

(Aus dem Pathologischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses der Stadt der Reichsparteitage Nürnberg [Vorstand Prof. Dr. Lauche].)

Pathologisch-anatomische Untersuchung eines nach Röntgenbestrahlung geheilten Falles von Morbus Cushing.

Von

Dr. Kurt Gaertner.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 5. Dezember 1942.)

Seit der ersten Veröffentlichung *Cushings* über den hypophysären Symptomenkomplex im Jahre 1932 ist eine umfangreiche Literatur über dieses Krankheitsbild erschienen. Es ist nicht verwunderlich, daß bisher nicht für alle Fälle eine einheitliche pathologisch-anatomische Grundlage, wie sie zunächst im basophilen Adenom der Hypophyse gegeben schien, aufgefunden wurde. Sind doch enge Beziehungen zwischen Hypophyse und den übrigen innersekretorischen Drüsen, sowie dem Zwischenhirn (*Kelwer*) gegeben. Es hat sich gezeigt, daß basophile Adenome in etwa der Hälfte aller Fälle von hypophysärem Symptomenkomplex vorkommen (*Borberg*). In einer Reihe von Morbus Cushing-Fällen wurden Nebennierenrindentumoren ohne Hypophysenveränderungen gefunden (*Berblinger, Kalfleisch, Reinhertz und Schuler*). Im Jahre 1935 teilte *Crooke* Beobachtungen über eigenartige hyaline Veränderungen im Protoplasma der basophilen Hypophysenvorderlappenzellen mit, die weniger Ausdruck einer Degeneration als vielmehr Folge einer veränderten physiologischen Tätigkeit sein sollten. *Gellerstedt* und *Lundquist* bestätigten diese Beobachtungen und machten außerdem auf pathologische Kernstrukturen in den veränderten Zellen aufmerksam. Die Beobachter sind überzeugt, daß diese Veränderungen einen ganz wesentlichen und konstanten pathologisch-anatomischen Befund darstellen und Ausdruck einer abnormen Sekretion sind, während die basophilen Adenome als bedeutungslos für die Genese der Erkrankung angesehen werden können. Die charakteristischen Zellveränderungen sollen vorwiegend außerhalb der häufig gleichzeitig bestehenden basophilen Adenome vorkommen. Auch *Mellgren* hat neuerdings derartige Befunde erhoben und kommt zur Schlußfolgerung, daß die bei interrenalem Virilismus und Morbus Cushing festgestellten morphologisch nahe verwandten Hypophysenvorderlappenbilder als Zeichen verwandter Dys- (Hyper-) Funktionszustände des basophilen Apparats zu deuten sind. *Rasmussen-Nelson* konnten die Veränderungen nach *Crooke* in ihren 2 Fällen von Morbus Cushing, bei denen ein basophiles Adenom der Pars intermedia hatte nachgewiesen werden können, nicht auffinden. Auch *Jacobi* und *Tigges* sahen diese Veränderungen in ihren Fällen nicht.

Es soll nachfolgend eine kasuistische Mitteilung gebracht werden, die deshalb von Interesse ist, weil es sich um die autoptische Prüfung eines nach Röntgenbestrahlung geheilten Falles von Morbus Cushing bei einem durch einen Verkehrsunfall ums Leben gekommenen 19jährigen Mann handelt. Soweit wir die Literatur überblicken, sind bisher wohl klinische Arbeiten über Heilungserfolge bei Morbus Cushing durch Röntgenbestrahlung der Hypophyse erschienen (*Végh, Delachaux*), aber pathologisch-anatomische Untersuchungen an geheilten interkurrenten Krankheiten erlegenen Fällen nicht möglich gewesen. Gerade in unserem Fall hatte *Cushing*¹ selbst, wie uns von Herrn Geheimrat *Jamin* mitgeteilt wurde, den Wunsch ausgesprochen, daß eine autoptische Kontrolle dereinst einmal möglich sein möchte, ohne zu ahnen, daß dies schon so bald geschehen sollte.

