abb. 9). Diese Tropfen gleichen, was die Größe, die Form und die topographische Lage anbelangt, den oben beschrieben. Man muß jedoch hervorheben, daß nicht alle Tropfen sich positiv der Reaktion gegenüber verhalten.

Unter den Beobachtungen, welche mit dieser Methode durchgeführt werden konnten, müssen wir noch über einen eigentümlichen Befund berichten, welcher sich auf den Kern bezieht: während sich die Kern-einschlüsse der Reaktion von HILLARP-HÖKFELT gegenüber negativ verhalten, zeigen viele hypertrophische Nucleolen eine schwache, aber deutliche Positivität. Gegenwärtig ist es nicht möglich, der Frage näherzutreten, worauf dieses Verhalten zurückzuführen ist.

Diskussion.

Die chemischen Grundlagen der Reaktion von HILLARP und HÖKFELT.

Die endgültige Aufnahme der Methode zur differentiellen Darstellung des Noradrenalin ist der vollständigen Kenntnis des chemischen Mechanismus untergeordnet, mit dem die Reaktion in bezug auf die beiden Catecholamine vor sich geht.

Man könnte zu allererst denken, daß unter der Wirkung des Kalium-jodates die Oxydation der Catecholstoffe nach den bekannten Schemen vor sich gehe, d. h. über Verbindungen im Indolkern zur Bildung von Melaninpigment führe.

Wenn es in Wirklichkeit so wäre, wäre es äußerst schwierig zu verstehen, wie sich das Pigment nur vom Noradrenalin aus bildet. In dieser Beziehung könnte man einige Hypothesen vorbringen:

a) Es könnte eine höhere Diffusionsgeschwindigkeit des Adrenalin bestehen oder seiner unmittelbaren Oxydationsderivate, im Vergleich zum Noradrenalin und seinen Derivaten. Ein solcher Unterschied, soweit uns bekannt ist, ist nicht nachgewiesen worden; anderseits ist die große Diffusionsgeschwindigkeit aller Polyphenole bekannt.

HILLARP und HÖKFELT haben dann bewiesen (1953), daß es „*in vitro*“, wo ein eventueller Faktor der Diffusionsgeschwindigkeit nicht in Frage kommt, in gleicher Weise zur Bildung von Pigment nur allein mit Noradrenalin kommt, während man mit Adrenalin das Auftreten von nadelförmigen Kristallen, wahrscheinlich von 2-jod-Adrenochrom, beobachtet (BU'LOCK, HARLEY-MASON).

b) Man könnte denken, daß unter den der Methode vorausgesetzten Bedingungen, die Oxydation der beiden Amine mit verschiedener Geschwindigkeit vor sich gehe und eine rasche Bildung des Pigments,

ausgehend vom Noradrenalin, erlaube, im Gegensatz zu der langsamem Pigmentbildung vom Adrenalin aus, so daß dieses das Gewebe verläßt, vor der Erreichung des Pigmentstadiums.

Eine Bestätigung könnte man in der Beobachtung „*in vitro*“ finden (HILLARP und HÖKFELT 1953), daß ungefähr in der gleichen Zeitspanne (wenige Minuten) das Noradrenalin eine reichliche Bildung von Pigment hervorruft, während das Adrenalin nur zur Bildung von nadelförmigen Kristallen, wahrscheinlich 2-jod-Adrenochrom, kommt. Hierzu müssen wir jedoch bemerken, daß ein solches Verhalten im offenkundigen Gegensatz zu dem als allgemein Angenommenen steht: daß das Adrenalin deutlich eine größere Bereitschaft zur Oxydation zeigt als das Noradrenalin den gebräuchlichsten Oxydationsagentien gegenüber (v. EULER, HAMBERG 1949, v. EULER 1950).

c) Die Bildung der, in Folge der Oxydation „*in vitro*“ des Adrenalins mit Kaliumjodat entstandenen Kristalle, welche als Jodadrenochrom aufzufassen sind, und welche weiterhin bestehenbleiben, auch wenn die Oxydation für längere Zeit anhält (HILLARP-HÖKFELT 1953), läßt glauben, daß die Kette der Oxydationsreaktionen dieses Amins an diesem vorzeitigen Stadium angehalten wird. Man könnte denken, falls es sich nicht um 2-jod-Adrenochrom handelt, daß es sich um irgendeine zu weit fortgeschrittene Oxydationsverbindung handele, die als solche zur Cyclusbildung nicht fähig sei. Beim gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse, ist es nicht möglich, einer konkreten Annahme Ausdruck zu geben, welche in sicherer Weise ein solches Verhalten erklären könnte.

