

(Aus der Pathologischen Abteilung des Krankenhauses Sabbatsberg, Stockholm.)

## **Luteinisierung der Ovarien bei einem Falle von basophilem Hypophysenadenom mit Cushings Symptomenkomplex.**

Von

**Hilding Bergstrand.**

Mit 12 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 2. Juli 1934.)

Im Jahre 1932 beschrieb *Cushing* ein Krankheitsbild, das er „Pituitary basophilism“ nannte. Er konnte zeigen, daß in den allermeisten Fällen sich bei dieser Krankheit ein basophiles Adenom in der Hypophyse vorfindet. Unzweifelhaft war dieses Krankheitsbild schon früher beobachtet worden, und *Cushing* konnte 1933 eine Zusammenstellung von 14 Fällen geben, von denen die meisten aus der Literatur entnommen waren. Seitdem sind verschiedene neue dazugekommen (*Ratishauser, Foggie-Montgomery, Marburg*).

Das klinische Bild ist in den typischen Fällen sehr charakteristisch. Die Patienten werden fett, und die Zunahme des Fettpolsters ist vor allem am Rumpf und im Gesicht, aber nicht an den Extremitäten lokalisiert. Hierzu gesellen sich Hautveränderungen. Striae extensae treten am Bauch und zuweilen auch an den Extremitäten auf. Das Haar fällt aus, während sich gleichzeitig ein Hirsutismus mit abnormen Bartwuchs entwickelt. Auch Nagelveränderungen kommen vor, ferner nervös-vasculäre Symptome in Form von schwerer Hypertension, Gesichtsröte, Akrocyanose und Hautblutungen. Im Knochensystem tritt eine Osteoporose ein, die den Anlaß zu Spontanfrakturen oder Kyphose geben kann. Zum Symptomenbild gehört außerdem zuweilen Exophthalmus und Glykosurie. Von seiten der Genitalsphäre lassen sich bei Frauen Amenorrhöe oder unregelmäßige Blutungen und bei Männern Impotenz beobachten. Schließlich weisen die Kranken eine allgemeine Muskelschwäche auf, die der gleicht, die man bei Hyperparathyreoidismus oder Morbus Addisonii beobachtet. In *Teels* Fall und in einem der Fälle *Cushings* zeigte sich prämatüre Menstruation mit 9 bzw. 10 Jahren.

Pathologisch-anatomisch hat man außer einem basophilen Hypophysenadenom im allgemeinen Vergrößerung der Nebennieren samt einer hochgradigen allgemeinen Arteriosklerose und mehr oder weniger ausgesprochenen Osteoporose gefunden. Testikel und Ovarien waren atrophisch. Sichere Veränderungen in der Thyreoidea, Parathyreoidea, Thymus oder in den *Langerhansschen* Inseln hat man nicht gefunden.

Zu der bereits vorhandenen Kasuistik kann nun der Verfasser noch einen Fall hinzufügen, der deshalb von Interesse ist, weil er Veränderungen im Ovarium aufweist, die bisher vielleicht noch nicht beobachtet worden sind, sich aber theoretisch erwarten ließen. Ich komme auf diese nach der Beschreibung des Falles zurück. Für die Geschichte des klinischen Verlaufes habe ich Professor *Ahlström* und Professor *Josefsson* zu danken, die in der schwedischen Literatur bereits eine kurze Mitteilung darüber gemacht haben.



Abb. 1. Aussehen der Patientin am 19. 2. 33.

*Krankengeschichte.* 42jährige verheiratete Frau. Wurde im Sabbatsbergs-Krankenhaus erstmalig am 4. März 1933 aufgenommen. Gab damals an, sie sei im Laufe der letzten 10 Jahre nervös, ängstlich und ruhelos sowie zu unmotiviertem Lachen und Weinen geneigt gewesen. In derselben Zeit habe die Behaarung am Körper zugenommen, während das Haupthaar ausgefallen sei. Früher sei das Haar am Körper hell und sehr spärlich gewesen. Seit 3 Jahren haben die Nägel der Patientin Veränderungen aufgewiesen, und zwar an Zeigefingern und Daumen. Bisweilen seien diese abgefallen und nachher wieder gewachsen. Die 2 letzten Jahre hindurch habe sie unter Atemnot gelitten. Sie gab an, daß die Menses regelmäßig, aber in der letzten Zeit etwas vermindert gewesen seien. Letzte Menstruation 8 Tage vor der Krankenhausaufnahme.

*Status 4. 3.* Patientin weist eine kräftige, dunkle Behaarung an den Ober- und Unterschenkeln, über dem Brustbein, etwas um dem Nabel herum und in der Kreuzgegend auf, sowie kräftigen Bartwuchs

(siehe Abb. 1); viriler Typ der Schambehaarung. *Chemosi bilateralis:* Beide Augenlider etwas ödematös. *Blutdruck* 220/130 mm Hg. *Abdomen:* Groß und weich. In rechter Seitenlage kann man unter dem Rippenbogen einen harten Tumor in der Tiefe palpieren. *Genitalien:* Portio locker, offen für eine Fingerkuppe. *Urin:* Ohne Befund. *Aschheim-Zondeks* Reaktion negativ. Ist von Professor *Zondek* ausgeführt. *Blut:* Hg 55%. Rote Blutkörperchen 4 500 000. Weiße Blutkörperchen 6600. Neutrophile 75%, Eosinophile 2%, Lymphocyten 18%, Monocyten 5%. *Blutzucker* 105 mg-%. *Rest-N* 30 mg-%. *Standardumsatz* + 4. *Glykosebelastung* ergab normale Werte. *Nervensystem* ohne Befund. Augenhintergrund beiderseits ohne Befund. Weiblicher Stimmtypus. Wa.R. negativ. Kahn negativ. S.R. 7 mm.

*Verlauf.* 15. 3. Elektrokardiogramm: Regelmäßige Herztätigkeit. Frequenz 110. Überleitungszeit etwas lang. Die Ventrikelkurve weist einen Rechtsschenkelblock auf.

Wurde Ende April entlassen, aber am 30. 10. 33 wieder aufgenommen. *Status* am 30. 10. Das Gewicht, das viele Jahre konstant gewesen war, ist um 4 kg während

des Sommers gestiegen. Ihre Kleider sind um den Leib viel zu eng geworden. Starke Dyspnoe. Sieht etwas cyanotisch aus. Abdomen: groß, aufgetrieben, weich. Reflexe ohne Befund. Babinsky negativ. Urin ohne Befund. Blutkalk 10,1 mg-%.