Der klinische Verlauf unseres Falles ist ausführlich von *Jamin* in der Schrift „Die hypophysäre Plethora“ dargestellt worden, der wir auszugsweise folgendes entnehmen:

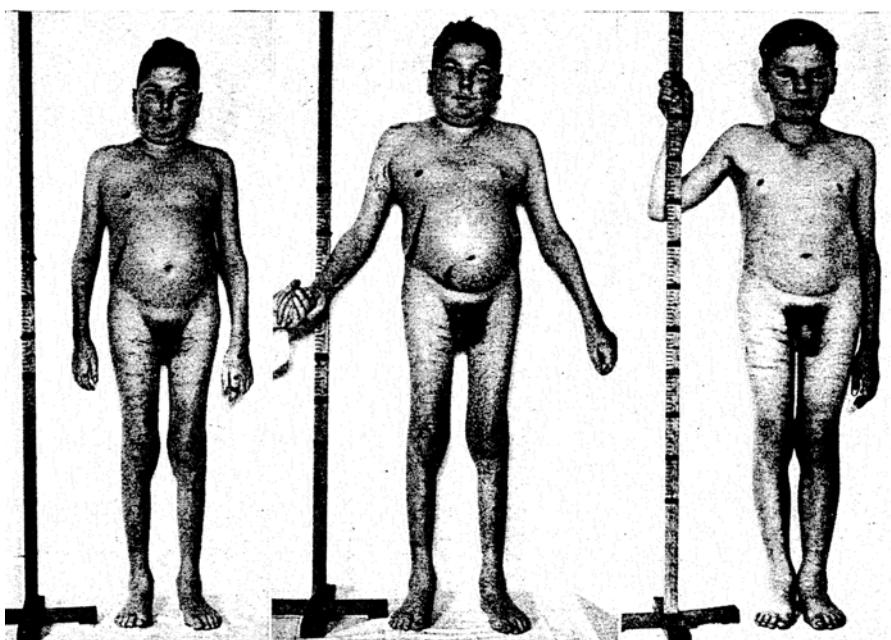
Der am 25. 5. 19 geborene F. H. wurde im Sommer 1933 in der Universitäts-kinderklinik zu Erlangen beobachtet. Seit dem Herbst 1932 hatte sich bei dem Kranken auffälliges Dickerwerden, Müdigkeit, Nachlassen der Leistungen in der Schule, Kopfschmerzen, Unsicherheit beim Gehen eingestellt. Bei Klinikaufnahme waren auffallend: Vollmondgesicht, abnorme Fettverteilung (an Kopf, Brust und Bauch bei mageren Armen, Beinen und Gesäßbacken), Striae, mehrere Hautblutungen, positiver Rumpel-Leede, Brustwirbelkyphose, Adynamie, Herzschwäche und Fieber, Anzeichen einer Nephritis, Blutdruck 125/85. Nach Verodigenbehandlung und unter salzloser Kost vorübergehende Besserung und Entlassung aus der Klinik. Bei Wiederaufnahme am 24. 11. 33 bestand eine Hypertonie von 200/100. Besonders auffällig war die Osteoporose, die zu einer Verkürzung der Wirbelsäule infolge eines Zusammensinkens der fast kalklosen Spongiosa in der Hals- und oberen Brustwirbelsäule geführt hatte. Auf den in der *Jaminschen* Arbeit wiedergegebenen Röntgenbildern ist die deutliche Fischwirbelbildung sichtbar. Die Schädelknochen waren dick, während die Umgrenzung des nicht erweiterten Türkensattels verdünnt und besonders die Processus clin. post. hauchartig fein gezeichnet waren. Von chemischen Untersuchungsergebnissen seien erwähnt: Glykosurie bei Traubenzuckerbelastung, Verzögerung des Absinkens des Blutzuckers nach Glykosebelastung bei normalem Nüchternausgangswert, erhöhter Cholesterinspiegel des Blutes, starke Vermehrung des Bilirubingehaltes, geringe des Harnsäuregehaltes des Blutes, mangelndes Konzentrationsvermögen der Niere bei guter Wasserausscheidung. Die *Aschheim-Zondeksche* Reaktion mit dem Urin war, wie in den meisten daraufhin untersuchten Fällen von *Cushingsscher* Krankheit negativ. Während der klinischen Beobachtung trat eine Grippebronchitis mit hochgradiger Herzschwäche, nachfolgender Otitis und Oberlappenherpes auf.

