

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen  
(Direktor: Prof. Dr. F. FEYRTER)

## Über das Bronchuscarcinoid

Von

F. FEYRTER

Mit 11 Textabbildungen in 21 Einzeldarstellungen

(Eingegangen am 29. August 1958)

### Einleitung. Die Arten des enteralen Adenomes

Die Bezeichnung Carcinoid für eine bestimmte gutartige epitheliale Geschwulst des Bronchialbaumes (HAMPERL) will diese mit dem länger bekannten und gut studierten Carcinoid des Darmes analogisieren und hier wie dort mit Recht die Type von anderen Arten der gutartigen epithelialen Gewächse (Adenome) der Örtlichkeit scheiden. Es ist für das Ziel des vorliegenden Aufsatzes, der dem bronchialen Carcinoid gewidmet ist, zweifelsohne förderlich, zunächst an die im Darm hinsichtlich der gutartigen epithelialen Gewächse herrschenden Verhältnisse als Vorbilder zu erinnern. Denn es gibt gewiß nur wenige Organe, in denen man die unterschiedlichen Typen der gutartigen epithelialen Gewächse der Örtlichkeit so scharf voneinander abzugrenzen vermag wie im Darm. Dem entspricht eine so ziemlich einheitliche Namengebung (Nomenklatur) im Schrifttum der Nationen.

Hier lassen sich klar unterscheiden:

1. die Adenome der Brunnerschen Drüsen,
2. die drüsigen Polypen des Dünn- und Dickdarmes,
3. die Carcinoide (mit der Variationsbreite ihrer histologischen Erscheinungsform, Siehe MASSONS „schema recapitulatif“).

Klar ist hier auch das Muttergewebe der aufgezählten Geschwülste, bzw. das normale zellige Vorbild, auf das sich ihre Zellformen hinwerfen lassen. Für die Adenome der Brunnerschen Drüsen ist es sozusagen auf den ersten Blick das mucoide Drüsengewebe der Brunnerschen Drüsen, für die drüsigen Polypen sind es die Saumzellen, Becherzellen und Panethschen Körnerzellen des Darmepithels, für die Carcinoide sind es die argentaffinen, argyrophilen und argyrophoben Gelben Zellen, wie MASSON gezeigt hat. Aber selbst in den so klar unterscheidbaren gutartigen epithelialen Geschwülsten des Darmes kommt es, freilich *sehr selten*, zur Vermengung unterschiedlicher Geschwulstformationen am gleichen Ort, so gegebenenfalls in einer hyperplasiogenen Placode Brunnerscher Drüsen zur Einstreuung solider carcinoider Formationen, die mit den Drüsenschläuchen endständig zusammenhängen (Verfasser 1934, l. c., S. 339—340, Abb. 5 und 6; SELBERG 1940, l. c., S. 472), oder in Carcinoiden innerhalb der soliden carcinoiden Zellstränge zur Einschaltung drüsiger Formationen mit weiter Lichtung, die von Saumzellen, Becherzellen und Panethschen Körnerzellen ausgekleidet erscheinen (Verfasser 1934, l. c., S. 348—349, Abb. 9). Dabei sind jedoch sowohl die soliden wie die drüsigen Formationen jeweils in ihrer Art und hinsichtlich ihres zelligen Vorbildes völlig eindeutig, und die Benennung der jeweiligen Hyperplasie oder Geschwulst fällt a potiori, also nach dem, was das Bild beherrscht, leicht.

### I. Die Arten des bronchialen Adenomes und ihre Benennung

Die Arten des enteralen Adenomes sind so eindeutig voneinander unterscheidbar, daß im Darne nach der Bezeichnung Adenom im Sinne eines Sammelnamens kein Bedürfnis des täglichen Sprachgebrauches besteht.

Dieser Sammelname wird hier nur im Rahmen theoretischer, vergleichender Erörterungen nötig.

Darüber, daß auch im Bronchialbaum verschiedene Typen gutartiger epithelialer Geschwülste zu unterscheiden sind, herrscht zwar im allgemeinen an sich Klarheit, aber hinsichtlich der Definition und Abgrenzung der Typen voneinander bestehen im einzelnen Unsicherheit und auch Unstimmigkeiten in der Benennung.

HAMPERL unterscheidet, ohne ein *histologisches* Bedürfnis nach der Bezeichnung Adenom als Sammelnamen, zwischen *Carcinoid* und *Cylindrom* und stellt wie erwähnt das bronchiale Carcinoid dem enteralen Carcinoid an die Seite.

Wir stimmen HAMPERL zu, jedoch mit der Einschränkung, daß wir die Definition des bronchialen Cylindromes als eines Speicheldrüsenmischtumors mit einseitig ausgebildeter oder überwiegender cylindromatöser Struktur uns nicht zu eigen machen. Für uns ist das Cylindrom des Bronchialbaumes ein mucipares Adenom (*Cylindroma glandulaire*, MASSON), doch das geht seiner Wege und betrifft den eigentlichen Gegenstand vorliegenden Aufsatzes: die Frage des Bronchuscarcinoides, nicht.

Bei der Betrachtung *mit freiem Auge* ist hier freilich die Bezeichnung Adenom als Sammelname fallweise kaum zu entbehren, und auch im Rahmen zusammenfassender *theoretischer* Erörterungen über den Gegenstand der gutartigen epithelialen Geschwülste des Bronchialbaumes zweifellos vonnöten.

Andere unterscheiden zwischen *Carcinoid* und *Mischtumor*, verwenden aber für beide den Sammelnamen Adenom (HOLLEY). Wieder andere unterscheiden zwischen Adenom und Mischtumor (angloamerikanisches Schrifttum, BALÓ), und verstehen hierbei unter Adenom, wie aus ihren Abbildungen ersichtlich ist, die Carcinoides (HAMPERL).

Aus den zum Teil ausgezeichneten Abbildungen und der Darstellung dieser Autoren geht hervor, daß sie im Grunde so wie wir zwischen der Erscheinungsform des Carcinoides und des Cylindroms unterscheiden; ihrer Namensgebung folgen wir nicht. Wenn BALÓ darüber hinaus das Carcinoid (= das Adenom der Autoren) in eine solide, eine drüsenartige und eine knochenbildende Form unterteilt, um damit das vermeintlich Uneinheitliche der ganzen Type zu betonen, halten wir demgegenüber an der Einheitlichkeit des bronchialen Carcinoides als Geschwulstart fest.

v. ALBERTINI unterscheidet zwischen Adenom und Cylindrom und versteht unter Adenom, wie aus seinen Abbildungen ersichtlich ist, das Carcinoid.

Er lehnt jedoch ab, dieses Adenom als Carcinoid zu bezeichnen, unterscheidet vielmehr 1. ein typisches Adenom, 2. einen Carcinoidtyp. Wir verschließen uns, vertraut mit der Variationsbreite der histologischen Erscheinungsform des enteralen Carcinoides, dem Gewicht dieser Unterscheidung.

GEIPEL hat das Bronchuscarcinoid bekanntlich dem Basalzellencarcinom KROMPECHERS an die Seite gestellt, nachdem viele Jahre vorher KROMPECHER selbst die Gleichsetzung des enteralen Carcinoids mit dem Basalzellencarcinom der Haut vertreten hatte. Wir sind keine Gegner dieses Vergleiches, solange er rein gestaltlich und nicht histogenetisch gemeint ist und wofür man so wie zwischen einem benignen und malignen Carcinoid so auch in der Haut zwischen einem Basaliom und einem Basalzellencarcinom unterscheidet (HUECK, Verfasser, GOTTRON und NOEDL). Wir verstehen uns andererseits mit den nötigen Abänderungen auch zum morphologischen und funktionellen Vergleich der Carcinoides mit dem Inselzellenadenom und den Adenomen gewisser zentraler endokriner Drüsen (MASSON). v. ALBERTINI erblickt zu Unrecht in diesen Vergleichen unüberbrückbare Gegensätze.

LESCHKE spricht von Bronchialadenomen und Cyndromen und unterscheidet unter den Bronchialadenomen neben einer gewöhnlichen carcinoidähnlichen Form eine schleimbildende Form, die er beide vom Drüsenepithel der Bronchialschleimhaut herleitet. Dieser Ableitung verschließen wir uns.

In der französischen Literatur werden Adenome, Cyndrome und Geschwülste vom Typus des Speicheldrüsenmischtumors unterschieden und zur Gruppe der „*épithéliomas bronchiques à stroma remanié*“ zusammengefaßt (DELARUE, DEPIERRE und PAILAS), ja sogar ein „*épithélioma circonscrit des bronches*“ unterteilt in einen „*type adenome, type cyndrome, type carcinoid, type microcellulaire*“ (STEGE). Dieser Dreiteilung und Vierteilung widersprechen wir. Wir widersprechen schließlich auch ENGELBRETH-HOLM, der nur *eine* Type der gutartigen epithelialen Gewächse anerkennt und schlechtweg von Bronchialadenom spricht. Wir folgen ihm jedoch in Einzelheiten seines gehaltvollen Aufsatzes, insbesondere in der Ablehnung der Bezeichnung Speicheldrüsenmisch tumor für gewisse histologische Erscheinungsformen (Cyndrome) der in Rede stehenden Geschwülste.

Diese Unsicherheit, Unstimmigkeit und Unklarheit in der Abgrenzung und in der Benennung scheint vorerst zu einem nicht geringen Teil aus dem nicht genügend eindeutigen Cyndrombegriff bzw. Misch tumorbegriff zu fließen und fließt darüber hinaus vielleicht auch gegebenenfalls aus der unsicheren Abgrenzung gewisser Erscheinungsformen gegen das Carcinom mit seiner Willkür in der Entwicklung mannigfaltiger zelliger Erscheinungsformen. Zweifellos erklärt sie sich aus einer ungenügenden Vertrautheit mit der Variationsbreite der histologischen Erscheinungsformen des enteralen Carcinoides und aus vorerst unklaren Vorstellungen über die Histogenese der in Rede stehenden beiden bronchialen Geschwulsttypen des Carcinoides und des Cyndromes.