*Verlauf.* 15. 11. Bauchumfang 111 cm, wird nicht von der Diurese beeinflusst, die man durch intramuskuläre Hydrargoninjektionen bis auf 3 Liter hinauftreiben konnte. 22. 11. Bauchumfang gewachsen auf 113 cm. *Aschheim-Zondeks* Reaktion negativ. Trotz der Vermehrung des Bauchumfanges verlor die Patientin während des Krankenhausaufenthaltes an Gewicht und wog am 15. 1. 34 6 kg weniger als bei der Aufnahme.

Da man bei der gynäkologischen Untersuchung einen Tumor in der rechten Bauchseite palpieren zu können glaubte, wurde Patientin am 15. 1. 34 zur Operation

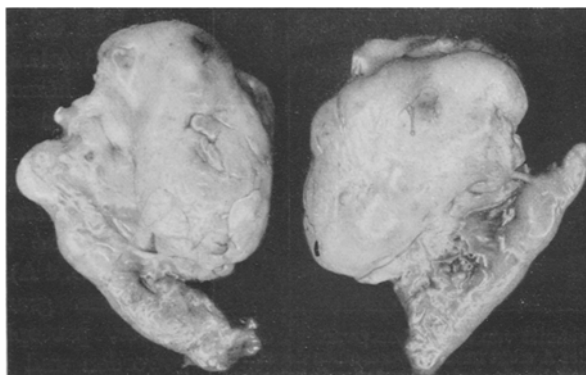


Abb. 2. Die exstirpierten Ovarien. Die bläulich durchscheinenden Cysten sieht man auf dem Bilde als dunkle Flecke.

nach der gynäkologischen Abteilung verlegt. Am 15. 1. wurde auf das eindringliche Begehren der Patientin eine Probelaparotomie vorgenommen. Was man für den Tumor gehalten hatte, erwies sich dabei als das stark fetthaltige Omentum. Beide Ovarien wurden exstirpiert.

Nach der Operation bekam Patientin Thrombosen in beiden Beinen und Lungenembolien. Sie starb am 14. 2.

#### *Makro- und mikroskopische Untersuchung der exstirpierten Ovarien.*

Die bei der Operation aufbewahrten Ovarien sind vergrößert. Ihre Außenfläche ist glatt und von weißer Farbe. Die Tunica albuginea erscheint dicker und fester als normal. An mehreren Stellen sieht man erbsengroße und kleinere cystische Bildungen durchschimmern. Einige von diesen sind bläulich (Abb. 2).

Ein Schnitt wird durch jedes Ovarium gegen den Hilus zu gelegt. Man kann da wahrnehmen, daß die Rindenzone ungefähr 1 mm dick ist. Das Mark ist weich und erscheint etwas gelber als normal. Eine Scheibe von jedem Ovarium wird zu Professor *Zondek* zur biologischen Untersuchung geschickt und ein Stück in *Bowins* Lösung aufbewahrt. Der Rest wird in Formalin fixiert. Nach der Fixierung wird das Ovarium

in Scheiben geschnitten, und man kann dabei wahrnehmen, daß die Rindenzone besonders zahlreiche, unregelmäßig geformte gelbe Herde von wechselnder Größe enthält. (Abb. 3 A). Die größten sind etwas mehr als hanfkorngroß und haben ein sternförmiges Aussehen. Ferner sieht man zahlreiche erbsengroße Cysten, die mit einer durchscheinenden, geleeähnlichen Masse gefüllt sind (Abb. 3 D). Einige Cysten zeigen einen dunkel gefärbten Inhalt, ersichtlich Blut (Abb. 3 B).

Bei mikroskopischer Untersuchung findet man in der Rindenzone zahlreiche Primordialfollikel und *Graafsche* Follikel in allen Entwicklungsstadien (Abb. 4 B). Ein *wirkliches* Corpus luteum ist nicht vor-

handen. Jedoch sieht man zahlreiche Corpora albicantia, auch solche mit einem großen, hämosiderinhalten lockeren Bindegewebskern.

Eine große Menge Follikel sind indessen auf eine eigentümliche Art luteinisiert (Abb. 4 A). Die Zellen der Zona granulosa sind größer, protoplasmareicher geworden und bilden mehr oder weniger breite, gefaltete Bänder, welche manch-

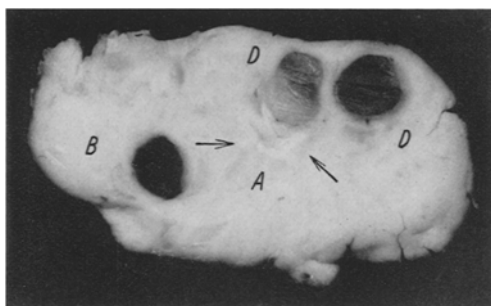


Abb. 3. Querschnitt von dem einen Ovarium, etwas vergrößert. Bei A sieht man schwach einen der sternförmigen gelben Herde, bei D Cysten mit geleeähnlicher Masse gefüllt und bei B eine blutgefüllte Cyste.

mal ganz das Lumen ausfüllen (Abb. 5). In gewissen Follikeln ist nur ein Teil der Wandung auf diese Art umgewandelt. Die gefaltete Luteinzellmembran wird von einer breiten, ebenfalls luteinisierten Theca umgeben. Ein Teil dieser luteinisierten Follikel zeigt Blutung in die Thecaluteinmembran und entspricht ersichtlich den blutgefüllten Bildungen, die man bereits makroskopisch wahrnehmen konnte (Abb. 4 D).

Weder die Thecaluteinzellen noch die Granulosaluteinzellen geben bei der Fettfärbung positive Färbung. Die oben beschriebenen Bildungen gleichen sehr Corpora lutea, weichen aber von solchen teils dadurch, daß sie kleiner sind, teils dadurch, daß ihnen der zentrale, blutgefüllte Kern fehlt, ab.

Den auf dem makroskopischen Schnittpräparat beobachteten gelben Herden entsprechen Herde von großen, protoplasmareichen Zellen, die Luteinzellen in einem alternden Corpus luteum ähneln; sie sind mit Fett gefüllt (Abb. 6). Bei Anwendung von Scharlachrot als Fettfärbungsmittel leuchten diese Herde hochrot auf. Ob es sich hier um atretische *Graafsche* Follikel oder atretische luteinisierte Follikel handelt, konnte nicht entschieden werden, aber die Größe der Herde spricht für letzteres.

