

Aus dem Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin
(Direktor: Prof. Dr. W. DOERR).

Die Morphologie des Hypophysenvorderlappens der Ratte nach experimentellen Gaben von Cortison.

Von

FRIEDRICH STEIN.

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. September 1954.)

I.

Seit es in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts gelang, die Bedeutung der Hypophyse als die eines endokrinen Vermittlungsorgans zu erkennen (ECKER, RATHKE, PIERRE-MARIE, MINKOWSKI), hat es nicht an experimentellen und anatomischen Untersuchungen gefehlt, ihre einzelnen Funktionsweisen genau zu bestimmen und auch zu lokalisieren. Die Vielfalt ihrer Beziehungen zu den einzelnen Erfolgsdrüsen verlangte geradezu nach einer Entwirrung, und es gelang auch, teils per exclusionem, teils per conclusionem, einzelne Bahnen oder Geleise ihrer direkten Fernwirkungen in Form der sog. „tropen“ Hormone für das theoretische Verständnis freizulegen. Die Hypophyse gewann somit in unserer Vorstellung mehr und mehr den Charakter einer „Relaisstation“ der neuro-humoralen physiologischen Wirkungsweise, da sie wahrscheinlich die neuralen Impulse vom Zwischenhirn in hormonale Impulse für die verstreut liegenden Sekundärdrüsen umzusetzen vermag. Sie sendet gewissermaßen „hormonale Richtstrahlen“ aus und wirkt damit in gewisser Weise beherrschend, d. h. koordinierend auf die hormonale Gesamtsituation des Organismus. Ihr Aufgabenbereich bezieht sich 1. auf die Verteilung und 2. auf die Koordination des hormonalen Kräftespiels.

Das Zentralorgan (Zwischenhirnsystem) bedient sich somit nicht nur der direkten Kabelverbindungen des vegetativen Nervensystems, um Befehle oder Impulse an die Peripherie zu entsenden, sondern auch der mit dem Blutstrom *an alle* peripheren Zellen gelangenden chemischen Reizübertragung. Diese Tatsache beinhaltet, daß der „Reizstoff“, das Hormon, durch den ubiquitär verteilten Blutstrom *überallhin* gelangen kann, nicht nur an den Ort seiner Adresse, d. h. nicht nur gezielt an die Zellen des Erfolgsorgans. Das besagt, daß z. B. das thyreotrope Hormon, obwohl es an alle Zellen des Organismus gespült wird, nur an einer einzigen Zellart seine Antwort und Wirkung entfalten kann und darf, nämlich an der Schilddrüsenzelle. Es gehört

somit, da es sich bei dem Hormon um einen Chemismus und um keinen Körper handelt, eine Empfänglichkeit chemischer, bzw. chemo-physikalischer Natur in die Erfolgszelle, damit das — trope Hormon und die Erfolgsdrüsenzelle zueinander passen wie der „Schlüssel zum Schloß“.

Es erhellt daraus gleichzeitig, daß das endokrine System nicht nur einseitig von der Zentrale her betrachtet und untersucht werden kann, sondern daß auch die moderne „periphere Endokrinologie“, wie sie ZONDEK bezeichnete, ihre Berechtigung hat. Hieran kann weder die Pathologie noch die experimentelle Medizin vorbeigehen. ZONDEK gibt als Paradigmen peripherer Auslösung endokriner Leiden folgende Beispiele: Auftreten von Schilddrüsenhyperplasie und Basedow als Reaktion auf gesteigerte Muskeltätigkeit, Ausschüttung von ACTH bei körperlicher Belastung (Stress), Hyperplasie der Parathyreoidea nach Calcifikationsstörungen am Knochen usw. Es ist im Grunde wohl selbstverständlich, daß periphere Störungen ebenso schwere endokrine Störungen am Zentralapparat hervorrufen können, wie umgekehrt. Beide nehmen jedoch in der Regel ihren Weg über die Hypophyse, dessen histologisch-morphologische Äquivalente sich die pathologisch-anatomische Forschung seit langem abzulesen bemüht. Eine Hyperplasie der Nebennierenrinden bei chronischem Belastungsversuch kommt beispielsweise nicht zustande, wenn der Hypophysenvorderlappen fehlt. Andererseits kann man mit ACTH allein, bei operativem Fehlen der Nebennierenrinden, im Tierexperiment keine endokrinen Wirkungen im Sinne der Restitution erzielen (ABDERHALDEN). Diese wenigen Beispiele belegen in klarer Weise, daß das hypophysäre Steuerorgan und die peripheren Erfolgsdrüsen einen „Wirkungskomplex“ darstellen. Es ergibt sich ferner daraus, daß es höchstwahrscheinlich eines peripheren „Echos“ der Erfolgsdrüsen bedarf, um auf die Dauer die hypophysäre Produktion des tropen Hormons in Gang zu halten, mit anderen Worten, daß eine Regulation nicht nur allein vom Zentrum her möglich ist, während die Peripherie lediglich passive Bedeutung hätte. Auch dieser Feststellung kommt, wie wir später sehen werden, eine gewisse Bedeutung zu, wenn wir bestimmte experimentelle und pathologisch-anatomische Befunde deuten wollen.