Am 9. 10. und 12. 3. 34 wurde im Röntgeninstitut von Prof. *Wintz*, Erlangen eine Röntgenbestrahlung der Hypophyse folgendermaßen ausgeführt.

Linke Schläfengegend 46 cm Focus-Hautabstand, 4,5 : 6 cm Feldgröße und 80% der HED auf der Oberfläche; ebenso rechte Schläfengegend. Am 12. 3. von der Stirnmitte ein Zusatz mit 42 cm Focus-Hautabstand, 4:5 cm Feldgröße und 80% HED auf der Oberfläche. Die Dosierung wurde (mit 200 kV, 6 mA/Röhrenstrom und 0,5 mm Kupferfilterung an einem Stabilovoltapparat) so gewählt, daß etwa 60% der HED an der Hypophyse zur Wirkung kamen.

¹ Es wurden von uns Schnitte der Hypophyse dieses Falles an *Cushing* persönlich gesandt. Eine Antwort blieb jedoch wegen seines inzwischen erfolgten Todes aus.

Im Anschluß an die Röntgenbestrahlung erfolgte eine stetige Abnahme des Körpergewichts des Patienten, der Blutdruck kehrte zur Norm zurück, die Striae verschwanden, die Gehfähigkeit kehrte wieder. Auffallend war auch eine seelische Umwandlung des Kranken zur Norm. Mehrfache Nachuntersuchungen konnten den anhaltenden Erfolg bestätigen. Die Osteoporose besserte sich weitgehend bis zum fast vollständigen Ausgleich der Kyphose. Der Patient war schließlich soweit hergestellt, daß er das SA-Sportabzeichen erwerben und Arbeitsdienst und beginnenden Wehrmachtdienst leisten konnte.



18. 7. 33.

4. 1. 34.

15. 10. 34.

Abb. 1. Aufnahmen vor und nach der Röntgenbestrahlung.
(Aus Münch. Med. Wochenschrift 1934 Jamin.)

Am 10. 12. 38 erlag F. H. als Panzerschütze einem Verkehrsunfall. Am 13. 12. 38 wurde in unserem Institut von Herrn Prof. Lauche die Obduktion der Leiche vorgenommen (Sektions-Nr. 1262/38).

Es fand sich als Todesursache ein Schädelbruch mit Zertrümmerung der Schädelkapsel besonders im Bereich des Hinterkopfes und mit querer Bruchlinie an der Vorderkante beider Felsenbeine, einer Splitterfraktur der Sella turcica und zahlreichen Nahtsprengungen im Bereich der Schädelkapsel und der Schädelbasis. Die Hirnsubstanz war an der Basis und im Bereich der Hinterhauptschlappen ausgedehnt zertrümmert. Dabei war auch das Zwischenhirn stark betroffen und die Hypophyse von der Hirnbasis abgerissen. Im Rückenmarkskanal fand sich reichlich Blut. Weitere Verletzungsfolgen waren Blutungen in das paravertebrale und mediastinale Bindegewebe, sowie mehrere Hautabschürfungen. Außer den unfallbedingten Veränderungen waren krankhafte Organveränderungen nicht nachweisbar.

Wie aus der Abb. 2 hervorgeht, war der Verstorbene wohlproportioniert und von kräftigem Körperbau. Lediglich die Wirbelsäule zeigte

im Brustteil eine geringe Verbiegung nach hinten und links, sowie eine angedeutete Fischwirbelbildung als Restzustand der Osteoporose (Abb. 3). Das Herz war kräftig, die linke Kammer in der Spitzengegend etwas erweitert, die übrigen Herzhöhlen gehörig weit, die Klappen ohne Besonderheiten. Die Körperschlagader war von gewöhnlicher Weite und zart. An den Bauchorganen waren Besonderheiten nicht feststellbar.