Meines Erachtens muß man so wie im Darm so auch im Bronchialbaum hinsichtlich der Entwicklung gutartiger epithelialer Gewächse von vornherein grundsätzlich mit zwei Typen rechnen: 1. mit einer Type, die vom örtlichen Helle-Zelle-Organ abzuleiten ist und von vornherein offenbar auch im Bronchus in Form eines Carcinoides zu erwarten steht; 2. mit einer Type, die sich von den schleimig (mucinös und serös) sezernierenden, vielleicht auch von flimmernden Elementen der Örtlichkeit herleitet und von vornherein in Form eines drüsigen Adenomes (Adenoma muciparum) zu gewärtigen ist.

Diesem gedanklichen Postulat entsprechen, wie die Erfahrung lehrt, die Tatbestände. Man hat unter den gutartigen epithelialen Gewächsen der Bronchialschleimhaut in der Tat nur zwischen Carcinoid (HAMPERL) und muciparem Adenom (Cyndrom) zu unterscheiden.

Geschwülste vom Typus der Speicheldrüsenmisch tumoren kommen im Bronchialbaum offenbar nicht vor. Ich beschränke mich hier auf die Darstellung des Bronchuscarcinoides (Literatur s. JAEGER). Sie ist der eigentliche Gegenstand vorliegenden Aufsatzes.

## II. Eigenes Untersuchungsgut

Mir stehen zur Beleuchtung des Gegenstandes insgesamt 19 Fälle zur Verfügung, in denen die völlig eindeutige Type des Bronchuscarcinoides vorliegt. Hiervon stammt ein Fall aus der Chirurgischen Klinik der Universität Göttingen (Direktor: Professor Dr. H. HELLNER), 18 Fälle aus der II. Chirurgischen Klinik der Universität Wien (Vorstand: weiland Professor Dr. W. DENK); das Wiener Untersuchungsgut verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Kollegen Professor Dr. H. CHIARI, Vorstand des Pathologisch-anatomischen Institutes der Universität Wien.

### III. Zur Histologie (mikroskopischen Anatomie) der Bronchuscarcinoide

Das Gefüge der typischen Bronchuscarcinoide ist netzförmig-solid, gleichgültig ob sie im Schnitt haufenförmig (alveolär) oder balkenförmig (trabeculär) gegliedert anmuten. Gegebenenfalls können sie drüsenartige Formationen vortäuschen (Abb. 1 und 11), selten und im beschränkten Maße auch echte epitheliale mucoproteidige Sekretionserscheinungen von besonderer Art und Form aufweisen (s. S. 37, Abb. 9 und 10). Die Bronchuscarcinoide lassen eine kleinzellige und eine

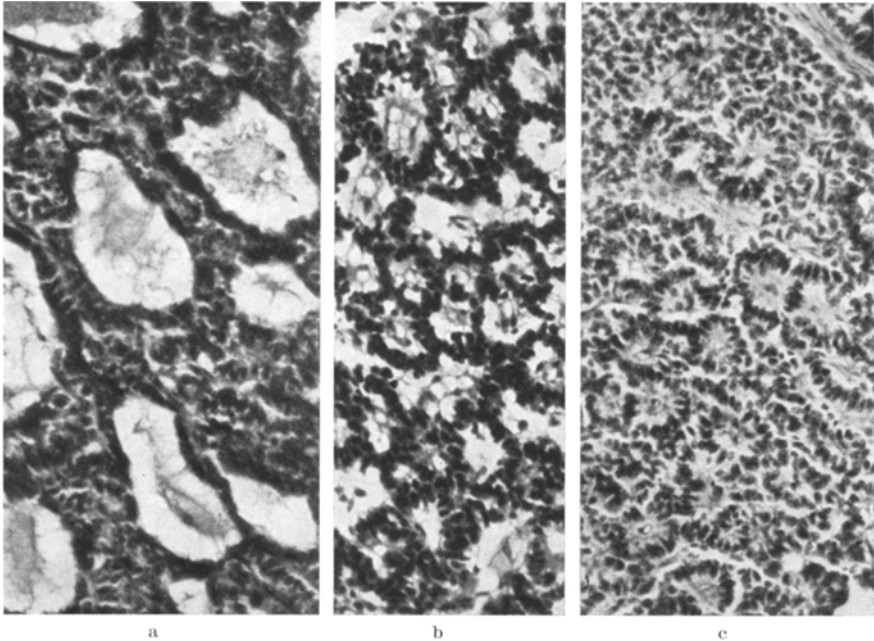


Abb. 1a—c. Bronchuscarcinoide. Formol. Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 200fach. Trabeculärer, netzförmiger Bau mit Vortäuschung drüsiger Formationen und rosettenförmiger Figuren. Die zarten Gerüstmaschen verbreitert durch Blutaustritte (a) und schleimige Verquellung (b, c. Vgl. Abb. 11)

eher großzellige Type unterscheiden, doch gibt es zwischen beiden Typen alle Übergänge, selbst im gleichen Tumor. Die großzelligen Elemente, denen man meist in den alveolär gegliederten Bronchuscarcinoiden begegnet, erscheinen teils hellgetönt, gegebenenfalls wie leer, teils ausgesprochen oxyphil gekörnt.

Selten einmal begegnet man soliden Geschwulsthaufen mit abgeplatteten, kreisförmig geschichteten Elementen (Pflasterepithel, ENGELBRETH-HOLM). Onkocytaire Elemente haben HAMPERL und IWEMA beschrieben.

Das Gerüst der Carcinoide kann zart oder verbreitert und dann gegebenenfalls schleimig-hyalin (cylindromatös) erscheinen.

### IV. Die Histogenese der Bronchuscarcinoide

#### *Das argyrophile Helle-Zellen-Organ im Bronchialepithel*

Die Histogenese der Bronchuscarcinoide erscheint durch die Aufdeckung des argyrophilen Helle-Zellen-Organes im Epithel der Bronchialschleimhaut und ihrer gemischten Drüsen hinreichend geklärt.

Auch das bronchiale Helle-Zellen-Organ besteht aus Elementen, die „mehr an der Basis als an der Lichtung“ liegen, im Schnitt von dreieckiger, trapezförmiger, flaschenförmiger und fadenförmiger Gestalt erscheinen und in den Drüsen gegebenenfalls völlig abgeplattet der Membrana propria sich anschmiegen.

Auch das bronchiale Helle-Zellen-Organ zeigt die Erscheinung der Endophytie in Form von sich abknürenden, verhältnismäßig plumpen Zellknospen und Zellaufen mit Argyrophilie, und aus solchen Knospen offenbar entwickeln sich fakultativ die Bronchuscarcinome.

Zahlreiche Abbildungen des bronchialen Helle-Zellen-Organes und seiner Endophytie finden sich in meinen beiden Aufsätzen „Über die Argyrophilie des Helle-Zellen-Organes im Bronchialbaum des Menschen“ (1954) und „Zur Pathologie des argyrophilen Helle-Zellen-Organes im Bronchialbaum des Menschen“ (1954).

Argyrophil (= versilberbar nach dem [genormten] Gros-Bielschowskyschen Verfahren) sind die Elemente des bronchialen Helle-Zellen-Organes und seiner endophytischen Knospen nach meinen bisherigen Erfahrungen nur beim Fetus und beim Kind, nicht auch beim Erwachsenen, wenigstens unter musterhaften und gewöhnlichen Verhältnissen, offenbar als gestaltet faßbarer Ausdruck dafür, daß die stoffliche Lebenstätigkeit des bronchialen Helle-Zellen-Organes auf den verschiedenen Altersstufen nicht die gleiche ist und die Fähigkeit zur Synthese gewisser argyrophiler Stoffe sich auf das fetale und Kindesalter beschränkt.

Von Interesse ist in diesem Zusammenhang, daß auch von den Körnchen der Gelben Zellen im Darmepithel über ein unterschiedliches histochemisches Verhalten beim jungen menschlichen Embryo, verglichen mit dem Verhalten beim Erwachsenen, und über ein Fehlen oder einen nur schwachen Ausfall der Argentaffinität und Chromaffinität bei den Gelben Zellen der Reptilien und tiefer stehender Wirbeltiere berichtet wird (Literatur s. PATZELT, CLARA, VIALLI und ERSPAMER).

Argentaffinität, Chromaffinität und Diazotierbarkeit ist an den Elementen des bronchialen Helle-Zellen-Organes bisher nie gesichtet worden, auch nicht beim Kind.

Allerdings habe ich Kinderlungen auf Chromaffinität und Argentaffinität der bronchialen Hellen Zellen zu einem für diese Untersuchungen notwendigen Zeitpunkt, nämlich frisch: 2—3 Stunden nach dem Tode (s. HAMPERL), aus äußeren Gründen bisher nicht ausprobieren können.

Die Ergebnisse der Anwendung differentieller Körnchenfärbungen auf die Elemente des bronchialen Helle-Zellen-Organes und seiner endophytischen Knospen sind im allgemeinen wenig eindrucksvoll. Meist erscheinen die Zellen chromophob: zart rosenrot (Hämatoxylin-Eosin), zart graublau (Trichromique); körnchenarme Elemente zeichnen sich durch besondere Helligkeit des Zelleibes aus. Ein Teil der Zellen tönt sich kräftig eosinrot (Hämatoxylin-Eosin) oder orangefarben (Trichromique) oder tönt sich satt blau (Trichromique). Die langgestreckten Elemente erscheinen meist schmutzig graurot (Hämatoxylin-Eosin) oder schmutzig graublau (Trichromique) oder satt orangefarben (Trichromique). Ein Teil der Zellen enthält rhodochrome Lipide (Thionin-Einschlußfärbung).