Der einzige Unterschied in der chemischen Struktur zwischen Adrenalin und Noradrenalin besteht in der Anwesenheit der Methylgruppe, welche an die Aminfunktion des Adrenalinmoleküls gebunden ist.

Es könnte Gegenstand der Diskussion sein, ob das verschiedentliche Oxydationsverhalten des Adrenalins und des Noradrenalins auf die Anwesenheit der Methylgruppe als solcher oder in allgemeinerem Sinne, auf die Substitution von einem H der NH²-Gruppe zurückzuführen sei. Dieser Unterschied zwischen den beiden Aminen wird gewöhnlich angeführt, um die leichtere Oxydationsfähigkeit des Adrenalins gegenüber dem Noradrenalin zu erklären. Im Falle der Methode von HILLARP und HÖKFELT finden wir eine scheinbare Umkehrung dieses Verhältnisses der Oxydationsfähigkeit; die Erklärung könnte man in den besonderen Bedingungen finden, die an den pH-Wert oder an die spezifische Wirkung des Oxydationsagens gebunden sind.

Die Lösung dieses Problems kann nur durch weitere Versuche chemischer Natur gegeben werden.

Eine Erscheinung, die von uns beobachtet worden ist und von der HILLARP und HÖKFELT (1953) keine Erwähnung machen, ist das Auftreten eines braunen Wölkchens, wahrscheinlich durch Pigment bedingt,

das während des Verfahrens im Reagens aufsteigt und von den Gewebsstücken stammt. Da solche Pigmente der Oxydation von Catecholsubstanzen zuzuschreiben sind, und da das Adrenalin unter diesen Versuchsbedingungen davon die Ursache nicht sein dürfte (HILLARP und HÖKFELT 1953), scheint es richtig zu sein anzunehmen, daß diese von einer gewissen Quantität anderer Catecholamine (Noradrenalin ?) stammen, die vor ihrer Cyclusbildung vom Gewebe ausgelassen werden. Man kann also annehmen, daß die durch die Untersuchungsmethode im Gewebe sichtbar gemachte Catecholsubstanz nicht ihrem dort ursprünglich vorhandenen Gesamtquantum entspricht.

Besprechung der histologischen Befunde.

Das histologische Studium der Geschwulst, welches zu dem Zwecke durchgeführt wurde, um die mit der Methode von HILLARP-HÖKFELT erhaltenen Befunde im Rahmen der histochemischen Daten einzugliedern, erlaubt keine direkte Gegenüberstellung aller Ergebnisse, da die histochemical Untersuchungen, der Fixierung wegen, nicht am gleichen Stück durchgeführt werden konnten.

Wie schon HILLARP und HÖKFELT (1953) in den Nebennieren normaler Tiere, haben wir auch im Phäochromocytom beobachtet, daß ihre Methode braune Zellstränge, als Ausdruck des Noradrenalingehaltes, sichtbar macht, die mit größeren hellen Zonen abwechseln. Den Beobachtungen von HILLARP und HÖKFELT und unseren entsprechend, ist in der Nebenniere des normalen Tieres die chromatische Unterscheidung zwischen diesen beiden Zonentypen klar; im Falle des Phäochromocytoms dagegen besteht kein so offensichtlicher Unterschied, weil die vollkommen negativen Zonen nicht beachtet werden konnten.

Trotz der Zurückhaltungen, die aus der festgestellten Unmöglichkeit einer direkten Gegenüberstellung hervorgehen, haben die chromaffinen und die silberaffinen Reaktionen Ergebnisse von bemerkenswertem Interesse gegeben. Die erste dieser Reaktionen hat, wie gesagt, im allgemeinen sehr starke positive Befunde gegeben, und zwar im Bereiche des ganzen Präparates.