Außerdem sieht man zahlreiche atretische Follikel, die, wie man mit Sicherheit feststellen kann, von *Graafschen* Follikeln herrühren. Diese zeigen in der Peripherie einen Kranz von fetthaltigen Zellen, die jedoch im Präparat, auf die oben angegebene Weise gefärbt, einen mehr rotbraunen Farbenton aufweisen. Jedenfalls enthalten diese eine andere

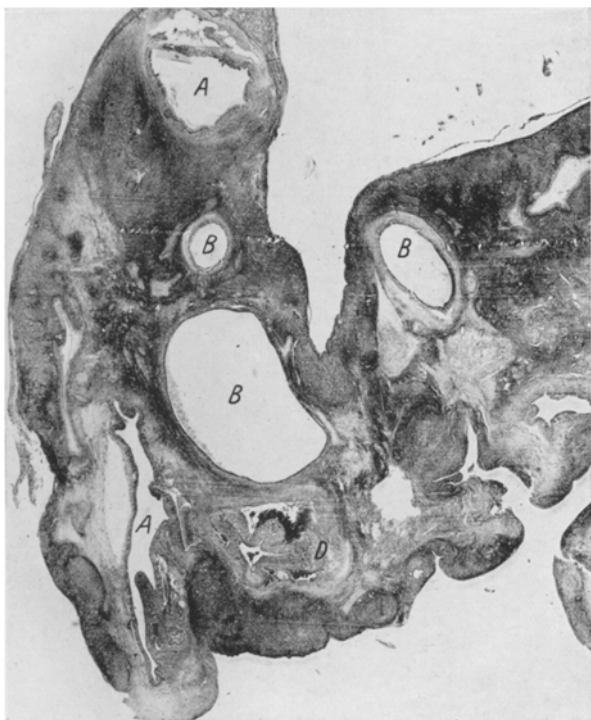


Abb. 4. Schnitt von dem einen Ovarium. Hämatoxylin *van Gieson*. Bei A luteinisierte Follikel und bei B *Graafsche* Follikel. Bei D luteinisierte Follikel mit Blutung in die Theca.

Art Fett, was daraus hervorgeht, daß sie bei Anwendung von *Massons* Imprägnierungsmethode für argentophile Granula stark positiv gefärbt werden, während die oben beschriebenen, hochrot leuchtenden Zellen ein vollkommen negatives Resultat ergeben. Ein Kontrollpräparat von normalen Ovarien hat gezeigt, daß derartige argentophile Zellen um die atretischen Follikel herum physiologisch vorkommen.

#### Obduktionsbefunde.

Mittelgroße Frau von gewöhnlichem Körperbau. Auffallende Fetttheit am Rumpf, Bauchfett sehr reichlich, Hängebauch. Keine Striae auf Armen und Beinen. Inwieweit solche am Bauch vorkommen, ist schwer zu beurteilen. Hände und Füße zeigen graziilen Bau ohne Vergrößerung von Fingern und Zehen. Auch die

Formation des Gesichtes ist normal ohne Überentwicklung von Kiefer oder Nase. Abnorme Behaarung auf Wangen, Kinn und Hals („Maurerfräse“). Haupthaar ohne Befund, desgleichen Axillarbehaarung. Die Behaarung der Pubes ist schwer zu beurteilen wegen des Rasierens bei der Operation. Keine Behaarung der Brust. Hautfarbe bleich. Keine deutlichen Ödeme. Geheilte Operationswunde in der Mittellinie unterhalb des Nabels.



Abb. 5. Schnitt von dem einen Ovarium. Hämatoxylin *van Gieson*. Bei A ein luteinierter Graafseher Follikel mit einer breiten, gefalteten Granulosamembran und einer breiten Theca. Bei B atretische Graafsehe Follikel. Die fetthaltigen Zellen um den hyalinen Körper herum färben sich positiv mit *Massons* Methode für argentophile Granula.

*Schädel.* Dura von normaler Dicke und Spannung, auf der Innenseite glatt. Hirnwindungen nicht abgeflacht, Pia überall dünn und glatt. Bedeutende Arteriosklerose in den basalen Arterien. Hirn ohne sichtbare Veränderungen. Glandula pinealis etwas vergrößert (reichlich erbsengroß) mit einer kleinen Cystenbildung.

Die *Sella turcica* scheint normale Form zu haben und die Hypophyse selbst hat richtige Lage und Größe. Rechts von der Hypophyse und anscheinend in direktem Zusammenhang mit dieser befindet sich eine graurote, lose und schmierige Masse, welche den Eindruck von Tumorgewebe macht. Diese Bildung, welche ungefähr doppelt so groß wie die eigentliche Hypophyse ist, ist auf dem Platz für den Sinus cavernosus gelegen, um die Arteria carotis und lateral begrenzt vom Nervus ophthalmicus. Links von der Hypophysenloge normalanatomische Verhältnisse.

Der Knochen der Schädelbasis, besonders Clivus und Sella turcica, ist sehr weich. Die zentrale Partie der Schädelbasis mit dem Tumor wird zur weiteren Untersuchung herausgesägt.

Das *Bauchfett* mißt im Obduktionsschnitt etwa 4—5 cm. Sehr reichlich Fett im Mesenterium und den Nierenlagern.

Das *Herz* ist beträchtlich vergrößert (450 g) mit kugelförmiger linker Kammer. Perikardiales Fett ziemlich reichlich. Keine Blutpfropfe in der rechten Herzhälfte und im Hauptstamm der Arteria pulmonalis. In jedem der Hauptäste am Lungenhilus liegen daumenkuppengroße, graurote, wandfeste Thrombenstücke, welche



Abb. 6. Schnitt von dem einen Ovarium, mit Scharlachrot gefärbt. Der dunkle, fettgefärbte Herd entspricht dem auf Abb. 3 sichtbaren gelben Herde A. Wahrscheinlich ein atretischer luteinierter Follikel. Die fetthaltigen Zellen färben sich negativ bei Anwendung von Massons Methode für argentophile Granula.

das Lumen verstopfen und sich in mehrere der intrapulmonalen Äste hinein fortsetzen. Die Ostien sind von normaler Weite. Die Klappen dünn, nicht deformiert. Keine Schwielen im Myokard. Aortenbogen mäßig diffus erweitert, mit bedeutenden arteriosklerotischen Veränderungen. Starke Arteriosklerose mit Kalk-einlagerung und atheromatösen Substanzverlusten findet man auch in der ganzen Aorta und an mehreren Stellen Verkalkungen in den größeren visceralen Arterien.