Abb. 2. Leichnam des F. H.



Abb. 3. Sagittalschnitt durch die Wirbelsäule.

Unter den innersekretorischen Drüsen fielen die Nebennieren durch ihre geringe Größe auf. Das Gewicht der rechten Nebenniere betrug 3,5, das der linken 2,6g (die vergleichsweise gewogenen Organe eines 18jährigen an Sepsis verstorbenen Mannes hatten Gewichte von 5,6 bzw. 6,3 g). Mikroskopisch erwies sich der Lipoidgehalt der Rinde als gut und gleichmäßig feintropfig, die Marksubstanz war unverändert. Anzeichen eines Tumors bestanden nicht. Die Hoden waren dem Alter entsprechend entwickelt, mit allen Stadien der Samenbildung in den Hodenknälchen, die

Zwischenzellen spärlich, irgendwelche Besonderheiten fehlten. Bauchspeicheldrüse, Schilddrüse und Epithelkörperchen waren unauffällig.

Die Hypophyse hatte ein Gewicht von 4,68 g und eine Größe von 13 : 11 : 5 mm. Der Hinterlappen sprang deutlich vor. Der Hypophysenstiel war noch erhalten aber abgerissen. Durch 2 dorsoventrale Schnitte jederseits neben dem Stiel wurde die Hypophyse in 3 Scheiben zerlegt, jede dieser Scheiben eingebettet und in Serien geschnitten. Hämatoxylin-Eosin- und *van Gieson*-Färbungen kamen zur Anwendung.

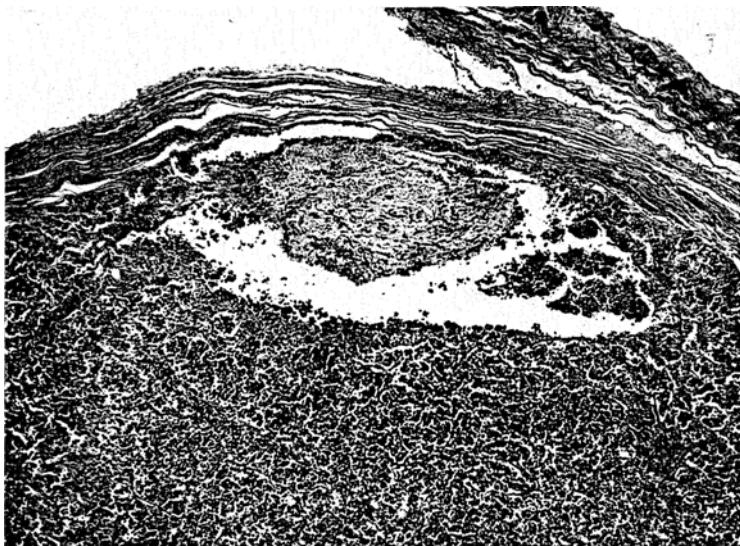


Abb. 4. Bindegewebsherd in der Hypophyse.

Es wurden so etwa 80 Schnittserien mit etwa 10—12 Schnitten durchgemustert. Der Hypophysenvorderlappen zeigte ein Zellbild, das von dem gewöhnlichen nicht abwich. Die Basophilen waren weder vermehrt, noch zeigten sie hyaline Umwandlung ihres Plasmas nach *Crooke* oder Kernveränderungen. Eine auffällige Bindegewebswucherung konnte nicht beobachtet werden. In der Zona intermedia fanden sich einige kolloidhaltige Cysten, ein Lymphknötchen und eine von Fremdkörperriesenzellen umgebene Anhäufung von Cholesterinkristallen. Der Hinterlappen zeigte keine Besonderheiten. Eine Einwanderung von Basophilen, oder eine Ansammlung von Pigment war nicht nachweisbar. Der einzige auffällige pathologische Befund bot sich auf wenigen Schnitte der rechten seitlichen Scheibe des Vorderlappens (Serie 51 und 52). Hier fand sich in den oberen hinteren Abschnitten ein auf dem Schnitt etwa 1 : 0,3 mm großer, oberflächennah gelegener Bezirk, der aus einem Bindegewebszapfen bestand (Abb. 4). Es handelte sich dabei um ein lockeres Bindegewebe mit Gefäßen, das mit dem interacinösen und Kapselbindegewebe stielartig