Infolgedessen ist die Gegenüberstellung mit der Reaktion von HILLARP und HÖKFELT sehr bezeichnend, denn man kann daraus entnehmen, daß es sich um ein Phäochromocytom mit vorwiegender Adrenalfunktion handelte. Was die Ergebnisse der silberaffinen Reaktion anbetrifft, wenn dabei auch außer den Catecholaminen eine bestimmte Anzahl anderer Stoffe sichtbar gemacht werden, können wir in unserem Fall annehmen, daß jene in der Silberreduktion einen vorwiegenden Anteil gehabt haben.

Deshalb scheint auch diese Reaktion neben der Reaktion von HENLE, sowie die Gegenüberstellung dieser beiden mit der Reaktion von HILLARP

und HÖKFELT, das Vorwiegen des Gehaltes an Adrenalin in der Geschwulst zu bestätigen.

Die von uns durchgeführten histochemischen Untersuchungen waren für die Erklärung des eigenartigen Befundes der hyalinen kolloidartigen Tropfen notwendig.

Schon von verschiedenen Verfassern beschrieben (NORDMANN, LEBKÜCHNER; ALWALL, WULFF; WEBER; MALANDRA), wurden sie von LIEBEGOTT (1953) als Arterenol aufgefaßt, hauptsächlich wegen der Analogie zwischen morphologischem Befund der Tropfen in den histologischen Präparaten, in welchen die chromaffine Reaktion schwach oder negativ ausgefallen war, und den Ergebnissen der Amingehaltsbestimmung im Tumor und im Harn bei einigen Fällen von Phäochromocytom. Da die chromaffine Reaktion auch mit dem Noradrenalin positiv ist, scheinen die Ergebnisse der Gehaltsbestimmung allein nicht hinreichend zu sein, um zu beweisen, daß die Tropfen der morphologische Ausdruck des Noradrenalingehaltes des Tumors sind.

Nach unseren histochemischen Untersuchungen sind die Tropfen positiv mit der Reaktion von HOTCHKISS und mit der Xanthoprotein- und der Millon-Reaktion; sie sind außerdem pyroninophil mit der Methode von UNNA-PAPPENHEIM, negativ mit dem Sudanschwarz, dem Fettrot und der Feulgenreaktion; sie zeigen also die Anwesenheit von Stoffen an, die verschieden vom Noradrenalin sind. Die Reaktion nach HOTCHKISS könnte die 1-hydroxy-2-amino-, 1-hydroxy-2-alchilamino-Gruppen, die Xanthoprotein- und Millon-Reaktion die aromatischen Radikale des Adrenalins und Noradrenalins sichtbar machen, wenn die Fixierung (Carnoy) nicht vorher diese beiden Amine aus dem Gewebe entfernt hätte: offenbar ist die Positivität dieser Reaktionen hier von anderen Stoffen veranlaßt. Dies wäre von der Pyroninophilie der Tropfen mit der Methode von UNNA-PAPPENHEIM bestätigt, auch wenn man für diesen Befund keine sichere Erklärung geben kann. Jedoch darf man neben diesen Ergebnissen, welche die Anwesenheit von Substanzen verschiedener Art annehmen lassen, nicht vergessen, daß eine Anzahl der Tropfen positive chromaffine Reaktion gezeigt und damit bewiesen hat, Catecholamine zu enthalten. Schließlich macht der Befund der Positivität, wie man ihn mit der Reaktion von HILLARP-HÖKFELT erhalten kann, ersichtlich, daß unter diesen Catecholaminen auch das Noradrenalin einbegriffen ist, auch wenn man nicht sein eventuelles Überwiegen behaupten kann.

Eine Diskussion über die Genese dieser Tropfen scheint uns außerhalb des Sinnes dieser Arbeit zu stehen. Außerdem wäre es schwer zu sagen, bis zu welchem Punkt diese Befunde des Phäochromocytoms mit jenen vergleichbar sind, die in den Nebennieren normaler oder an verschiedenen Krankheiten gestorbenen Menschen, jedenfalls ohne primi-