Ich habe den Eindruck, daß Nachuntersucher der Argyrophilie des bronchialen Helle-Zellen-Organes in der Darstellung seiner versilberbaren Elemente keine befriedigenden Ergebnisse erzielen (vgl. LIESCHKE). Ich betone daher nochmals, daß positive Ergebnisse ganz in der Regel nur in der Lunge von Feten und Kindern zu erwarten sind, in diesen Lungen aber regelmäßig erzielt werden, und füge hinzu, daß wir Untersuchungen über argyrophile epitheliale Elemente der unterschiedlichsten Örtlichkeiten handwerksmäßig und grundsätzlich nur an

Schnitten (Gefrierschnitten und Paraffinschnitten) vornehmen, die wochenlang bis monatelang in Formol gelegen haben; die Erfahrung hat uns nämlich gelehrt, daß erst dann mit zuverlässigen, sauberen Ergebnissen zu rechnen ist.

Vermutlich ist vor diesem Zeitraum eine durch den Formaldehyd bewirkte chemische Veränderung der bronchialen Hellen Zellen, welche die Voraussetzung ihrer Versilberbarkeit bei Anwendung des Gros-Bielschowskyschen Verfahrens darstellt, meist noch nicht perfekt. Augenblicklich kennt niemand das Wesen dieser Abänderung sicher, und überdies kennt niemand die chemischen Vorgänge im Ablauf des nachfolgenden Versilberungsverfahrens selber genau. Ich möchte vermuten, daß die besagte chemische Abänderung durch den Formaldehyd in einer Säuerung infolge Methylierung besteht, und möchte glauben, daß es sich durch solche oder ähnliche Abänderungen erklärt, daß gelegentlich, jedoch keineswegs regelmäßig, in der Bronchialschleimhaut bei Anwendung des Gros-Bielschowskyschen Verfahrens sich auch mucinöses und seröses Drüsenepithel körnig schwärzt, d. h. mit Silber beschlägt. Es ist schade, daß LESCHKE bei seinen sehr eingehenden Untersuchungen über die Bronchialadenome solche gelegentliche, man könnte fast sagen störende Schwärzungen von Drüsenepithel sichtete und sich dadurch veranlaßt sah, die Bronchialadenome ganz allgemein vom ordinären exokrin sezernierenden Drüsenepithel der Bronchialschleimhaut herzuleiten und hierdurch die Histogenese der besonderen Type der gutartigen epithelialen Geschwülste des Bronchialbaumes in Form der Bronchuscarcinoide zu verkennen. Das argyrophile bronchiale Helle-Zellen-Organ, das Muttergewebe der Bronchuscarcinoide, ist jedoch nicht nur durch seine Argyrophilie, sondern noch viel mehr durch seine gestaltlichen Erscheinungsformen (Morphologie) gekennzeichnet; es wurde als besondere Zellart beschrieben noch vor der Aufdeckung seiner Argyrophilie.

#### *V. Zur Histochemie der Bronchuscarcinoide*

1. *Differentielle Körnchenfärbungen.* Das Ergebnis differentieller Körnchenfärbungen ist im allgemeinen wenig eindrucksvoll. Doch verdient hervorgehoben zu werden, daß man mitunter Carcinoiden begegnet, in denen bei Anwendung der Massonschen Trichromfärbung neben chromophoben hellgrauen, manchmal aufgetriebenen und leer anmutenden Elementen auch rotorange und blaugrau bis sattblau getönte Zellen zu unterscheiden sind; bei Anwendung der Goldner-Färbung erscheinen solche Elemente chromophob und hellgrau oder rotorange oder grün. Vorerst läßt sich nicht befriedigend entscheiden, ob und wie weit diese Ergebnisse als funktionell bedeutsame Unterschiede im Stoffwechselgeschehen des Geschwulstgewebes zu werten wären.

2. *Die Argyrophilie.* Erstmals hat HAMPERL (1937) in einem Bronchuscarcinoid bei Anwendung der Versilberung nach GROS-SCHULTZE eine argyrophile Körnelung der Geschwulstzellen gesichtet, „ohne bei dem“, wie er meinte, „bekannten launischen Ausfall dieser Methode hierauf ein größeres Gewicht zu legen“. Das von mir (1951) genormte Gros-Bielschowskysche Verfahren kann man jedoch meines Erachtens nicht eine launische Art der Versilberung nennen. Schwärzen kann man zwar mit den unterschiedlichsten Versilberungsverfahren gegebenenfalls sozusagen alles, aber das hat nichts zu tun mit der sauberen Darstellung argyrophiler Zellkörnelungen, die sich auf bestimmte Zellarten und ihre geschwulstigen Entfaltungen beschränken.

Ich habe daher die argyrophile Körnelung des Geschwulstgewebes auch der Bronchuscarcinoide (Abb. 2, 3) als sehr bedeutsam hervorgehoben (1951). Um diese Zeit hat es auch HAMPERL getan (1951), auf Grund des Ergebnisses seiner Untersuchungen mittels des Bodianschen Verfahrens der Versilberung. Bekräftigt wurde die Bedeutsamkeit der Argyrophilie der Bronchuscarcinoide in der Folge (1954) durch die Aufdeckung der Argyrophilie ihres Muttergewebes, nämlich des bronchialen argyrophilen Helle-Zellen-Organ, wenigstens in der fetalen und in der Kinderlunge.

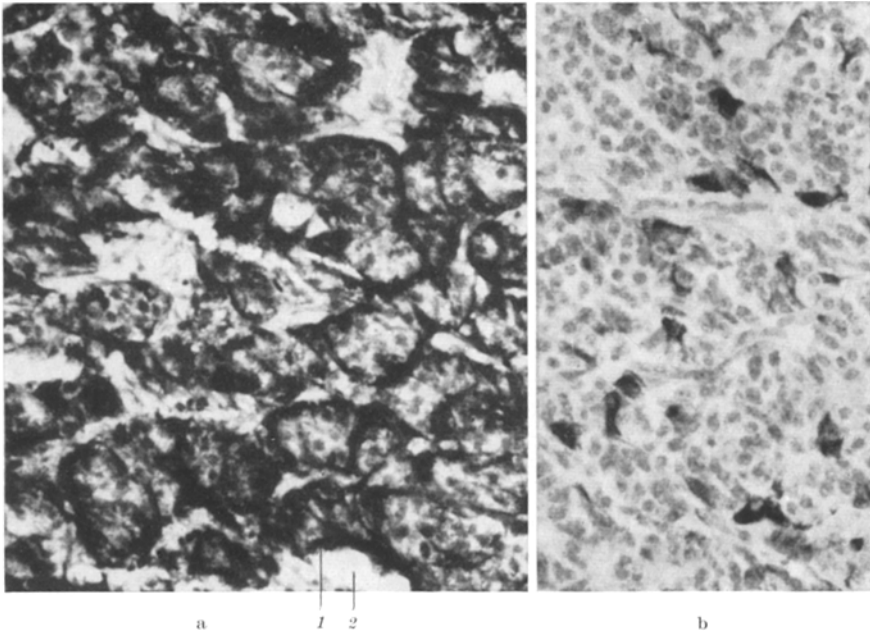


Abb. 2a u. b. Bronchuscarcinoid. Formol. Paraffin. Versilberung nach BIELSCHOWSKY-GROS (genormtes Verfahren), Karmin. Vergr. 300fach. Argyrophilie des Geschwulstgewebes. a 1 argyrophil gekörnte Zellstränge, 2 Interstitium. b Verstreute argyrophil gekörnte Zellen



Abb. 3. Bronchuscarcinoid. Formol. Paraffin. Versilberung nach BIELSCHOWSKY-GROS (genormtes Verfahren), Karmin. Vergr. 1080fach. Argyrophil gekörnte Geschwulstzellen von unregelmäßig eckiger Form. 1 Dicht gekörntes, 2 spärlich gekörntes Element

Ich vermag nunmehr auch zahlenmäßige Angaben über die Häufigkeit der Argyrophilie und das mengenmäßige Ausmaß der Argyrophilie der Bronchuscarcinoide zu machen:

Unter 19 Fällen erwies sich das Geschwulstgewebe allemal, z.T. erst nach monatelangem Verweilen der Schnitte in einer 40%igen Formaldehydlösung, als argyrophil (Abb. 2, 3), jedoch niemals durchwegs als argyrophil, und zum Teil erst nach monatelangem Verweilen der Schnitte in einer 40%igen Formaldehydlösung. Nur in 6 Fällen beeindruckten mehr oder weniger umfängliche Felder durch die Argyrophilie zahlreicher Elemente (Abb. 2), in 4 Fällen brauchte man nach argyrophilen Zellen immerhin nicht erst lange zu suchen (Abb. 3), in 9 Fällen hingegen waren nur ziemlich spärlich verstreute Elemente argyrophil.

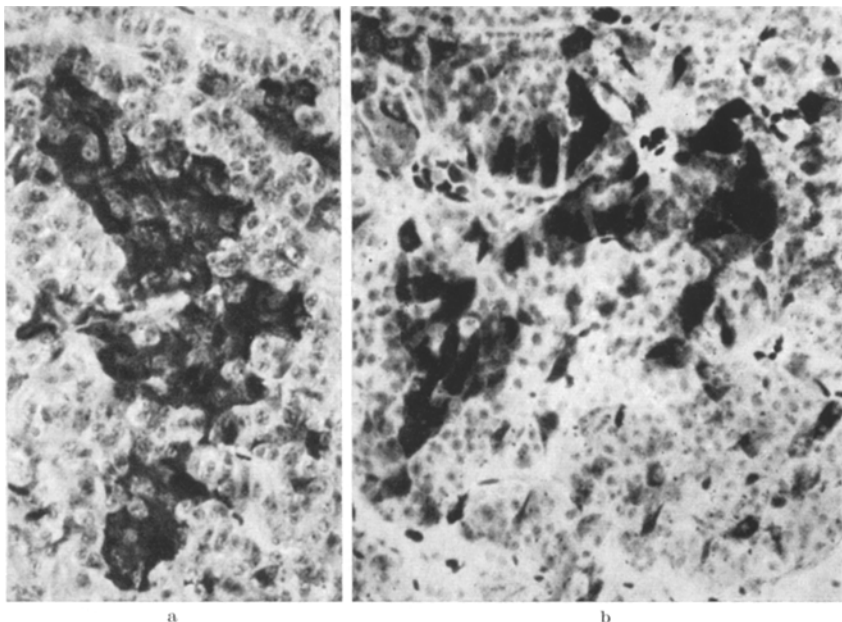


Abb. 4a u. b. Bronchuscarcinoide. Formol. Paraffin. Versilberung nach MASSON-HAMPERL. Kernfärbung in a mit Karmin, in b mit Methylenblau. Vergr. 300fach. Argentaffinität des Geschwulstgewebes. Teils einzeln verstreute, teils in Haufen beisammenliegende argentaffin gekörnte Elemente

3. Die *Argentaffinität*. Die fakultative (fallweise) Argentaffinität, also die Versilberbarkeit nach dem Massonschen, von HAMPERL vereinfachten Verfahren, hatte ich bereits an dem Göttinger Carcinoid (U.Nr. 144/1957) in einem nicht geringen mengenmäßigen Ausmaß wahrgenommen (Abb. 4a). Ich finde den Befund in 6 Wiener Carcinoiden wieder (Abb. 4b, 5), in einem dieser Fälle (Nr. 10441/1956) bereits von den Untersuchern selbst vermerkt.