Analog den morphologischen Untersuchungen an den Organen selbst ermöglichen chemische und biologische Analysen, den vermehrten oder verminderten Hormonspiegel im Blut oder im einzelnen Organ festzustellen und damit indirekt auch unsere aus den morphologischen Befunden abgeleiteten funktionellen Vorstellungen zu kontrollieren. Denn es ist z. B. überaus schwer, wirklich Sicheres darüber auszusagen, ob eine bestimmte Zellveränderung Zeichen einer Über- oder Unterfunktion, einer Speicherung von Stoffen oder einer mangelhaften

Produktion bzw. Erschöpfung der Zelle darstellt. Hier können uns biologische Teste entscheidende Unterstützung bieten, um erst einmal sichere Unterlagen über die morphologischen Äquivalente von Unter- und Überfunktion zu gewinnen.

Den 6—8 heute bekannten, mit größter Wahrscheinlichkeit im Vorderlappen gebildeten glandotropen Hormonen steht eine relativ kleine Zahl verschiedener Typen von Vorderlappenzellen gegenüber, nämlich die acidophilen Zellen (α -Zellen), die basophilen Zellen (β -Zellen), die chromophoben Zellen (γ -Zellen).

Weitere Grundtypen existieren wahrscheinlich nicht. Sonderformen, die man als δ - und ϵ -Zellen bezeichnet hatte, stellen wahrscheinlich nur bestimmte Stadien der obengenannten Hauptformen dar. So wenig es gelungen ist, weitere Hauptformen aufzufinden, so sehr ist andererseits unsere Kenntnis vom cyclischen Ablauf der Zellmetamorphose der bekannten Hauptformen erweitert worden. Ferner sind beispielsweise 2 Typen der Basophilen auf Grund histochemischer Verschiedenheiten (s. u.) voneinander getrennt worden (HALMT, PURVES und GRIESBACH). Ob die 3 genannten Hauptformen sich in einer fortlaufenden Differenzierungskette auseinander entwickeln, d. h. also einen einzigen Zellstamm darstellen (unitaristische Theorie, BAUDOT, STEWART, COLLIN, S. FRANCK, SUSMAN, STUTINSKY, POPA und FIELDING), oder ob sie mindestens 2 getrennte, entwicklungsgeschichtlich verschiedene Drüsenzellelemente darstellen (pluralistische Theorie, BIEDL, ERDHEIM, TRAUTMANN, KRAUS, TSCHASSONIKOW, KASCHE, MEZZENA, SEVERINGHAUS, WOLFE, BERBLINGER, BURGDORF, ZAHL u. a.), konnte ebenfalls noch nicht entscheidend geklärt werden. Die überwiegende Meinung jedoch neigt der pluralistischen Theorie zu. Denn, wenn auch entwicklungsgeschichtlich eine gemeinsame Herkunft aller 3 Drüsenzellen aus dem Epithel des Rachendaches vorausgesetzt werden kann, so ist doch ihr Entwicklungsgang und ihr Entwicklungsziel nach der Erreichung eines bestimmten Reifungsstadiums ein durchaus verschiedenes und *irreversibles* (BIEDL). Zumindest gilt dies für die beiden Haupttypen, die acidophilen und die basophilen Hypophysenzellen. Die sog. chromophoben Zellen, die seit jeher das große Auffangbecken für alle nicht ohne weiteres den beiden anderen Zelltypen zuzuordnenden Zellen gewesen sind (ROMEIS), bilden nach der Ansicht der einen (ROMEIS) einen streng getrennten Zellstamm für sich — nach den anderen (BENDA, STENDELL, GEMELLI, KRAUS) stellen sie lediglich teils entgranulierte verbrauchte chromophile Zellen dar — oder aber noch nicht chromophil differenzierte Zellen, sog. „Warteformen“, die sich jederzeit je nach „Bedarf“ zur einen oder anderen chromophilen Zellart differenzieren können. Beide Meinungen bestehen unseres Erachtens mit gewissem Recht, denn die chromophoben Zellen zerfallen tatsächlich in 2 verschiedene Teile und bilden somit ein sog. „diagnostisches Sammelbecken“. Die Tatsache, daß eine Hypophysenzelle sich weder acidophil noch basophil anfärbt, besagt uns nämlich durchaus noch nichts darüber, ob sie eine degranulierte (*entdifferenzierte*) oder aber eine *noch undifferenzierte* Zelle darstellt. Nur eines scheint einigermaßen gesichert zu sein — trotz auch hier vorhandener gegenteiliger Stimmen —, daß die chromophobe Zelle nicht auf dem Höhepunkt einer spezifischen Hormonproduktion steht, d. h. daß sie wohl nicht für eines unserer oben angeführten Hormone speziell und allein zuständig ist, jedenfalls fehlen uns hierfür noch alle Beweise.