tive Pathologie der Nebennieren (LIEBEGOTT 1953; SCHEEL; VÉLICAN 1948, 1949; PECCHIAI 1953; FLEXNER; DIETRICH, SIEGMUND; VASCONCELOS FRAZAO), beschrieben wurden. Was die Natur und die Bedeutung der hyalinen kolloidartigen Tropfen in diesen Fällen anbetrifft, so wurde dieses Problem schon in einer früheren Arbeit behandelt (PECCHIAI, GUIDOTTI 1955), wo man zum Schluß gekommen ist, daß die kolloidartige Substanz nicht als Arterenol (LIEBEGOTT) betrachtet werden kann, sondern als Ausdruck einer Speicherung von cellulären Stoffwechselprodukten im Rahmen einer übersteigerten funktionellen Aktivität. In besonderem Falle des Phäochromocytoms, Gegenstand der vorliegenden Untersuchung, ist es uns nicht möglich, eine erschöpfende Erklärung über die Natur der Tropfen zu geben. Auf Grund unserer Beobachtungen könnten wir annehmen, daß im Rahmen des übersteigerten Zellstoffwechsels, der vielleicht verantwortlich für ihr Erscheinen ist (nur Speicherungsstoffe oder wirkliche hormonale Vorläufer?), in einigen von ihnen eine Aufspeicherung der Katecholamine vor sich geht.

Unter diesem Gesichtspunkt ist es unwahrscheinlich, daß diese Befunde den echten morphologischen Ausdruck einer übersteigerten hormonalen Sekretion darstellen, sondern eher eine sekundäre Folge von ihr sind.

Betrachtungen über das Problem der differenzierten Produktion der Katecholamine.

Seit langer Zeit spricht man über die Frage der Anwesenheit von 2 Zelltypen in der Marksubstanz der Nebenniere, von deren jede einzelne für die Produktion und die Speicherung der beiden hauptsächlichen Hormone bestimmt ist.

Einige neue Ergebnisse der Physiologie scheinen diese Annahme aufrechtzuerhalten. Einige Verfasser haben tatsächlich unter verschiedenen experimentellen Bedingungen, und zwar Hypoglykämie durch Insulin (HÖKFELT 1951; ERÄNKÖ 1952), Behandlung mit ACTH (HÖKFELT 1951; ERÄNKÖ 1952) usw. eine auffallende Verminderung nur des Adrenalingehaltes in der Nebenniere festgestellt.

Der relative Gehalt an Adrenalin und Arterenol in der Nebenniere ist von einer Tierart zur anderen sehr verschieden; er ist jedoch sehr beständig in ein und derselben Art. Nach v. EULER (1954a) wäre die physiologisch am meisten verständliche Erklärung dieser Tatsache die Anwesenheit von 2 verschiedenen Zelltypen. Es wäre tatsächlich eigentlich, wenn ein so feines und so konstantes Gleichgewicht nur in einer einzigen Zelle sich verwirklichen würde.

Indem sie verschiedene Stellen des Hypothalamus reizten, erhielten v. EULER und FOLKOW (1953a, b) in dem von der Nebenniere

zurückfließenden Blut ein Vorwiegen des Adrenalins oder des Noradrenalins.

Unter verschiedenen Reizbedingungen, die alle mit einer Erhöhung des Zuckergehalts im Gebiete der Hypothalamuszentren verbunden waren, stellte DUNÉR eine Abnahme der Nebennierensekretion, hauptsächlich in bezug auf das Adrenalin, fest. Nach der Durchtrennung der Nebennierennerven konnte man diese Erscheinung nicht mehr feststellen.

Diese letzten Daten sprechen zugunsten einer selektiven Innervation für die Sekretion der beiden Amine und folglich auch (v. EULER 1954) für die Existenz von 2 sezernierenden Zelltypen.

Trotzdem scheint es uns noch nicht angebracht, die Hypothese zu vernachlässigen, daß, wenn der Vorgang der Synthese der beiden Amine über die gleichen Zwischenverbindungen vor sich geht, der unterscheidende Schritt im Zellstoffwechsel, die Methylation, einem Faktor zuzuschreiben sei, der außerhalb des Nebennierenmarks liegt (HOLTZ 1952).

Andererseits, wenn man die Existenz von 2 verschiedenen Zelltypen und die Hypothese annimmt, daß die Methylation der einzige Unterschied in den Vorgängen der Synthese der beiden Amine sei, so könnte man denken, daß die adrenalinbildenden Zellen einfach ein fortgeschrittenes Stadium der Reife darstellen und nicht einen grundsätzlich verschiedenen Zelltyp.