*Lungen* glatt auf der Außenfläche, schwer und recht fest. Eine Anzahl hasel-bis walnußgroße, meistens trockene und feste Infarkte auf beiden Seiten. In der *Leber* sieht man ein reichlich haselnußgroßes Kavernom nahe der oberen Außenfläche. *Milz* vergrößert, recht fest mit dunkelroter, gleichmäßiger Pulpa. Keine Portalthrombose. *Pankreas* normalgroß, stark fettinfiltriert. Einzelne reiskorn-große Fettgewebsnekrosen im Parenchym. *Nieren* normalgroß, schlaff. Kapsel recht fest adhärent, aber Oberfläche im allgemeinen glatt. *Magen-Darmkanal* o. B. *Vagina* o. B. *Uterus* normalgroß, Schleimhaut blaßgraurot. Beide Adnexe amputiert. In beiden *Vv. femorales* und *iliacae* sowie in *Vv. hypogastricae* befinden sich graurote oder graue, in weiter Ausdehnung an der Wand festhaftende Thrombosen.

Vena cava inferior frei. *Thyreoidea* klein, Gewicht 18 g, von fester Konsistenz, mit grauerer, feinkörniger Schnittfläche. Sämtliche 4 *Parathyreoideae* vorhanden. Diese sind nicht vergrößert. *Thymus* weist vollständige Involution auf. *Nebennieren* etwas größer als gewöhnlich, Gewicht 26,5 g, ohne Adenombildung; zeigen das gewöhnliche Bild der postmortalen Autolyse.

Das *Knochenmark* in der Femurdiaphyse ist Fettmark.

*Mikroskopische Untersuchung von Obduktionspräparaten.*

Vom *Knochensystem* sind untersucht worden: Schnitte von einer Oberschenkel-diaphyse, von einer Rippe und einem Brustwirbel. Sie zeigen nur eine vermehrte Porosität. In einzelnen *Haversschen* Räumen sieht man Bindegewebsvermehrung

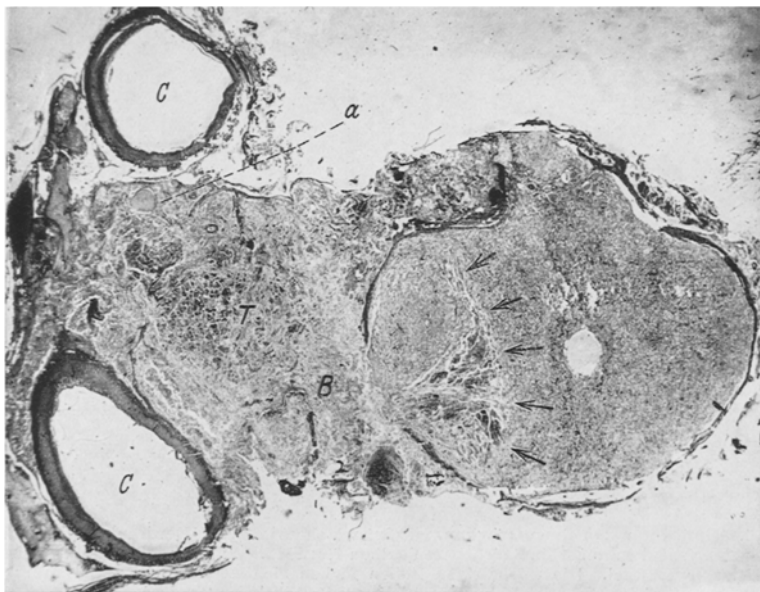


Abb. 7. Querschnitt der Hypophyse mit dem basophilen Adenom und dem Sinus cavernosus. Die Pfeile weisen auf die Grenze der Geschwulst im vorderen Hypophysenlappen hin. Bei B durchbricht der Tumor die Hypophysenkapsel. T Tumorgewebe im Sinus cavernosus. Bei C Art. carotis. Bei A Nerv. abducens.

und starken Gefäßreichtum. Die Knochenmarksräume sind von normalem Knochenmark gefüllt. Nirgends sieht man Veränderungen wie bei *Ostitis fibrosa generalisata*.

Ein Querschnitt durch die *Hypophyse* und die an diese anschließende Geschwulst zeigt folgendes:

An der Grenze zwischen Neurophyphyse und Hypophysenvorderlappen sieht man ziemlich zahlreiche Cystenbildungen, ausgekleidet mit ziemlich niedrigem, kubischem Epithel und erfüllt von einer kolloidähnlichen Masse. Das Parenchym im Hypophysenvorderlappen sieht aus als ob es hauptsächlich acidophile Zellen enthielte. In der rechten Hälfte des Lappens findet man ein Adenom, das vom Hypophysenparenchym zwar nicht durch eine Kapsel getrennt ist, sich aber doch auf Grund seines eigenartigen Baues abgrenzen läßt (Abb. 7). Im Gegensatz zu dem normalen Hypophysengewebe, dessen Zellen follikelartig in einem regelmäßigen Capillarennetz angeordnet liegen, weist das Adenom keine derartige Anordnung



auf (Abb. 8). Die Geschwulst hat die Kapsel der Hypophyse durchbrochen und ist in den Sinus cavernosus hineingewachsen. Sie umschließt die Arteria carotis interna und den Nervus abducens. Aber nicht genug damit, auch die laterale Wand des Sinus cavernosus ist durchwachsen, so daß Nervus oculomotorius, trochlearis und ophthalmicus wenigstens stellenweise vom Geschwulstgewebe umgeben sind. Die Tumorzellen wechseln in Form und Größe. Diese weisen keine Follikelbildung auf, aber hier und da sieht man sie zylindrische Form annehmen und reihenförmig

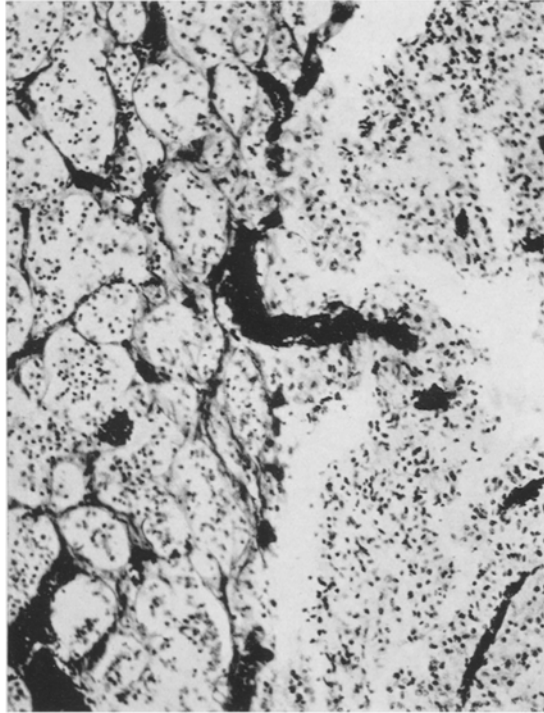


Abb. 8. Grenze zwischen Adenohypophyse und dem basophilen Adenom. *Foots* Reticelfärbung. Links sieht man die Hypophyse mit ihrem follikulären Bau, rechts das Adenom, das derartige Struktur vermissen läßt.

gegen das perivaskuläre Bindegewebe hin angeordnet stehen. Bei Färbung mit *Baileys* Granulafärbung für basophile Granula zeigt wenigstens die Hauptmenge der Zellen eine reichliche Granulierung (Abb. 9). Färbung auf acidophile Granula fällt hingegen negativ aus.