Die Hypophyse ist ein Organ mit überaus starkem Zellverschleiß (RÖSSLE), d. h., daß sie zu jeder Zeit einer gewissen Nachschubreserve bedarf, um notwendigen Verschiebungen im hormonalen Gleichgewicht gewachsen zu sein. Die celluläre Depotmasse in diesem Sinne stellen höchstwahrscheinlich die chromophoben Zellen dar (ROMEIS). SEVERINGHAUS glaubte, an einer gelegentlich zu beobachtenden, feinen acido- bzw. basophilen, beginnenden Granulierung am Golgi-

Apparat der chromophoben Zellen bereits frühzeitig ihre spätere Differenzierung als basophile oder acidophile Zelle ablesen zu können. Vielfach wurden sog. „chromophobe Adenome“ bei excessiven endokrinen Leiden (Cushing-Syndrom, Akromegalie usw.) beschrieben. In der Mehrzahl solcher Fälle ist jedoch davon die Rede, daß in diesen chromophoben Adenomen Zellen gefunden wurden, die jeweils noch acido- oder basophile Granula beinhalten. Aus diesem Befund ist ersichtlich, daß die sog. chromophoben Zellen höchstwahrscheinlich entleerte Formen der gekennzeichneten und nur noch in Resten granuliert vorhandenen baso- bzw. acidophilen Zellen des Adenoms darstellten. Man muß sich nur vorstellen, daß auch ein basophiles Adenom, wie es bei Fettsucht von M. MÜLLER in 20 Fällen untersucht wurde, sein Hormon im finalen Stadium des Todes bzw. der histologischen Untersuchung gerade weitgehend entleert haben kann, so daß dann der Eindruck eines „chromophoben Adenoms“ entsteht. Wir sind heute mehr denn früher verpflichtet, auch in der Histologie funktionelle Gedankengänge bei der Beurteilung eines momentanen Zustandsbildes eines histologischen Schnittes anzuwenden. Selbstverständlich ist die genaue Kenntnis des physiologischen Regelablaufs dafür strikte Voraussetzung.

Unter den obenerwähnten 6—8 Hypophysenvorderlappenhormonen sind einige, die man als endgültig lokalisiert bezeichnen kann, d. h. deren Bildungsorte man in den 2 in Frage kommenden Zellgruppen mit einiger Sicherheit zu kennen glaubt. Eines der zur Zeit bezüglich seiner Bildungszellen umstrittensten Hormone ist das corticotrope Hormon. Ihm und seiner Herkunft gilt die vorliegende Arbeit, bei welcher die bisher bekannten pathologisch-anatomischen Ergebnisse, eigene pathologisch-anatomische Untersuchungen und experimentelle Versuche an Rattenhypophysen eine kritische Auswertung fanden.

II.

Schon lange, bevor man das adrenocorticotrope Hormon fand, war die Übereinstimmung bestimmter hypophysärer und suprarenaler Krankheitsbilder aufgefallen, die man unter dem Sammelnamen Cushing-Krankheit bzw. Cushing-Syndrom zusammenfaßte. Die Symptomatik setzte sich zusammen aus Fettsucht, Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Hypertonie, Acne, Seborrhoe, Osteoporose, Hirsutismus, Virilismus, Amenorrhoe (bzw. Impotenz), Striae distensae, Hyperpigmentation, Plethora, Arteriosklerose.