Nur in 2 dieser insgesamt 7 positiven Fälle war der Befund mühelos und eindrucksvoll zu erheben (Abb. 4), in 3 Fällen brauchte man nach argentaffinen Elementen immerhin nicht lange zu suchen (Abb. 5), in 2 Fällen hingegen handelte es sich nur um spärlich verstreute argentaffine Elemente.

Von der sozusagen klassischen Type des Carcinoides, nämlich dem Darmcarcinoid, steht fest, daß es gegebenenfalls weder argentaffin noch argyrophil ist (FEYTER 1934, l. c. S. 386—389; 1953, l. c. S. 85—86). Fest steht auch, daß in den positiven Fällen keineswegs die Gesamtheit, gegebenenfalls sogar nur ein kleiner Teil der Geschwulstzellen argentaffin oder argyrophil erscheint.



In dieser Hinsicht ergeben sich demnach zwischen dem Darmcarcinoid und dem Bronchuscarcinoid nur zahlenmäßige und mengenmäßige, jedoch keine grundsätzlichen Unterschiede. Es geht hier wie dort nicht an, die Lebenstätigkeit und Auswirkung der Geschwulstzellen ohne Argyrophilie oder ohne Argentaaffinität vorneweg für belanglos zu erklären.

In einigen Geschwülstchen schienen auch Stromazellen mit feinen gelblichen, versilberbaren Körnchen auf.

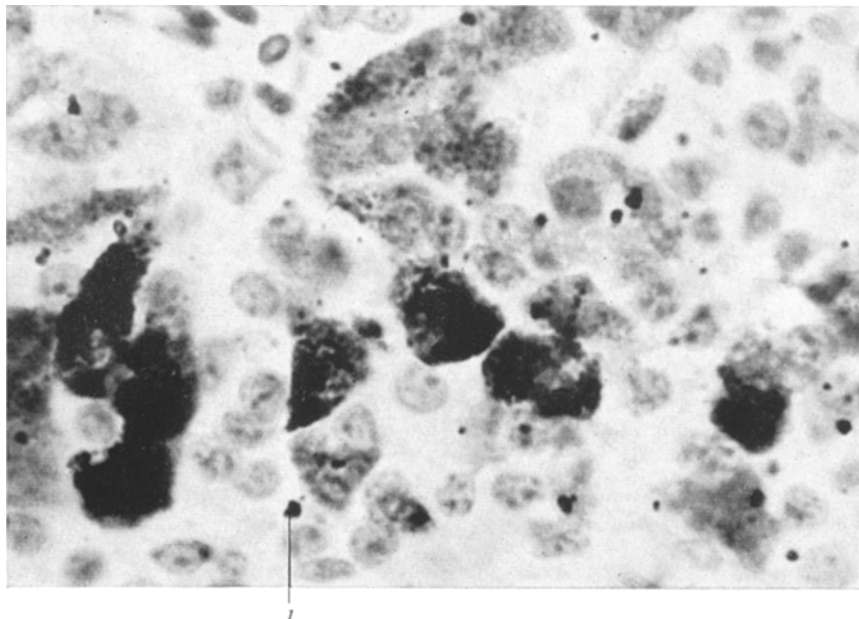


Abb. 5. Bronchuscarcinoid. Formol. Paraffin. Versilberung nach MASSON-HAMPERL. Karmin. Vergr. 1080fach. Argentaaffin gekörnte Geschwulstzellen von unregelmäßiger, rundlich-eckiger Gestalt, teils dicht, teils spärlich gekörnt. Verstreute grobe (vermutlich mucoproteidige) Silberkörner im Cytoplasma, z. B. bei 1

4. *Die sekundäre Chromaffinität.* Über Bronchuscarcinoide, die in chromathaltigen Flüssigkeiten fixiert worden waren, verfüge ich nicht; das Untersuchungsgut vorliegenden Aufsatzes wurde ausschließlich in Formol fixiert.

In etlichen der Geschwülstchen wiesen sehr vereinzelte, in einem der Geschwülstchen recht reichliche Elemente eine zarte gelbliche Tönung auf, die sich bei nachträglicher Chromierung etwas verstärkte.

Bekanntlich wird die gelbe Tönung der Gelben Zellen des Darmepithels, die sie in Fixierungsflüssigkeiten, welche Formaldehyd und Chromate enthalten, aufweisen können, keineswegs als Ausdruck einer Chromaffinität gewertet; man erklärt sie vielmehr durch Reaktionsprodukte der Gelben Zellen mit dem Formol, deren Bildung durch die Chromate beschleunigt und verstärkt werden könne (LEMBECK und KLEMENTSCHITZ 1955, Literatur). Es ist nicht unwahrscheinlich, daß sich auch in dieser Hinsicht zwischen dem Darmcarcinoid und dem Bronchialcarcinoid nur zahlenmäßige und mengenmäßige, jedoch keine grundsätzlichen Unterschiede ergeben dürften.

5. *Die Eigenfluorescenz.* Nur in einem der Geschwülstchen wies ein kleiner Teil des Geschwulstgewebes eine blasse, grünlichgelbe Eigenfluorescenz auf.

6. *Die Diazotierbarkeit.* Lediglich in einem der Geschwülstchen fanden sich recht reichliche Elemente mit positiver Diazoreaktion, in einem zweiten Geschwülstchen nur etliche solche Elemente.

Der positive Ausfall der Reaktion war eindeutig, wenn auch nicht so kräftig wie in den Gelben Zellen des Darmepithels; das gilt aber gleichfalls für die Darmcarcinome, und so ist es nicht unwahrscheinlich, daß sich auch in dieser Hinsicht zwischen dem Darmcarcinoid und Bronchialcarcinoid nur zahlenmäßige und mengenmäßige, wenn auch sehr erhebliche, jedoch keine grundsätzlichen Unterschiede ergeben dürften.

Sämtliche der angeführten histochemischen Eigenschaften wies eines der Geschwülstchen auf, ein zweites war argentaffin, argyrophil und diazotierbar, 5 Fälle waren argentaffin und argyrophil, 12 Fälle lediglich argyrophil. Es versteht sich, daß nur die positiven Angaben verbindlich sind, da ja die Geschwülstchen nicht restlos in lückenloser Serie auf jede der angeführten Eigenschaften sich untersuchen ließen.

#### VI. Die Bewertung der bisher angeführten histochemischen Befunde

Daß die Argentaffinität, Argyrophilie, Chromierbarkeit, positive Diazokupplungsreaktion und Eigenfluoreszenz, die einem Teil der bronchialen Hellen Zellen bzw. einem Teil der Zellen der Bronchuscarcinome eignet, als Ausdruck einer bedeutsamen stofflichen Eigenart der zelligen Elemente zu werten ist, unterliegt keinem Zweifel; denn hierdurch unterscheiden sie sich eindrucksvoll von der Gesamtheit aller anderen epithelialen Zellarten ihres Standortes. Doch darf man den Einblick, den die angeführten sog. histochemischen Eigenschaften in die besondere Art des Wirkstoffgehaltes des bronchialen Helle-Zellen-Organes und der bronchialen Carcinome vermitteln, nicht überschätzen.

Hinsichtlich des enteralen Gelbe-Zellen-Organ, mit dem das bronchiale Helle-Zellen-Organ die in Rede stehenden sog. histochemischen Eigenschaften fakultativ teilt, liegt eine solche Überschätzung im Schrifttum von seiten nicht weniger Untersucher offenkundig vor; insofern, als man hier die angeführten positiven Reaktionen im Sinne eines spezifischen Serotoninnachweises zu werten geneigt ist. Daß sie wenigstens zum Teil mit dem Serotoningehalt der Gelben Zellen auf eine bisher nicht befriedigend geklärte Weise zusammenhängen, ist leicht möglich, aber bewiesen ist es nicht. Mit dem evidenten Serotoninnachweis in den Carcinomen durch die Pharmakologie und Papierchromatographie (LEMBECK 1953) können sie sich jedenfalls keineswegs messen.

Es stimmt allein schon nicht, wenn man die Argentaffinität der Gelben Zellen als Ausdruck eines Reduktionsvermögens wertet, das diesen Zellen von Natur aus eignet, und die Argentaffinität der Gelben Zellen dem Reduktionsvermögen des Serotonin in vitro einfach gleichsetzt. Ich habe von Anfang an (1933, 1934) dem Schrifttum gegenüber betont, daß die Argentaffinität die Fixation in Formaldehyd zur Voraussetzung habe, und daß demnach die Kernfrage lauten müsse: Was macht der Formaldehyd mit den Gelben Zellen, auf das hin sie die ammoniakalische Fontanasche Argentum nitricum-Lösung reduzieren? Selbstredend will diese Frage in keiner Weise eine maßgebliche Rolle der besonderen stofflichen Beschaffenheit der Gelben Zellen am Zustandekommen der Versilberung bezweifeln. Vom Serotonin vermutet man, daß es durch den Formaldehyd in ein Harmalinderivat (BARTER und PEARSE 1953) bzw. in ein Chinon (LEMBECK und KLEMENTSCHITZ 1954) umgewandelt werde.