An einer Stelle bricht der Tumor sogar in die Neurohypophyse ein, aber nur unbedeutend. In der Neurohypophyse kann man hier und da, meist in der Nähe der Adenohypophyse, aber ohne Zusammenhang mit dieser, Anhäufungen von großen polymorphen Zellen beobachten, die bei Anwendung von *Massons* Trichromfärbung große Granula aufweisen (siehe Abb. 10). Diese Zellen enthalten keine deutlichen Kerne, aber dagegen oft große, rundliche, blasenförmige Bildungen, die wahrscheinlich karyolytisch veränderte Kerne sind.

Das *Thyreoidagewebe* weist eine Veränderung des Kolloides auf. Dieses ist „dünn“, d. h. es färbt sich schwach bei Anwendung von van Gieson und Hämatoxylin-

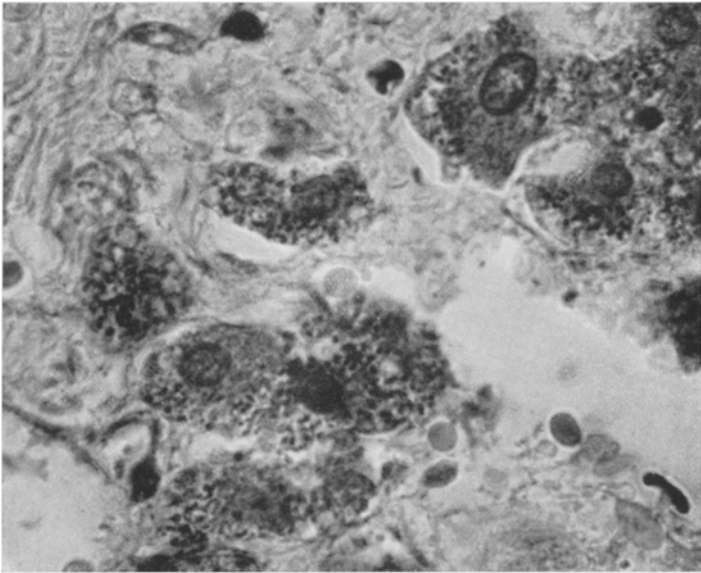


Abb. 9. Geschwulstgewebe, gefärbt mit *Baileys* Methode für basophile Granula. Man sieht die reichliche Granulierung der Zellen.

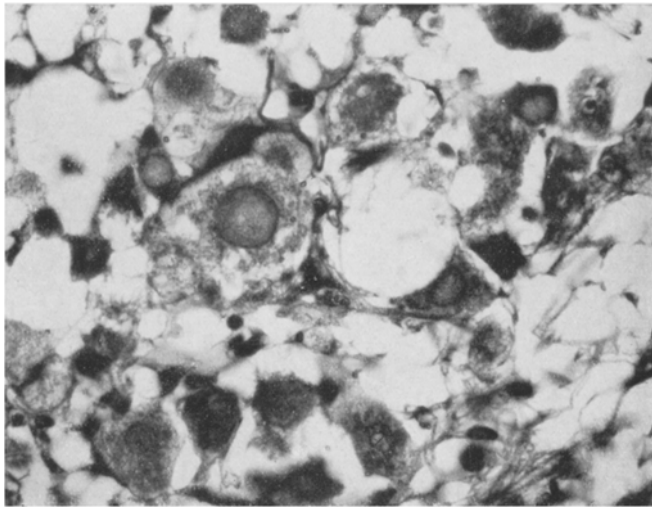


Abb. 10. Große granulierten Zellen in der Neurohypophyse mit karyolytisch veränderten Kernen. *Massons* Trichromfärbung. Vgl. Abb. 27 in *Cushings* Arbeit im Arch. int. Med. 51, 532.

Eosin. Die Follikel sind von ziemlich hohen Zellen ausgekleidet. Zwischen den Follikeln eine bedeutend reichlichere Menge Bindegewebe als normal sowie sehr viel Kolloid im interstitiellen Gewebe (Abb. 11). Keine herdförmigen Rundzelleninfiltrate. Die Arterien im Schilddrüsengewebe zeigen stark verdickte Wände.

Die Intima ist hyperplastisch, ebenso die *Elastica interna*. An vielen Stellen sieht man Arterienquerschnitte, deren Lumen auf Grund von Intimaproliferation vollständig obliteriert ist. Das Zentrum des Gefäßes besteht hier aus einem Bindegewebskern.

Die *Nebennieren* weisen eine diffuse Rindenhyperplasie auf (Abb. 12). Auf einer Stelle sieht man in der Rinde eine Anordnung von Parenchymzellen, die Ähnlichkeit mit einem Drüsenschlauch hat.

*Pankreas*: Die *Langerhansschen* Zellinseln erscheinen normal in Hinsicht auf Größe und Anzahl.

Die *Leber* zeigt leichte cyanotische Veränderungen.