Eine Bestätigung könnte von der Feststellung gegeben sein, daß beim Menschen der relative Adrenalingehalt der Nebenniere (der beim Foetus und beim Kind unter 2 Jahren sehr niedrig ist) mit dem Alter nach und nach zunimmt, angefangen von etwa 10% bis zum normalen Werte des Erwachsenen (75%) (WEST, SHEPARD, HUNTER).

Was die Ergebnisse unserer morphologischen Untersuchung anbelangt, so finden wir Andeutungen einer wahrscheinlichen Existenz von mehreren Zelltypen im Nebennierenmark schon bei KOLMER, HION, CRAMER, MA, DESLAUX und PACORET, und jüngeren Datums bei BÄNDER (1951).

Wir nehmen jedoch an, daß die in diesen Fällen angewandten Methoden nicht geeignet waren, auf Grund der morphologischen Befunde eine sicher auslegbare chemische Spezifität zu enthüllen.

ERÄNKÖ (1951, 1952) hat in der Verteilung der sauren Phosphatase der Zellen im Nebennierenmark einen Unterschied festgestellt.

Für die vorliegende Frage hat diese Bemerkung eine große Bedeutung, denn es handelt sich um ein Substrat, dessen Anwesenheit oder Fehlen einem tiefgreifenden Unterschied im Zellstoffwechsel entsprechen kann.

Der Beweis von HILLARP und HöKFELT hat in dieser Hinsicht einen noch größeren Wert, weil er sich auf die Anwesenheit verschiedener Amine bezieht.

Mit dieser Technik hat unsere Untersuchung erlaubt, die Anwesenheit einiger Zellgruppen mit hohem Noradrenalingehalt im Phäochromocytom festzustellen, während alle anderen Zellen nie vollkommen negativ waren.

Die starke, gleichmäßig verteilte Positivität der chromaffinen Reaktion läßt auf einen hohen Adrenalingehalt in den mit schwacher HILLARP-HÖKFELTSchen Reaktion ausgefallenen Zellen schließen.

Unsere Beobachtungen erlauben andererseits kein Urteil über den eventuellen Gehalt dieses Amins in den Zellen mit starker HILLARP-HÖKFELT-Reaktion.

Der Hypothese folgend, daß das Noradrenalin von einem spezifischen Zelltyp produziert wird, und zwar von den Elementen, welche intensiv positiv dieser Reaktion gegenüber sind, wäre es notwendig, die Schwachheit der Reaktion in allen anderen Zellen der Geschwulst zu erklären.

Da eine ungenügende Spezifität der Methode von vornherein ausgeschlossen ist, bleibt die Annahme der Diffusion des Noradrenalins in den Zellen, welche es nicht produzieren; eine Annahme, die aber unwahrscheinlich ist, weil:

1. in der Nebenniere der normalen Katze, welche von uns gleichzeitig mit dem Phäochromocytom und mit dem gleichen Reagens behandelt wurde, ein klarer Unterschied zwischen positiven und negativen Zellinseln ohne jegliche Andeutung an hellbraunen Schattierungen (Abb. 2) erschien;

2. es schwierig ist, an eine so massive Diffusion der Amine zu denken, daß alle Zellen des Tumors so gleichmäßig daran beteiligt sind.

Wir müssen also annehmen, daß alle Zellen fähig sind, Noradrenalin, wenn auch verschieden viel, zu produzieren. Dagegen sind wir nicht imstande, zu bestimmen, ob alle Zellen auch Adrenalin bilden.

Angenommen, daß die Zellen, die sich stark positiv der HILLARP-HÖKFELT-Reaktion gegenüber verhalten, nur das Noradrenalin bilden, würden unsere Beobachtungen den Zugang zum Begriff der Duplizität der Zelltypen nur in dem Sinne offenlassen, daß, während das Noradrenalin von allen Elementen gebildet wird, nur ein, wenn auch beträchtlicher Teil von ihnen imstande ist, die Synthese bis zum Stadium des Adrenalins durchzuführen. In diesen Zellen könnte das spärliche Noradrenalinquantum, das von der HILLARP-HÖKFELT-Reaktion nachgewiesen wird, den Rest darstellen, der der Methylation entgangen ist.