Analoges gilt von der Rolle des Formaldehydes auch hinsichtlich der gelblichen Eigenfluoreszenz der Gelben Zellen (ERÖS 1932, HAMPERL 1932) sowie der Diazoreaktion (s. CLARA 1957).

Die Argyrophilie der Gelben Zellen ist nicht an Formolfixation des Untersuchungsgutes gebunden; sie ist auch nach Alkoholfixation zu erzielen, aber im Ablauf des Versilberungsvorganges bei Anwendung des genormten Gros-Bielschowskyschen Verfahrens ist der Formaldehyd unerlässlich.

Von der Reduktion der Silbernitratlösung abgesehen, ist das Wesen der sich hierbei abspielenden chemischen Reaktion sowohl bei der Argyrophilie wie bei der Argentaffinität durchaus ungenügend geklärt.

Die Chromreaktion bedeutet nach VERNE (1923) nur den Nachweis aromatischer Verbindungen, welche entweder zwei OH-Gruppen oder je eine Hydroxyl- und Aminogruppe in ortho- oder para-Stellung aufweisen.

Eine Diazokuppelungsreaktion schließlich geben alle Phenole mit einer nicht substituierten und mindestens einer freien Hydroxylgruppe in ortho- oder para-Stellung (s. CLARA 1957).

Alles in allem haben die angeführten histochemischen Reaktionen nur den Wert von Gruppenreaktionen und nicht die Bedeutung des Nachweises eines definierten hormonalen Wirkstoffes (s. CLARA 1957).

Nach dem Gesagten geht es demnach nicht etwa an, aus der Argentaffinität, Chromaffinität, Eigenfluoreszenz und positiven Diazokuppelungsreaktion eines Teiles der Zellen der Bronchuscarcinoide vorneweg auf einen Serotoningehalt dieser Geschwülstchen zu schließen. Eher wird man zunächst eine chemische Verwandtschaft des noch nicht aufgedeckten hormonalen Wirkstoffes der Bronchuscarcinoide mit dem Serotonin vermuten. Ausgeschlossen mag ein etwaiger Serotoningehalt nicht erscheinen, woferne man z. B. einen Gehalt der Bronchuscarcinoide an einander vielleicht nahestehenden Aminen für möglich hält, in Hinblick auf die aminhaltigen Phosphatide, die häufig in Form von Gemischen sich finden, und in Hinblick darauf, daß ein Einbau des Serotonin in ein Phosphatid vielleicht nicht unmöglich erscheint.

### VII. Der Lipoid- und Fettgehalt

Angaben über einen Gehalt der Zellen typischer Bronchuscarcinoide an neutralem Fett und doppeltbrechendem Lipoid wurden bisher kaum gemacht. Negative einschlägige Angaben finden sich im Schrifttum spärlich vor. Es scheint, daß der Gegenstand planmäßig an einem geeigneten Untersuchungsgut bisher nicht erforscht wurde.

Die Häufigkeit des Fett- und Cholesterinestergehaltes der Darmcarcinoide wird gemeinhin überschätzt. Regelmäßig scheinen einen solchen Gehalt die Carcinoide des Wurmfortsatzes aufzuweisen; wohingegen in den von mir untersuchten Carcinoiden des Jejunioileum Fett nur in einem Drittel und doppeltbrechendes Lipoid nur in einem Fünftel der Fälle nachweisbar war (1934, l. c. S. 393).

Hingegen weisen die Darmcarcinoide regelmäßig chromotrope (rhodiochrome) Lipide auf. Da es sich bei diesen Lipiden offenbar um Phosphatide handelt, wirft sich die Frage auf, ob nicht vielleicht das Serotonin, wie oben angedeutet, gleich anderen Aminen in einem Phosphatidkomplex enthalten sein könnte. In Carcinoiden, die länger in Formalin gelegen waren, begegnete ich wiederholt unregelmäßig verstreuten rhodiochromen Kristallbüscheln (s. RATZENHOFFER) teils mit, teils ohne deutliche Doppelbrechung. Fallweise scheinen in den Geschwulstzellen der Darmcarcinoide locker liegende gröbere rhodiochrome lipoproteidige Tropfen auf.

Zur Untersuchung der Bronchuscarcinoide auf chromotrope (rhodiochrome) Lipide standen mir lediglich 2 von Herrn Prosektor Dr. LESCHKE (Berlin) freundlich überlassene, in Formol fixierte und in Formol aufbewahrte Geschwülstchen zur Verfügung. In dem einen, erst vor kurzem in Formalin fixierten Bronchuscarcinoid wies das Geschwulstgewebe einen diffusen Gehalt an rhodiochromen Lipiden (Abb. 6) auf, der in den Randzellen der Geschwulsthaufen besonders reichlich erschien. In dem anderen, jahrelang in Formalin gelegenen Bronchuscarcinoid waren die chromotropen Fettstoffe zu unregelmäßig verstreuten rhodiochromen Kristallbüscheln mit wechselnd leuchtender Doppelbrechung zusammengeballt.

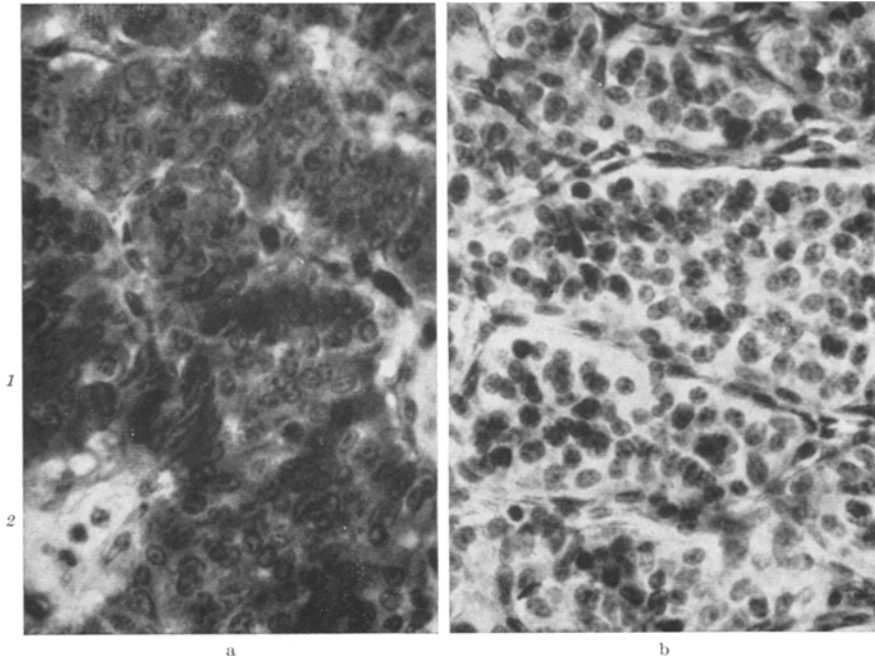


Abb. 6a u. b. Bronchuscarcinoid. a Formol. Gefrierschnitt. Weinstensäure-Thionin-Einschlußfärbung. Vergr. 340fach. Das Geschwulstgewebe reich an rhodochromen Lipoiden, rosenrot gefärbt (im Mikrophotogramm grauschwärzlich). 1 Geschwulstgewebe. 2 Interstitium. b Formol. Gefrierschnitt. 95 %iger Alkohol, destilliertes Wasser, Weinstensäure-Thionin-Einschlußfärbung. Vergr. 340fach. Die Lipoiden des Geschwulstgewebes aufgelöst

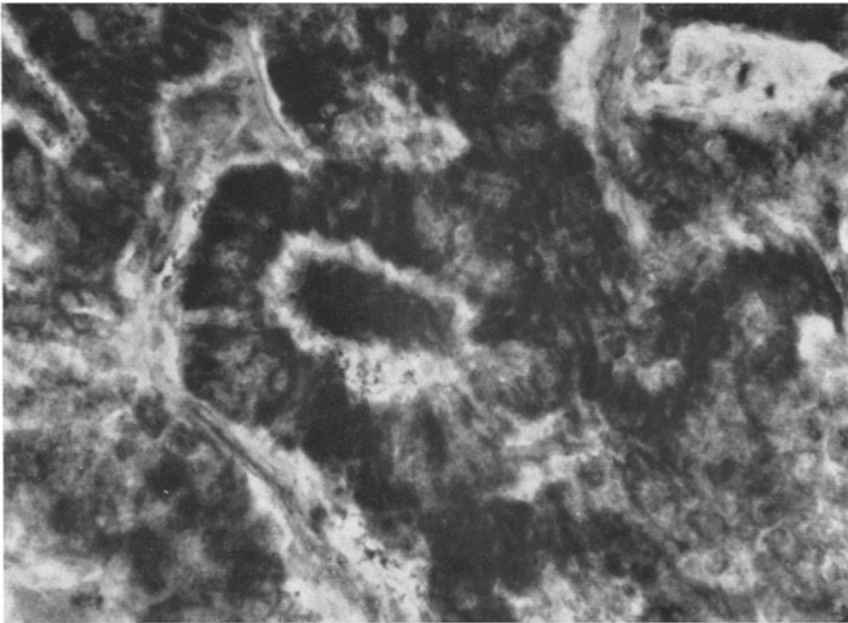


Abb. 7. Bronchuscarcinoid. Formol. Gefrierschnitt. Sudanschwarz. Glycerinwasser. Vergr. 340fach. Das Geschwulstgewebe infolge seines Fett- und Lipoidgehaltes geschwärzt

Die im Schrifttum als Phosphatidnachweis geltenden Färbeverfahren nach BAKER, PEARSE (DIEZEL) und SMITH-DIETRICH fielen an dem vor kurzem in Formalin fixierten Geschwulstchen mehr oder weniger positiv aus. Eine dichte und satte schwärzlich-grüne Bestäubung zeigte das Geschwulstgewebe bei der Sudanschwarzfärbung (Abb. 7).