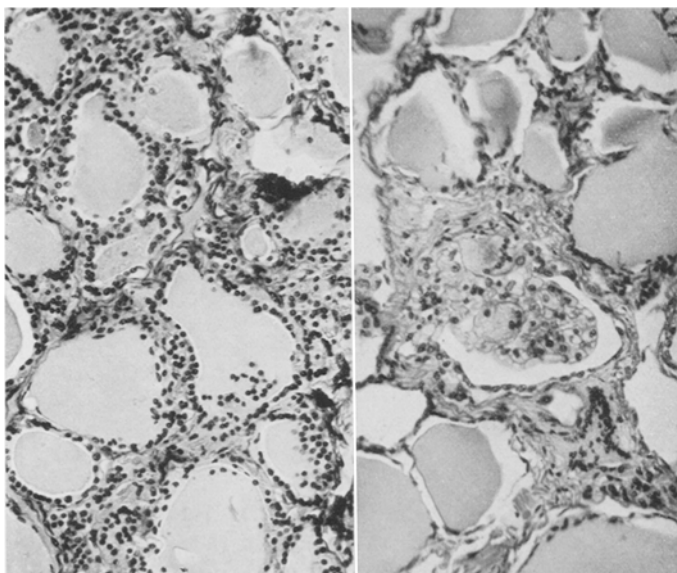


Abb. 11. Links Schnitt von der Thyreoidea des beschriebenen Falles. Rechts Schnitt von einem ausgesprochenen Falle von Akromegalie bei einer 29jährigen Frau mit Splanchnomegalie.

*Glandula parathyreoideae* und *Glandula pinealis* ohne Befund.

Die mittelgroßen Arterien weisen in allen Organen Intimaverdickung, *Elastica*-hyperplasie und Hyalinisierung der *Media* auf.

Der oben beschriebene Fall ist von Interesse besonders auf Grund der in den Ovarien gefundenen Veränderungen, die denen gleichen, welche man experimentell durch Zuführung des gonadotropen Hormons der Hypophyse erhält.

Die erste experimentelle Feststellung darüber, daß die Hypophyse auf die Ovarien einwirkt, machten, wie bekannt, 1921 *Evans* und *Long*, die bei langdauernder Injektion von Hypophysenextrakt bei Ratten fanden, daß die Ovarien von Follikeln durchsetzt wurden, die sich ohne Ovulation in Corpora lutea verwandelten. Derartige gelbe Körperchen sind seitdem von vielen Forschern als „Corpora lutea atretica“ bezeichnet worden. Bei dem Experiment von *Evans* und *Long* hörte der Oestrus auf und es wurden keine *Graafschen* Follikel in den Ovarien wahrgenommen.

Dieser eigentümliche Befund fand seine Erklärung erst durch *Aschheim-Zondeks* und *Smith-Engles* bekannte Untersuchungen. Wie man jetzt weiß, wirkt Hypophysenextrakt auf die Ovarien bei infantilen Mäusen in der Weise ein, daß 3 verschiedene Veränderungen auftreten, nämlich:

1. Follikelreifung mit Follikelsprung, Oestrus und Corpus luteum-Bildung.
2. Blutfollikel, „Blutpunkte“.
3. Luteinisierung von *Grafschen* Follikeln ohne Platzen (*Corpora lutea atretica*).

Die 3 verschiedenen Reaktionen nennt *Aschheim* Hypophysenvorderlappenreaktion I, II und III.

Ähnliche, aber nicht identische Reaktion gibt Placentarextrakt und Urin von schwangeren Frauen.

Das Corpus luteum-Hormon hat einen den Oestrus inhibierenden Effekt, und man kann annehmen, daß die luteinisierten Follikel bei *Evans* und *Longs* Experiment die Ursache für das Aufhören des Oestrus bilden. Bei einem kurz dauernden Experiment, wie bei den *Aschheim-Zondekschen* Graviditätsreaktionen, kommt die Corpus luteum-Wirkung nie zur Geltung.

In dem hier beschriebenen Falle findet man alle 3 Hypophysenvorderlappenreaktionen, nämlich Follikelreifung, Blutpunkte und Follikelluteinisierung. Die

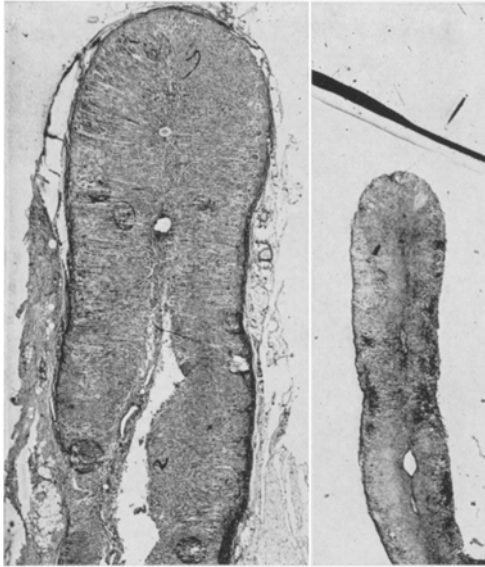


Abb. 12. Links Schnitt von der einen Nebennieren bei dem hier beschriebenen Falle. Rechts Schnitt von einer Nebenniere bei demselben Fall von Akromegalie als in Abb. 11.

Ovarien gleichen somit dem, was man zu finden erwarten sollte, wenn man einen Menschen als Testobjekt für eine Graviditätsreaktion verwenden würde. Der Oestrus hat nicht aufgehört, denn man findet angegeben, daß die Menstruation doch bis gegen Krankheitsende aufgetreten ist.

Wir wissen ja jetzt durch Untersuchungen von *Evans* und seinen Schülern, *Hamburger* u. a., daß die gonadotropen Hormone aus verschiedenen Quellen ganz verschiedene Eigenschaften haben. Prolan aus dem Urin gravider Frauen ist nicht in jedem Punkte dasselbe wie das gonadotrope Hormon im Stutenserum oder dasjenige, was man aus der Hypophyse oder der Placenta extrahiert. Vieles weist ja übrigens darauf hin, daß das Prolan überhaupt nicht aus der Hypophyse stammt, sondern aus der Placenta. Das Hypophysenvorderlappenhormon soll eine mehr generalisierte Follikelreifung mit einer starken Vergrößerung

des Ovariums geben. Dies steht in gutem Einklang mit den Befunden in unserem Falle. Sehr bemerkenswert ist, daß die *Aschheim-Zondeksche* Graviditätsreaktion im Urin negativ ausfiel.

Man sollte meinen, daß gerade in einem Fall wie diesem die eben erwähnte Reaktion positiv sein sollte, da wir eine Hypersekretion von gonadotropem Hormon haben, ebenso wie das beim Chorionepitheliom der Fall ist. Wie soll man das erklären?

Vielleicht ist das Hypophysenhormon bei meinem Falle erhöht, aber nicht hinreichend, um in den Urin in größerer Menge übergehen zu können. Die oben beschriebenen ovariellen Veränderungen sind eine Stütze für die Theorie, daß das gonadotrope Hypophysenhormon in den basophilen Zellen gebildet wird. Die Beweise hierfür sind ja noch nicht zahlreich. *Aschheim* geht so weit, daß er der Meinung ist, „den Gehalt und auch die Produktion der gonadotropen Hormone nicht einer Zellart der Adenohypophyse zuschreiben zu können, sondern uns damit begnügen müssen, nach wie vor die Adenohypophyse im ganzen als Produzenten zu betrachten“.