Alle diese Betrachtungen würden eine sichere und exaktere Bedeutung annehmen, wenn eine Gegenüberstellung mit dem morphologischen Befund der normalen menschlichen Nebenniere möglich wäre.

Außerdem muß man daran erinnern, daß sich unsere Forschung auf ein neoplastisches Gewebe bezieht, dessen Stoffwechselmerkmale selbstverständlich sehr verschieden von denen des normalen Markgewebes sind.

Folglich scheint es nicht möglich, aus diesen Grundlagen irgendwelche endgültigen Folgerungen, das Problem der Zellduplizität betreffend, im Zusammenhang mit der Sekretion der beiden Hormone, zu ziehen.

Wenn es auch vom histologischen Standpunkt aus möglich ist, sich über die vorwiegende Funktion der Geschwulst einen Begriff zu machen, und zwar in Übereinstimmung mit der Unterscheidung der Phäochromocytome in adrenalinbildende, noradrenalinbildende und gemischte, die vor kurzem auf klinischem Gebiete auf Grund einiger symptomatologischer Elemente und Laboratoriumsdaten (Bestimmung der Amine im Gewebe und im Harn) (GOLDENBERG, SEILING, EDWARDS, RAPPORT) vorgeschlagen worden ist, so scheint es aber nicht möglich, dies morphologisch nachzuweisen, der Schwierigkeit wegen, die verschiedenen Zelltypen mit Sicherheit zu unterscheiden.

In bezug auf den von uns studierten Fall können wir nur behaupten, daß es sich um ein Phäochromocytom mit vorwiegender Adrenalinfunktion handelt, dessen Stoffwechsel, insofern es den prozentigen Gehalt der beiden Hormone anbelangt, sich dem des normalen Nebennierenmarks nähert, wie es von den ausgeführten biologischen und chemischen Bestimmungen bewiesen worden ist.

Da die Methode von HILLARP-HÖKFELT Noradrenalin, Hydroxytyramin und Dopa voneinander nicht unterscheidet, ist es in unserem Falle von besonderem Interesse, den Beitrag zu bewerten, den die beiden letzten Amine dem histologischen Befund ausgemacht haben.

Eine Abschätzung der relativen Quantität der HILLARP-HÖKFELT-positiven und -negativen Stoffe in am Mikroskop untersuchten Präparaten zeigt, daß die ersten ungefähr $\frac{1}{4}$ oder $\frac{1}{3}$ der gesamten chromaffin-positiven Katecholaminen darstellen. Dieses quantitative Verhältnis entspricht ungefähr dem biologisch bestimmten (Adrenalin = 71,1%, Noradrenalin = 28,9%). Da die biologische Aktivität des Hydroxytyramins und der Dopa, im Vergleich zu der des Noradrenalins äußerst schwach ist, können wir schließen, daß ihre in den sehr stark HILLARP-HÖKFELT-positiven Tumorzellen vorhandene Quantität nur spärlich ist und daß folglich in diesen hauptsächlich das Noradrenalin vorherrscht.

Zusammenfassung.

Die Verfasser haben einen Fall von Päochromocytom der Nebenniere mit der Methode von HILLARP und HÖKFELT und anderen histo-chemischen Methoden untersucht. Die Untersuchung der Methode von HILLARP-HÖKFELT hat erlaubt, ihre Gültigkeit für die histologische Differentialdiagnose der verschiedenen Catecholamine und ihre Brauchbarkeit zum Nachweis des Noradrenalins zu bestätigen.

Die Bedeutung einiger Strukturen (hyalinen-kolloidartigen Tropfen), die im Geschwulstgewebe vorgefunden worden sind, wird besprochen.

Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchung werden im Zusammenhang mit den aktuellen Fragen auf dem Gebiete der Morphologie und der Physiologie des Nebennierenmarks überprüft.

Das Problem einer eventuellen Existenz von 2 verschiedenen Zelltypen im Bezug auf die Produktion und die Speicherung der beiden Haupthormone wird besonders erwähnt.

Es ergeben sich einige Schlußfolgerungen aus der Gegenüberstellung der morphologischen Befunde und dem mit biologischen Methoden bestimmten Amingehalt der Geschwulst.

Literatur.