Das Gerüst der Carcinoiden zeigt im Bereich hyaliner Strecken bei der Färbung mit Sudan eine feine Bestäubung mit gelblich getöntem Fett, bei der Färbung mit Sudanschwarz eine dichte grünlichschwärzliche Bestäubung (Abb. 8a). Stellenweise scheinen im Gerüst auch mit

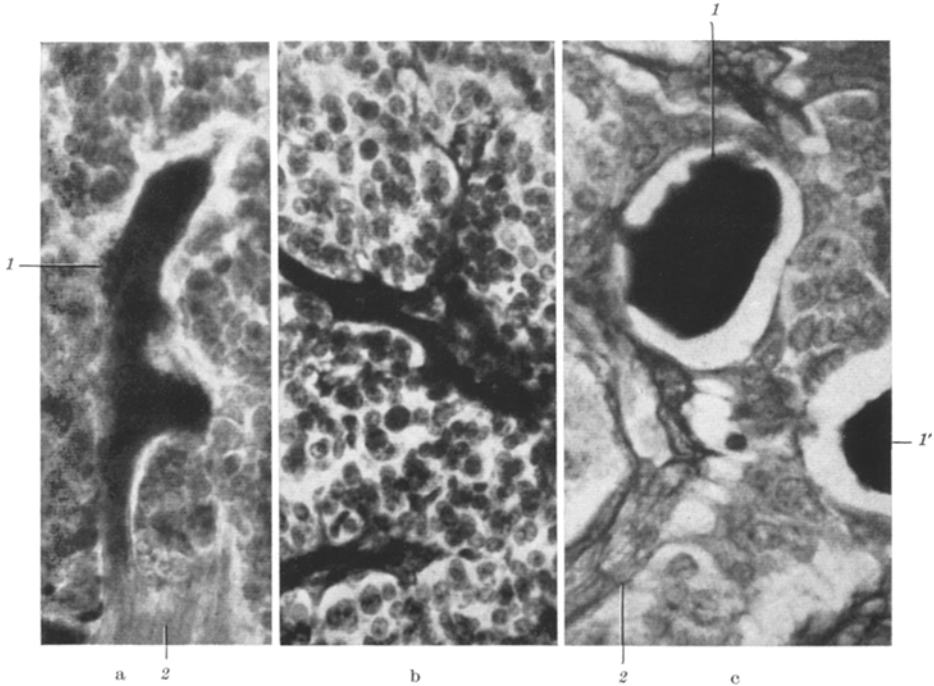


Abb. 8a—c. Bronchuscarcinoiden. Histochemie des Gerüsts. a Formol. Gefrierschnitt. Sudanschwarz. Glycerinwasser. Vergr. 340fach. Das Gerüst bei 1 mit feintropfigem geschwärztem Fett dicht bestäubt, bei 2 straff gefasert, fibrillär. b Formol. Gefrierschnitt. 95 %iger Alkohol. Destilliertes Wasser. Weinstensäure-Thionin-Einschlußfärbung. Vergr. 340fach. Die Gerüstmaschen infolge ihres Gehaltes an sauren Mucoproteiden sattrot gefärbt (im Mikrophotogramm schwarz). c Formol. Paraffin. PAS-Reaktion. Hämatoxylin. Vergr. 630fach. 1, 1' Ansammlungen eingedickter und geschrumpfter mucoproteidhaltiger Masse im Gerüst, schleimgefüllte epitheliale Cysten vortäuschend. 2 fibrilläre Beschaffenheit des Gerüsts

groben Fetttropfen beladene Histiocyten auf; die Tropfen tönen sich bei der Sudanfärbung gelb, bei der Sudanschwarzfärbung grünlichschwärzlich.

### VIII. Der Polysaccharidgehalt

1. *Mucoproteide.* Die Erzeugung mucoproteidiger Stoffe ist den Zellen der Bronchuscarcinoiden nicht völlig fremd, doch zumeist nur in bescheidenem Maße eigen. Das Mucoprotein färbt sich mittels der PAS-Reaktion und mittels der Weinstein-Thionin-Einschlußfärbung leuchtend rot. Man kann ihm gegebenenfalls in scharf begrenzten engen (Abb. 9b), selten weiten Lichtungen begegnen, meist ohne daß man an den Zellen, welche die Lichtung umsäumen, deutliche fädige Sekretionserscheinungen oder gar eine sekretorische Körnelung des Zellleibes wahrzunehmen vermöchte. Ungleich häufiger scheint das Mucoprotein innerhalb von Geschwulstzellhaufen im Zelleib protoplasmareicher eckiger

Elemente auf in Form von Kugeln und Schleimblasen (Abb. 9a, 10), wie dies LANGER (1955) und ich (1957) in soliden Bronchuscarcinomen beschrieben haben. Oftmals liegen die Kugeln und Blasen im Golgfeld der Zellen (Abb. 9a), gelegentlich füllen sie die Zellen zur Gänze aus.

In den enteralen Carcinoiden sind enge und weitere, mit dicklicher mucoproteidiger Masse gefüllte Lichtungen im Bereiche des Jejunioileum keineswegs selten, und hier kann

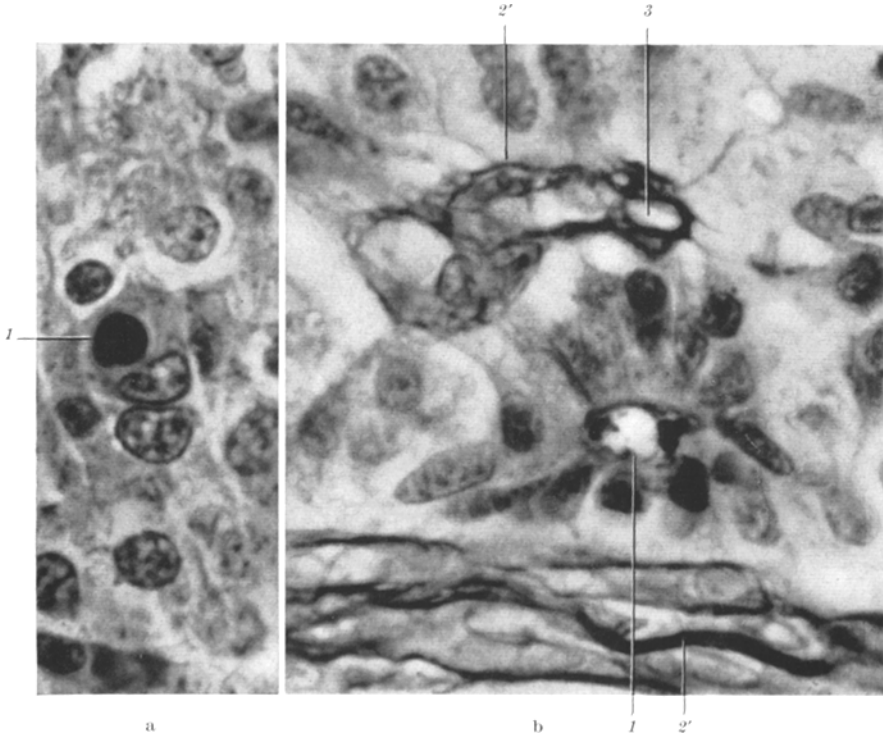


Abb. 9a u. b. Bronchuscarcinoid. Formol. Paraffin. PAS-Reaktion. Hämatoxylin. Vergr. 1080fach. Mucoproteidige Sekretbereitung durch das Geschwulstgewebe, teils intracellulär in Kugelform (a 1), teils in eine Lichtung mit PAS-positivem Saum (b 1). 2, 2' PAS-positives Gerüst. 3 Lichtung einer Capillare

man fädigen Sekretionserscheinungen an den Zellen, welche die Lichtungen umsäumen, sehr wohl begegnen (s. Verfasser 1934, l. c. S. 486, Abb. 23a, b), wie ja auch den Gelben Zellen, wenn sie bis an die Lichtung reichen, mucoide Absonderungserscheinungen nicht fremd sind (Masson). Von den argyrophilen Hellen Zellen des Bronchialepithels ist das bisher nicht beschrieben worden.

Mucoproteidige Stoffe offenbar etwas anderer Art können auch die Gerüstmaschen der Carcinoides des Bronchialbaumes durchtränken (Abb. 8b, c, 9, 11), wie insbesondere die PAS-Färbung und die Weinsteinsäure-Thionin-Einschlußfärbung an alkoholvorbehandelten Gefrierschnitten und an Paraffinschnitten lehren; gegebenenfalls quellen hierbei die Gerüstmaschen schleimig auf oder muten fallweise hyalin an, mit oder ohne Untergang der Stromazellen und Capillarschlingen in der schleimig-hyalinen Masse. Auf diese Weise können im Schnitt drüsenartige Formationen vorgetäuscht werden, wie sie oben (s. S. 28) erwähnt wurden (Abb. 11).