Ovarialveränderungen, die den hier beschriebenen gleichen, sind früher beim Chorionepitheliom und der Blasenmole bekannt geworden, wo man wohl annehmen darf, daß sie durch das gonadotrope Hormon der Placenta hervorgerufen werden. Daß Placentaextrakt einen derartigen luteinisierenden Effekt hat, wurde experimentell bereits 1920 von *Hirose* nachgewiesen.

In diesem Zusammenhang mag auch erwähnt werden, daß es *Westmann* in letzter Zeit gelungen ist, durch Bluttransfusion von graviden Frauen Luteinisierung der Follikel bei Frauen zu bewirken, die sich seit mehreren Jahren in der Menopause befanden. Fälle von Hypophysentumoren, die Luteinisierung der Ovarien hervorrufen, scheinen hingegen äußerst selten zu sein.

*Wagner* hat indessen einen solchen beschrieben. Es handelte sich um eine 30jährige Frau, die zwei Kinder geboren hatte und operiert wurde, da sie Symptome aufwies, die auf Extrauterin gravidität hindeuteten. Die Menstruation war 8 Wochen lang ausgeblieben, die Brüste produzierten Colostrum und die Genitalien waren livide. Bei der Operation fand man beide Ovarien luteincystisch umgewandelt. Die Patientin bekam später klinische Erscheinungen eines Hypophysentumors. Von welcher Art dieser gewesen ist, läßt sich nicht entscheiden, da der Fall nicht durch Sektion nachgeprüft wurde. Inwieweit Patientin nach und nach klinische Erscheinungen eines basophilen Hypophysenadenoms entwickelte, weiß man nicht. Bemerkenswert ist, daß die Patientin an Fettsucht litt.

Zuletzt mag darauf hingewiesen werden, daß *Foggie* und *Montgomery* kürzlich einen Fall mitteilten, der zeigt, daß sogar psychische Symptome einer Reizung der Sexualsphäre vorkommen können. Die Patientin, eine erwachsene Frau, bekam nämlich psychische Störungen mit stark erotischem Einschlag. Auch in unserem Falle fand sich, wie wir sahen, eine emotionelle Unruhe vor.

Das basophile Hypophysenadenom ist jedoch auch durch viele andere Störungen als die, welche als eine Hypersekretion von gonadotropem Hormon erklärt werden können, gekennzeichnet. Wie bekannt, enthält die Hypophyse neben anderen Hormonen auch ein thyreotropes und ein adrenotropes Hormon, welche die Schilddrüse bzw. die Nebennierenrinde anregen.

Die Experimente, welche *Evans* und seine Schüler anstellten um diese Hormone zu studieren, deuten darauf hin, daß sie an das wachstumsfördernde Hormon und nicht an das gonadotrope gebunden sind. Man sollte daher keine Veränderungen in den Nebennieren und der Thyreoidea beim basophilen Hypophysenadenom erwarten, sowie bei der Akromegalie, wo, wie angegeben wird, ein gesteigerter Stoffwechsel die Regel ist und die Nebennieren vergrößert zu sein pflegen. *Collip* hat jedoch einen adrenotropen Hypophysenextrakt hergestellt, der die Nebennierenrinde anregt ohne wachstumsfördernd zu wirken. Es ist also möglich, daß das adrenotrope Hormon nicht Hand in Hand mit dem wachstumsfördernden geht, welches man mit guten Gründen als ein Produkt der acidophilen Zellen ansprechen muß. Die Erfahrungen bei der Akromegalie sind nicht eindeutig. Viele Fälle sind beschrieben worden, bei denen die Nebennieren vergrößert waren, aber regelmäßig ist diese Erscheinung nicht. Auf Abb. 12 sieht man zum Vergleich mit der Nebenniere unseres Falles einen Schnitt von der Nebenniere (6 g) eines 29jährigen weiblichen Akromegalen mit Splanchnomegalie (Herzgewicht 600 g).

Beim basophilen Hypophysenadenom scheint hingegen die Vergrößerung der Nebennieren mehr konstant und stärker ausgesprochen zu sein. Die pathologische Anatomie gibt also keinen sicheren Hinweis darauf, inwieweit das adrenotrope Hormon in den acidophilen oder in den basophilen Zellen gebildet wird.

Die klinischen Symptome von Hirsutismus setzt man gern in Zusammenhang mit den Veränderungen in den Nebennieren, weil diese Drüsen so oft bei den verschiedenen Krankheitsbildern, in denen das oben erwähnte Symptom auftritt, beteiligt sind.

Was die Thyreoidea betrifft, so hat ebenfalls *Collip* einen Hypophysenextrakt hergestellt, der allein thyreoideastimulierende Wirkung hat. Es will somit scheinen, als ob man bezüglich dieses Hormones dieselbe Erwägung anstellen könnte wie bei dem adrenotropen. Die klinischen Erfahrungen bei Akromegalie zeigen, daß sich hierbei oft ein erhöhter Stoffwechsel findet und daß die Thyreoidea meistens vergrößert ist, wie aus *Cushings* und *Davidoffs* Zusammenstellung hervorgeht. Bei mikroskopischer Untersuchung hat man jedoch im allgemeinen eine Kolloidstruma gefunden. Nur in Ausnahmefällen konnte man „Basedowveränderungen“ nachweisen.

Bei den basophilen Hypophysenadenomen hat man im allgemeinen eine verkleinerte Thyreoidea gefunden, aber der Stoffwechsel ist trotzdem in mehreren Fällen gesteigert gewesen. In dem hier beschriebenen Falle war die Thyreoidea ebenfalls verkleinert. Der Stoffwechsel war gesteigert, aber so unbedeutend, daß man dem kaum Bedeutung beimessen kann. Die mikroskopische Untersuchung zeigte jedoch eine Veränderung, die auf eine Hyperfunktion hindeutet, nämlich Verminderung des Parenchyms stattgefunden, womit sich eine Bindegewebssklerose verbunden hat. Es wurde ein Vergleich angestellt mit Thyreoideagewebe von dem obenerwähnten Fall von Akromegalie, bei dem die Schilddrüse 46 g wog, d. h. normal groß war. Die Untersuchung ergab, daß das Aussehen des Parenchyms dasselbe war. Dieselben Follikelveränderungen und dieselbe Sklerose waren anzutreffen, wie aus Abb. 11 hervorgeht.