- ALWALL, N., u. H. B. WULFF: Acta chir. scand. (Stockh.) **96**, 337 (1948). — BACQ, Z. M.: Ann. de Physiol. **10**, 467 (1934). — BÄNDER, A.: Anat. Anz. (Verh. Anat. Ges. 1950) **97**, 172 (1951). — BAGINSKI, G.: Bull. Histol. appl. **5**, 129 (1928). — BU'LOCK, J. D., and J. HARLEY-MASON: J. Chem. Soc. Lond. **1951**, 712. — CRAMER, W.: Fever, heat regulation, climate and the thyroid-adrenal apparatus London 1928. — DASLAUX, P., et J. PACORET: C. r. Soc. Biol. Paris **135**, 191 (1941). — DIETRICH, A., u. H. SIEGMUND: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 8, S. 951. 1926. — DUNÉR, H.: Acta physiol. scand. (Stockh.) **28**, Suppl., 102 (1953). — ERÄNKÖ, O.: Nature (Lond.) **168**, 250 (1951). — Acta anat. (Basel) **16**, Suppl. 17 (1952). — EULER, U. S.: Acta physiol. scand. (Stockh.) **11**, 168 (1946). — Erg. Physiol. **46**, 287 (1950). — Pharmacol. Rev. **6**, 15 (1954a). — Ciba Found. Symposium, S. 68. London: J. & A. Churchill 1954b. — EULER, U. S., u. B. FOLKOW: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. **219**, 242 (1953a). — Abstr. Comm. XIX. Internat. Physiol. Congr. Montreal 1953 b, S. 337. — EULER, U. S., u. U. HAMBERG: Science (Lancaster, Pa.) **110**, 561 (1949). — FLEXNER, S.: The pathology of toxoalbumin intoxication. Baltimore 1897. — GÉRARD, P., R. CORDIER u. L. LISON: Bull. Histol. appl. **7**, 133 (1930). — GOLDENBERG, M., I. SERLING, T. EDWARDS and M. M. RAPPORTE: Amer. J. Med. **16**, 310 (1954). — GOODALL, Mc. C.: Acta physiol. scand. (Stockh.) **24**, Suppl., 85 (1951). — HILLARP, N. A., u. B. HÖKFELT: Acta physiol. scand. (Stockh.) **30**, 55 (1953). — Endocrinology **55**, 255 (1954). — HION, V.: Fol. neuropath. eston. **7**, 178 (1927). — HÖKFELT, B.: Acta physiol. scand. (Stockh.) **25**, Suppl., 92 (1951). — Endocrinology **53**, 536 (1953). — HOLTZ, P.: Naturwiss. **116**, 235 (1952). — KOLMER, W.: Arch. mikrosk. Anat. **91**, 1 (1918). — KUTCHERA-AICHBERGEN, H.: Frankf. Z. Path. **28**, 236 (1922). — LIEBEGOTT, G.: Verh. dtsch. Ges. Path. **1953**, 21. — MA, W. C.: Chinese J. Physiol. **3**, 419 (1929). — MALANDRA, B.: Tumori **36**, 332 (1950). — NORDMANN, M., u. E. LEBKÜCHNER: Virchows Arch. **280**, 152 (1931). — OGATA, T., u. A. OGATA: Beitr. path. Anat. **71**, 376 (1923). — PECCIAI, L.: Ormonologia **13**, 81 (1953). — PECCIAI, L., e G. GUIDOTTI: Riv. Ist. nor. e pat. **1**, 227 (1954). — Atti IV. Congr. „Soc. It. Pat.“ Palermo 1955. — SCHEEL, O.: Virchows Arch. **192**, 424 (1908). — SHEPHARD, D. M., and G. B. WEST: Nature (Lond.) **170**, 42 (1952). — TULLAR, B. F.: Science (Lancaster, Pa.) **109**, 536 (1949). — VASCONCELOS FRAZAO: C. r. Soc. Biol. Paris **146**, 956 (1952). — VÉLICAN, C.: Ann. Endocrinol., Paris **9**, 1 (1948). — Bull. Histol. appl. **26**, 89 (1949). — WEBER, H. B.: Frankf. Z. Path. **60**, 228 (1949). — WEST, G. B., D. M. SHEPHARD and R. B. HUNTER: Lancet **1951**, 966.

Dr. G. GUIDOTTI, Istituto di Anatomia Patologica della Università
Milano (Italien), Via F. Sforza 38.