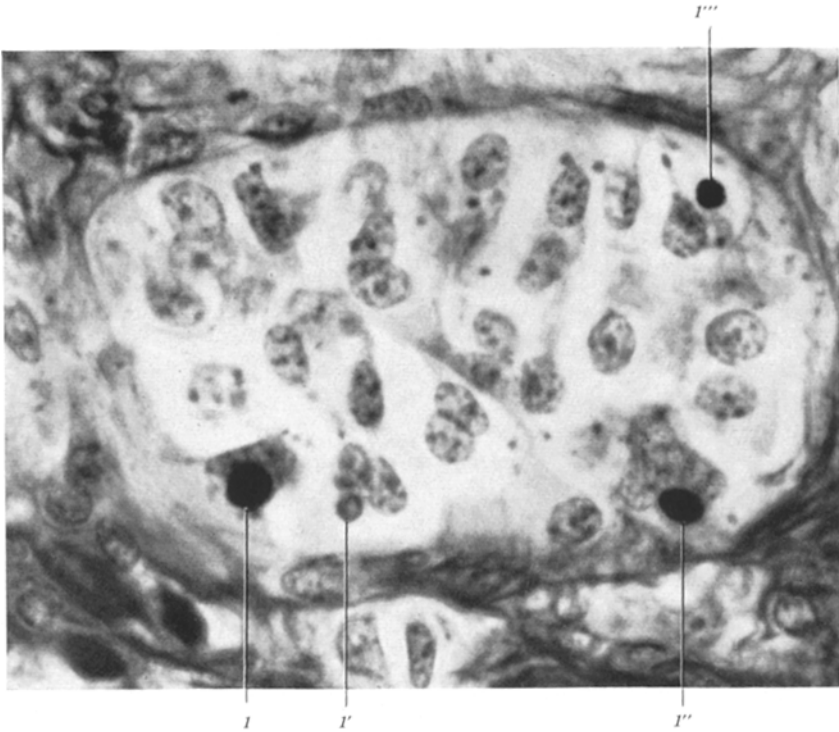


Abb. 10. Bronchuscarcinoid. Formol. Paraffin. PAS-Reaktion. Hämatoxylin. Vergr. 1080fach. Grelrot (im Mikrophotogramm schwarz) gefärbtes mucoproteidiges Sekret im Zelleib einiger Geschwulstzellen in Form von Kugeln (Schleimblasen) bei *I*, *I'*, *I''*, *I'''*. PAS-positive Körner verstreut im Zelleib zahlreicher Geschwulstzellen

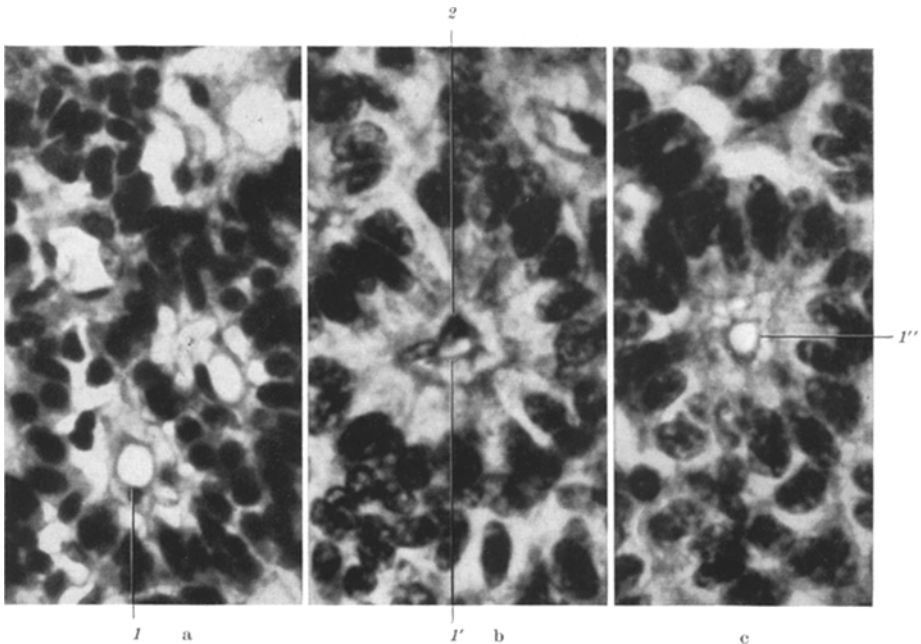


Abb. 11a—c. Bronchuscarcinoid. Formol. Paraffin. Hämatoxylin-Eosin. a Stelle aus Abb. 2b; b und c Stellen aus Abb. 1c bei 770facher Vergrößerung. Schleimige Verquellung zarter Gerüstmaschen *I*, *I'*, *I''* Capillaren im Querschnitt. 2 Kern einer Endothelzelle

Der Gehalt des Gerüsts der Bronchuscarcinoide an Mastzellen wechselt, wiederholt erscheint er bemerkenswert.

LESCHKE hat epitheliale Mucoproteidbildung in drei als schleimbildende Bronchusadenome zusammengefaßten Beobachtungen ausführlich beschrieben und sich für die Ableitung dieser Geschwülste vom Drüsenepithel der bronchialen Schleimdrüsen ausgesprochen. In allen *meinen* Fällen handelt es sich jedoch um typische argyrophile Bronchuscarcinoide, die ihr Vorbild im argyrophilen Helle-Zellen-Organ des Bronchialepithels haben. Die Ausarbeitung von Mucoproteid stellt in der Regel nur eine Partialfunktion eines winzigen Bruchteiles des Zellbestandes einschlägiger Geschwülstchen dar. Um Mißverständnisse zu vermeiden, wird man daher, selbst wenn (selten) mucoproteidige Hohlräume entwickelt werden und gegebenenfalls sogar Cysten entwickelt würden, bei der Benennung einschlägiger Geschwülste sich mit der Bezeichnung Bronchuscarcinoide begnügen, höchstens hinzufügen „mit Schleimproduktion“, und die Bezeichnung mucipare Bronchusadenome (Cylindrome) Geschwülstchen vorbehalten, die sich in der Tat vom Drüsenepithel der Bronchialschleimhaut herleiten und in denen die Mucoproteidbereitung zu den kardinalen Eigenschaften des Geschwulstgewebes zählt.

*Anmerkung.* Anteile der bronchialen Schleimdrüsen können wie versprengt im Carcinoid aufscheinen, umhüllt von schmalen bindegewebigen Mänteln. Man darf sie nicht für Geschwulstformationen halten.

2. *Glykogen.* Gegebenenfalls enthalten die Geschwulstzellen der bronchialen Carcinoide Glykogen in Form sparsam verstreuter Körner, die sich sowohl mit der PAS-Reaktion wie mit der Bestschen Färbung rot tönen; im Speichel lösen sie sich.

In enteralen Carcinoiden ist Glykogen 1mal beschrieben worden (Verfasser 1934, l. c. S. 332, Magencarcinoid).

### IX. Über die Knochenbildung im Gerüst der Bronchuscarcinoide

Eine Besonderheit der Bronchuscarcinoide, verglichen mit anderen Geschwulstarten, ist zweifellos in der Häufigkeit der Entwicklung schmaler Knochenbälkchen im Gerüst zu erblicken: Es handelt sich hierbei in der Regel um verkalkten geflechtartigen, zum geringen Teil auch lamellären Knochen. Der Befund wird im Schrifttum mehrfach (HOLLEY, ENGELBRETH-HOLM u. a.) erwähnt (Literatur s. BALÓ) und war in meinem Untersuchungsgut schon ohne planmäßige Fahndung in einem Fünftel der Fälle anzutreffen. LANGER und GUSMANO vermuten eine stoffliche Beeinflussung des Gerüsts von seiten des carcinoiden Geschwulstgewebes als Ursache der Knochenbildung; eher käme vielleicht eine wechselseitige Beeinflussung in Frage, bei der sich kaum entscheiden ließe, welcher Seite mehr Gewicht zukommt. Mit Rücksicht auf die häufige fettige, insbesondere aber die mucoproteidige Durchtränkung des Gerüsts der Carcinoide (Abb. 8, 9) dürfte ein Kalkfang von seiten des Gerüsts mit sekundärer Knochenbildung sehr wohl zu erwägen sein, zu dem das Lungengerüst ja auch bei unterschiedlichen anderen Gelegenheiten neigt. Ob Spannungsverhältnisse innerhalb der Geschwülste mit eine Rolle spielen, entzieht sich meinem Urteil.

Die in Rede stehende Knochenbildung beeindruckt in den Carcinoiden keineswegs als geschwulstiges Geschehen, und es besteht kein Grund, solche Carcinoide etwa ihretwegen als Mischgeschwülste zu werten.

In Cylindromen (muciparen Adenomen) habe ich Knochenbildung nicht gesichtet.



### *X. Der Zinkgehalt der Bronchuscarcinoide*

Bislang ist das Bronchuscarcinoid lediglich einmal von WEITZEL (u. Mitarb.) und mir (1956) auf einen Gehalt an Zink untersucht worden. Der Zinkgehalt erwies sich als ungewöhnlich hoch und betrug 935  $\gamma$  pro 1 g trockenes Geschwulstgewebe.

Der hohe Zinkgehalt des Bronchuscarcinoids erscheint insofern sehr bemerkenswert, als ein hoher Zinkgehalt bekanntlich dem Inselorgan eignet (OKAMOTO, WEITZEL), aber auch in Darmcarcinoiden in Zusammenarbeit von WEITZEL (u. Mitarb.) und mir aufgedeckt wurde.

Die obere Grenze des Zinkgehaltes zinkarmer Gewebe liegt pro 1 g Trockengewebe bei 250  $\gamma$ , pro 1 g Frischgewebe bei 50  $\gamma$  Zink (WEITZEL u. Mitarb. 1953).

Es ist eine offene Frage, wie weit ein höherer Gehalt an Zink oder vielleicht auch an anderen Spurenelementen endokrinem Epithelgewebe überhaupt eignet, vielleicht in bevorzugtem Maße eignet.

### *XI. Anhang. Pharmakologie und Klinik der Bronchuscarcinoide*

Die These, daß die enteralen Carcinoide endokrine Geschwülste seien (FEYRTER 1934, FEYRTER und UNNA 1936) und den Trägern der enteralen Carcinoide ein eigenes Krankheitsbild zukomme (BOHN und FEYRTER 1938—1940), ist neuerdings bewiesen worden und nunmehr anerkannt. Ich möchte nicht bezweifeln, daß hinsichtlich des bronchialen Carcinoides die Dinge analog liegen. Die bisher zweimalige Feststellung, daß in den bronchialen Carcinoiden kein Serotonin enthalten sei (LANGEMANN 1955, RATZENHOFER, MESSERKLINGER und LEMBECK 1957), hat an sich gewiß ihren Wert, widerlegt jedoch die besagte Erwartung nicht. Denn das enterale und das bronchiale Carcinoid sind zwar auf die gleiche Stufe zu stellen, identisch sind sie aber nicht.