Leider konnte in keinem dieser beiden Fälle mit Sicherheit der Beweis für Hypersekretion erbracht werden. Das fixierte Material gestattete nämlich nicht die Färbung des *Golgi*-Apparates, eine Untersuchungsmethode, die sonst nach *Krogh*, *Lindberg* und *Okkels* ausschlaggebend ist.

Was über die Nebennieren gesagt wurde, scheint somit auch mit Hinblick auf die Thyreoidea zu gelten, nämlich daß diese auf gleichartige Weise sowohl bei Akromegalie als auch bei basophilem Hypophysenadenom beeinflußt werden kann.

Die klinischen Symptome Adipositas und Hypertension bringt *Cushing* in Verbindung mit einer Reizung der Neurohypophyse durch die Sekretion eingewanderter basophiler Zellen. Eine derartige Infiltration von der Pars intermedia aus soll nach zahlreichen Forschern ein normales Vorkommen sein, aber in einem von *Cushings* genau untersuchten Fällen soll dieser Prozeß außerordentliche Formen angenommen haben. Er beschreibt diese Zellen als aufgetrieben, granuliert und in Auflösung befindlich durch holokrine Sekretion. Die Kerne in diesen Zellen sieht man nur als Schatten. *Cushing* bringt auch eine Abbildung, die unserer Abb. 10 in dieser Abhandlung äußerst ähnlich ist. Es ist offenbar, daß auch in meinem Falle diese Zellen in großer Anzahl vorkommen. Ob sie wirklich basophile Zellen sind, scheint mir jedoch zweifelhaft. Sie gleichen auf jeden Fall nicht den Geschwulstzellen, die an einer Stelle die Neurohypophyse infiltrieren. Ferner sind sie nicht rund, sondern weisen Ausläufer auf. Es scheint daher nicht ausgeschlossen, daß es sich hier um umgewandelte Formen der eigenen Zellen der Neurohypophyse, der sog. „Pituicyten“, handelt. Diese Frage soll bis auf weiteres offen bleiben.

### Zusammenfassung.

Verfasser beschreibt einen Fall von basophilem Hypophysenadenom bei einer 42jährigen Frau mit beinahe allen klassischen Symptomen, welche zu *Cushings* Syndrom gehören. Die Geschwulst war in den Sinus

cavernosus hineingewachsen und hatte doppelseitige Chemosis bewirkt. Auf Grund des ausgesprochenen Hirsutismus hatte man im Anfang Verdacht auf einen Nebennieren- oder Ovarialtumor, und die Patientin wurde daher mit dieser Diagnose operiert, wobei beide Ovarien entfernt wurden. Vom klinischen Gesichtspunkt aus ist bemerkenswert, daß die Menstruation der Patientin lange erhalten blieb und erst verschwand, als die Patientin in einem sehr heruntergekommenen Zustand war.

Von den anatomischen Erscheinungen waren die Befunde in den Ovarien die bemerkenswertesten. Sie wiesen nämlich zahlreiche *Graafsche* Follikel, Blutpunkte und luteinisierte Follikel (*Corpora lutea atretica*) auf; somit alle 3 Reaktionen, die in den Ovarien infantiler Mäuse bei experimenteller Einführung von gonadotropem Hormon auftreten. Trotzdem war die *Aschheim-Zondek*-Reaktion im Urin negativ.

Der Fall ist eine Stütze für die Theorie, daß das gonadotrope Hypophysenhormon in den basophilen Zellen gebildet wird.

Die Nebennieren waren vergrößert und die Thyreoidea verkleinert mit einem sklerotischen Parenchym, das jedoch Anzeichen einer Hyperfunktion aufwies.

Der Verfasser gibt zum Vergleich eine Beschreibung der Veränderungen dieser Drüsen in einem Fall von Akromegalie bei einer 29jährigen Frau.

#### Schrifttum.

- Aron, M.: Rev. franç. Endocrin. 8, 473 (1930). — *Aschheim, S.*: Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn. Berlin 1933. — *Aschheim, S.* u. *B. Zondek*: Klin. Wschr. 7, 1404—1410 (1928). — *Benda, C.*: Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 1, herausgeg. von *Max Hirsch*. — *Berblinger, W.*: Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 1, herausgeg. von *Max Hirsch*. Leipzig 1932. — *Bucy, P. C.*: Cytology and Cellular pathology of the nervous system. Edited by W. Penfield. New York: P. Hoeber 1932. — *Collip, J. B.*: Lancet 1933, 224. — *Cushing, Harvey*: Bull. Hopkins Hosp. 50, 137—195 (1932). — Papers relating to the pituitary body, hypothalamus and parasympathetic nervous system. Springfield, Illinois, Baltimore, Maryland: Charles Thomas 1932. — Arch. int. Med. 51, 487—557 (1933). — *Cushing, Harvey* and *Leo M. Davidoff*: Monographs of the Rockefeller Inst. med. Res. 1927, Nr 22. — *Evans, H. M.* and collaborators: Mem. Univ. California 2 (1933). *Foggie, W. E.* and *G. L. Montgomery*: Edinburgh med. J. N. s. IV, 41, Nr 1 (1934). — *Hamburger, Ch.*: Acta path. scand. (Københ.) Supp. 17 (1933). — *Krog, Marie, Anna-Louise Lindberg* and *Harald Okkels*: Acta path. scand. (Københ.) 9, H. 1 (1932). — *Loeb, Leo* and *R. B. Bassett*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 27 (1929/30). *Marburg, Otto*: Arb. neur. Inst. Wien 35 (1933). — *Murata, M.* u. *K. Adachi*: Z. Geburtsh. 92 (1927). — *Philip, E.*: Zbl. Gynäk. 54, 1858 (1930). — *Portman, Kei*: Acta path. scand. (Københ.) 9 (1932). — *Rutishauser, Erwin*: Dtsch. Arch. klin. Med. 175, H. 6. — *Rössle, R.*: Virchows Arch. 216, 248 (1914). — *Teel, Harold, M.*: Arch. of. Neur 26 (1931). — *Wagner, G. A.*: Zbl. Gynäk. 52, 1 (1928). — *Westman, Axel*: Zbl. Gynäk. 58, Nr 19 (1934). — *Wieth-Pedersen*: Hosp.tid. (dän.) 1931, 1230. *Zondek, B.*: Klin. Wschr. 1930, 245, 393, 679, 1207. — *Zondek, B.* u. *H. Krohn*: Klin. Wschr. 1932, 405, 849, 1293.