verbunden war. Am Rand des Zapfens fanden sich einige basophile Zellelemente, einige dieser Zellen waren auch im Zapfen selbst nachweisbar. Der Herd war durch die Fixierung etwas geschrumpft, er war umgeben von ziemlich dicht aneinander liegenden Zellen, vornehmlich vom Typ der Hauptzellen (eine Differenzierung nach *Romeis* war bei dem nicht mehr völlig frischen Zustand des Materials nicht möglich), untermischt mit einigen basophilen und eosinophilen Zellen. Es war so eine scheinbar adenomartige Anordnung der Zellen entstanden.

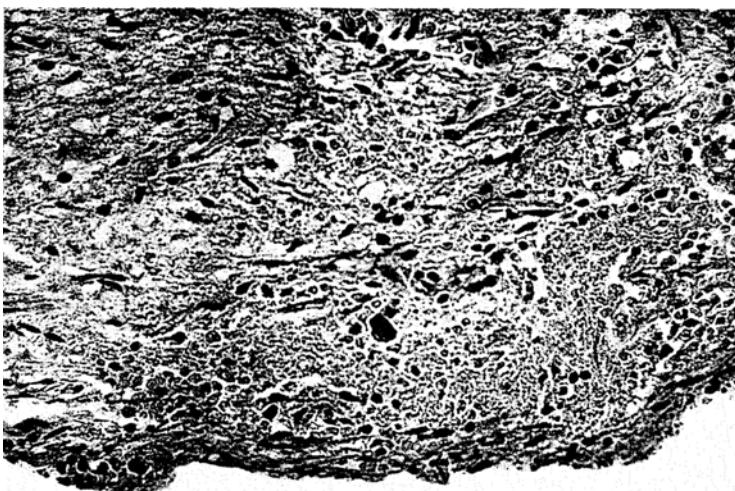


Abb. 5. Ausschnitt aus dem Bindegewebsherd bei stärkerer Vergrößerung.

Wir dürfen wohl annehmen, daß der bindegewebige Herd den Rest eines durch Röntgenbestrahlung verödeten Hypophysenadenoms darstellt. Wir können auch vermuten, daß es sich dabei um ein basophilzelliges Adenom gehandelt hat, da sich noch einige Reste dieser Zellen am Rand bzw. im Zapfen selbst fanden (Abb. 5). Die umgebenden Zellkomplexe haben mit dem ursprünglichen Adenom wohl nichts zu tun, denn es handelte sich hier ja um andere Zellformen, von denen man nicht annehmen kann, daß sie aus basophilen Zellen umgewandelt sind, auch war ihre Zusammensetzung nicht einheitlich.

Die Hypophysenadenome sollen besonders strahlenempfindlich sein, nur so ist es zu erklären, daß die Zellen des Adenoms zerstört, die übrige Hypophyse aber unbeschädigt geblieben ist.

Über den Einfluß der Röntgenbestrahlung auf das Zellbild der Hypophyse an Versuchstieren finden sich in der Literatur widersprechende Angaben. *Gumbrecht, Keller, Loeser* berichten, daß nach einzeitiger isolierter Bestrahlung der Hypophyse (Ratten und Kaninchen) das Zellbild unverändert geblieben ist. *Frank* gibt an, daß nach Röntgenbestrahlung von Meerschweinchenhypophysen die Zahl der acidophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens stark verminderd, die der chromophoben und kleinen acidophilen Zellen stark vermehrt gewesen sei.