Ich möchte glauben, daß man Extrakte bronchialer Carcinoide zunächst einmal auf einen etwaigen bronchospastischen Effekt bei Einbringung auf die Bronchialschleimhaut der Versuchstiere ausprobieren sollte. Zur subtileren ärztlichen Untersuchung der Träger von Bronchuscarcinoiden haben ich und BUCHBERGER kürzlich anzuregen versucht, mit dem Hinweis darauf, daß ein Teil der Untersuchten neben unterschiedlicher allergischer Belastung Krankheitszeichen aufwies, die sich allem Anschein nach im Sinne eines Bronchospasmus deuten ließen.

### **Zusammenfassung**

1. Das Geschwulstgewebe der Bronchuscarcinoide ist vom argyrophilen Helle-Zellen-Organ des Bronchialepithels herzuleiten und weist so gut wie regelmäßig die Eigenschaften der Argyrophilie, fakultativ auch die Eigenschaften der Argentaffinität, Chromierbarkeit, Diazokuppelung und Eigenfluoreszenz auf.

2. Diese Eigenschaften sind der Ausdruck einer offenbar bedeutsamen stofflichen Besonderheit des Geschwulstgewebes. Die Annahme einer offenbar gleichfalls bedeutsamen funktionellen Besonderheit des Geschwulstgewebes und seines Muttergewebes erscheint durch sie begründet.

3. Die aufgeführten Eigenschaften bedeuten histochemisch nur Gruppenreaktionen, nicht den Nachweis eines definierten hormonalen Wirkstoffes.

4. Weitere bemerkenswerte histochemische Eigenschaften der Bronchuscarcinoide sind der Lipoidgehalt des Geschwulstgewebes sowie die fettige Bestäubung und mucoproteidige Durchtränkung des Gerüsts mit Knochenspangenburgbildung. Mucoproteidige Sekretion von seiten des Geschwulstgewebes ist nicht häufig, von besonderer Art und mengenmäßig gering.

5. Die Aufdeckung eines begründet zu vermutenden hormonalen Wirkstoffes durch physiologische Chemie und Pharmakologie steht noch aus, ebenso die Aufdeckung wohlgeknennzeichneter endokrin (parakrin) erklärbarer Krankheitszeichen bei den Trägern bronchialer Carcinome.

### Literatur

- ALBERTINI, A. v.: Histologische Geschwulstdiagnostik. Stuttgart: Georg Thieme 1955. — BALÖ, J.: Lungenkarzinom und Lungenadenom. Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften 1957. — BARTER, R., u. A. PEARSE: Mammalian enterochromaffin cells as the source of Serotonin (5-Hydroxytryptamine). *J. Path. Bact.* **59**, 25 (1955). — BAKER: Angeführt nach A. PEARSE, *Histochemistry*. London 1954. l. c. S. 442—443. — BOHN, H., u. F. FEYRTER: Über die endokrin-nervös bedingte Enteropathie. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* (52. Tagg Wiesbaden) **1940**, 454—458, 458—463. — BUCHBERGER, R.: Zur Klinik der Bronchuskarzinome. *Wien. klin. Wschr.* **1958**, 625. — CLARA, M.: Die basalgekörnten Zellen im Darmepithel der Wirbeltiere. *Ergebn. Anat. Entwickl.-Gesch.* **30**, 240—340 (1933). — Über die Morphologie und Histochemie der basalgekörnten Zellen. *Acta neuroveg.* (Wien) **16**, 294 (1957). — DIEZEL, P.: Die Stoffwechselstörungen der Sphingolipide. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957. — DELARUE, J., R. DEPIERRE et J. PAILLES: La place nosologique des épistomes bronchiques (épithéliomes à stroma remanié). *J. franç. Méd. Chir. thor.* **6**, 140 (1952). — DELARUE, J., R. DEPIERRE et J. PAILLAS: Sur quelques formes d'épistomes à évolution maligne. *J. franc. Méd. Chir. thor.* **6**, 157 (1952). — ENGELBRETH-HOLM, J.: Benign bronchial adenomas. *Acta chir. scand.* **90**, 383 (1944). — ERÖS, G.: Eine neue Darstellungsmethode der sog. „gelben“ argentaaffinen Zellen des Magen-Darmtraktes. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **54**, 385 (1932). — FEYRTER, F.: Carcinoid und Carcinom. *Ergebn. Allg. Path. path. Anat.* **29**, 305 (1934). — Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938. — Zur Normung der Silberimprägnation neuraler und nicht-neuraler Gewebe. *Virchows Arch. path. Anat.* **320**, 551—563 (1951). — Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen des Menschen. Wien u. Düsseldorf: Wilhelm Maudrich 1953. — Über die Argyrophilie des Helle-Zellen-Systems im Bronchialbaum des Menschen. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **61**, 73 (1954). — Zur Pathologie des argyrophilen Helle-Zellen-Organes im Bronchialbaum des Menschen. *Virchows Arch. path. Anat.* **325**, 723 (1954). — Zur Biochemie des Darmkarzinoids. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **95**, 151 (1956). — Über die peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen. *Medizinische* **1957**, 663—669. — Zur Frage der Endokrinie des argyrophilen Helle-Zellen-Organes im menschlichen Bronchialbaum. *Dtsch. med. Wschr.* **1958**, 958—963. — FEYRTER, F., u. K. UNNA: Über den Nachweis eines blutdrucksteigernden Stoffes im Carcinoid. *Virchows Arch. path. Anat.* **298**, 187 (1936). — GEIPEL, P.: Zur Kenntnis der gutartigen Bronchialtumoren. *Frankfurt. Z. Path.* **42**, 516 (1931). — GOTTRON, H.: Karzinomentwicklung in der Haut. *Dtsch. med. Wschr.* **1957**, 761, 802. — HAMPERL, H.: Über die gelben (chromaffinen) Zellen im gesunden und kranken Magendarmschlauch. *Virchows Arch. path. Anat.* **266**, 509 (1927). — Was sind argentaaffine Zellen? *Virchows Arch. path. Anat.* **286**, 811 (1932). — Die Fluoreszenzmikroskopie menschlicher Gewebe. *Virchows Arch. path. Anat.* **292**, 1 (1934). — Über gutartige Bronchialtumoren (Cylindrome und Carcinome). *Virchows Arch. path. Anat.* **300**, 46 (1937). — Die pathologische Anatomie der Lungentumoren. *Wien. klin. Wschr.* **1950**, 109. — Lungengeschwülste. *Strahlentherapie* **86**, 377 (1952). — Über argyrophile Zellen. *Virchows Arch. path. Anat.* **321**, 482 (1952). — HEDINGER, CHR.: Endokrine Begleiterscheinungen der Karzinome. *Schweiz. Z. allg. Path.* **18**, 1184 (1955). — HOLLEY, S. W.: Bronchial adenomas. *Milit. Surg.* **99**, 528 (1946). — HUECK, W.: Zur Morphologie der epithelialen Tumoren, insbesondere der Basaliome. *Virchows Arch. path. Anat.* **314**, 137 (1947). — IWEMA, J.: Een bijzonder geval van goedaardig bronchusgezwel. *Ned. T. Geneesk.* **87**, 557 (1943). — JAEGER, J.: Über das Bronchuskarzinoid. *Z. Krebsf.* **59**, 623 (1954). — LANGEIMANN, H.: Angef. nach HEDINGER, l. c. S. 1188. — LANGER, E., u. G. GUSMANO: Zur Morphologie epithelialer Lungengeschwülste nach Untersuchungen an Operationsmaterial. *Z. Krebsforsch.* **60**, 259 (1955). — LEMBECK, F., u. W. KLEMENTSCHITZ: Papierchromatographische Untersuchungen über die Reaktionsprodukte des Oxytryptamins mit Formaldehyd. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharma.* **225**, 128 (1955). — LESCHKE, H.: Über nur regionär bösartige und über krebsig entartete

Bronchusadenome bzw. Carcinome. Virchows Arch. path. Anat. **328**, 635 (1956). — LESCHKE, H.: Über schleimbildende Bronchusadenome. Virchows Arch. path. Anat. **330**, 224 (1957). — MASSON, P.: La glande endocrine de l'intestin chez l'homme. C. R. Acad. Sci. (Paris) **158**, 59 (1914). — Appendicite neurogène et Carcinoides. Ann. anat. path. **1**, 3 (1924). — Tumeurs humaines. Paris: Librairie Maloine 1956. — NÖDL, F.: Das sogenannte Übergangsepitheliom. Arch. Derm. Syph. (Paris) **197**, 256 (1953/54). — OKAMOTO, K.: Transactions of the Japanese pathological. Society **32**, 99 (1942). — PATZELT, V.: Der Darm. In Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen von W. v. MÖLLENDORFF, Bd. 5, Teil 3, S. 1. Berlin: Springer 1936. — PEARSE, A.: Histochemistry. London 1954. — RATZENHOFER, M., W. MESSERKLINGER u. F. LEMBECK: Zur Frage der Endokrinie der Bronchialadenome (-karzinome). Wien. klin. Wschr. **1957**, 612—615. — SELBERG, W.: Über das Carcinoid des Darmes. Virchows Arch. path. Anat. **306**, 467 (1940). — STEGER, C.: Peut-on parler de carcinome bronchique? Bronches **7**, 1 (1957). — VERNE, J.: La réaction chromaffine en histologie et sa signification. Bull. Soc. Chim. biol. (Paris) **5**, 227 (1923). — VIALLI, M., u. V. ERSPAMER: Cellule enterocromaffini e cellule basigranulose acidofile nei vertebrati. Z. Zellforsch. **19**, 743 (1933). — WEITZEL, G., F. STRECKER, U. ROESTER, A. FRETZDORFF u. E. BUDDECKE: Zink und Insulin im Pankreas von Knochenfischen. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **295**, 83 (1953). — Zinkgehalt und blutzuckersteigernde Wirkung von Organextrakten. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **303**, 163 (1956). — WOMACK, N., and E. GRAHAM: Mixed tumors of the lung. So-called bronchial and pulmonary adenoma. Arch. Path. (Chicago) **26**, 165 (1938).

Prof. Dr. F. FEYRTER,

Pathologisches Institut der Universität, Göttingen, Goßlerstraße 10.