Wenn auch die Ausdehnung des bindegewebigen Herdes nicht ohne weiteres einen Schluß auf die Größe des vermutlichen Adenoms zuläßt, so können wir doch annehmen, daß dieses sehr klein war. Der Nachweis des Herdes gelang nur bei Anwendung vollständiger Serienschnitte. Es ist nicht verwunderlich, daß gröbere Veränderungen an der Hypophyse nicht vorhanden waren, denn klinisch war der Patient ja zur Zeit des tödlichen Unfalls ohne irgendwelche Störungen der inneren Sekretion.

Aus unserem Fall geht hervor, daß die dem *Cushingschen* Symptomenkomplex zugrunde liegenden Hypophysenveränderungen nach Röntgenbestrahlung der Rückbildung fähig sind und eine normale Funktion wieder erreicht werden kann. Es läßt sich nicht mehr entscheiden, ob die Veränderungen allein in dem Adenom bestanden haben oder ob eine hyaline Umwandlung der Zellen nach *Crooke* vorhanden gewesen ist. Wenn wir uns letzterer Auffassung anschließen, so müssen wir annehmen, daß durch die Röntgenbestrahlung die pathologischen Formen der basophilen Zellen zugrunde gegangen sind und möglicherweise Ersatz von den undifferenzierten Stammzellen (*Romeis*) geleistet wurde. Ungezwungener erscheint mir aber die Erklärung, daß die Zerstörung des Adenoms selbst den Krankheitsprozeß zum Stillstand gebracht hat. Die anscheinend geringe Größe des Adenoms steht nicht in Widerspruch zu der tiefgreifenden Änderung der hormonalen Leistung, die von ihm ausgegangen sein mag, wenn wir daran denken, daß die Hypophyse selbst auf kleinem Raum eine Fülle unterschiedlich wirkender Hormone produziert.

Als *Ergebnis* unserer Untersuchung fassen wir zusammen: Bei einem klinisch durch Röntgenbestrahlung ausgeheilten Fall eines Morbus Cushing, der infolge eines Verkehrsunfalls umgekommen war, fand sich als einziger pathologischer Befund ein kleiner bindegewebiger Herd in der Hypophyse, der vermutlich den Rest eines bindegewebig verödeten Adenoms darstellt.

Schrifttum.

- Berblinger*: Med. Klin. 1936 I, 27—29. — *Borberg*: Ugeskr. Laeg. (dän.) 1940. Ref. Z. Krebsforsch. 51 (1941). — *Delachaux*: Schweiz. med. Wschr. 1940 I, 160. — *Crooke*: J. of Path. 41 (1935). Ref. Z. Krebsforsch. 43 (1936). — *Frank*: C. r. Soc. Biol. Paris 125, 580 (1937). Ref. Z. Path. 70 (1938). — *Gellerstadt u. Lundquist*: Uppsala Läk.för. Förh., N.F. 45 (1939). Ref. Z. Krebsforsch. 50 (1940). — *Gumbrecht, Keller u. Löser*: Klin. Wschr. 1938 I, 22. — *Jacobi u. Tigges*: Münch. med. Wschr. 1939 I, 47. — *Jamin*: Die hypophysäre Plethora. München: J. F. Lehmann 1935. (Erweiterter Sonderabdruck aus Münch. med. Wschr. 1934 I, 28—29.) — *Jores*: Klin. Wschr. 1935 II, 1348. — *Kalbfleisch*: Frankf. Z. Path. 49, 337 (1936). — *Kelwer*: Erg. inn. Med. 55, 178 (1938). — *Mellgren*: Beitr. path. Anat. 106, 482 (1942). — *Rasmussen and Nelson*: Amer. J. Path. 14, 3 (1938). Ref. Zbl. Path. 71 (1939). — *Reinhertz u. Schuler*: Klin. Wschr. 1938 I, 24, 849. — *Romeis*: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, herausgeg. von W. v. Möllendorff, Hypophyse, Bd. 6, 3. Teil. Berlin: Springer 1940. — *Végh*: Fortschr. Röntgenstr. 63, 327 (1941).