Als Ursache dieser Symptomatologie wurden entweder ein basophiles Hypophysenadenom bzw. eine sog. Basophilie der Hypophyse oder aber ein mehr oder weniger maligner Nebennierenrindentumor gefunden. Leichte Formen dieser Krankheit wurden in der amerikanischen Literatur als „Basophilismus“ bezeichnet. Der hypophysäre Basophilismus wiederum geht in der absoluten Regel mit Hyperplasie beider Nebennierenrinden einher.

Aus diesen Gründen wurde die basophile Zelle in ähnlicher Weise dem Cushing-Syndrom zugeordnet wie die acidophile Hypophysenzelle etwa der Akromegalie.

Als demnach im Jahre 1933/34 ANSELMINO, HEROLD und HOFFMANN als erste einen die Nebennierenrinde stimulierenden Stoff aus dem Hypophysenvorderlappen isolierten, den man später ACTH nannte, da schien es vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkt her eine ausgemachte Sache zu sein, daß die basophilen Zellen dieses ACTH sezernierten. Die Ergebnisse der Therapie schienen diese Auffassung zu unterstützen, denn nach Bestrahlung oder Elektroresektion des basophilen Vorderlappens trat deutliche Besserung des Cushing-Syndromes ein, bzw. bei Nebennierenrindentumor half die operative Exstirpation der hormonal aktiven Geschwulst. Unter diesen Voraussetzungen war die enge physiologische Beziehung zwischen basophiler Hypophysenvorderlappenzelle und Nebennierenrinde kaum Zweifeln ausgesetzt.

Im Jahre 1935 leistete CROOKE einen weiteren morphologischen Beitrag zum Problem des Basophilismus, indem er in den basophilen Zellen der Hypophyse bei hypophysärem oder suprarenalem Cushing-Syndrom („Basophilismus“ in der anglo-amerikanischen Literatur) bestimmte Veränderungen nachwies, die in einer Entgranulierung, Verklumpung und von ihm so bezeichneter „Hyalinisierung“ des Protoplasma bestanden. Die basophilen Granula verschwanden an einer meist im breitesten Abschnitt des Protoplasma gelegenen Region und machten einer eigentümlichen, schollig-wolkigen, homogenen Substanzverdichtung Platz, die sich unter Umständen über das gesamte Plasma ausbreiten konnte. Der Golgi-Apparat dieser Zellen kam zum Verschwinden, an den Zellkernen jedoch wurden keinerlei Zeichen einer degenerativen z. B. pyknotischen Veränderung bemerkt. CROOKE hielt diese Veränderungen für Anzeichen verstärkter Aktivität der Zelle und baute diese Meinung in seine Konzeption des Morbus Cushing in der Weise ein, daß er ihr die zentrale Bedeutung für das gesamte Syndrom zusprach. Er kam vor allem deswegen zu dieser Vorstellung, weil er diese Veränderungen sowohl beim Nebennierenrindentumor als auch bei basophilem Adenom gefunden hatte — sie also gleichwohl als „konstantes“ und daher „kausal bedeutungsvollstes“ Symptom ansehen zu können glaubte. Es ist jedoch von höchster Wichtigkeit, zu betonen, daß er selbst angibt, diese nach ihm Crooke-Zellen genannten Veränderungen nur in den *Zellen außerhalb des basophilen Adenoms* gefunden zu haben, nicht aber in den Adenomzellen selbst!!

Im folgenden Jahrzehnt fand seine Feststellung weitgehende Anerkennung und Bestätigung (s. MELLGREN, GELLERSTEDT u. v. a.).

In den späteren Jahren jedoch, als das Nebennierenrindenhormon in der Form des Cortison und das stimulierende Hypophysenhormon als ACTH rein dargestellt worden waren, konnten die hormonalen Verhältnisse, wie sie bei Basophilismus oder suprarenalem Tumor vor-

liegen, im experimentellen Modellversuch rekonstruiert werden. Hohe Dosierung von ACTH würde demnach bis zu einem gewissen Grade den Verhältnissen bei Hypophysenadenom entsprechen, hohe Gaben von Cortison, denen bei einem Nebennierenrindentumor — wenn auch selbstverständlich hinzugefügt werden muß, daß die Nebennierenrindengeschwulst sehr verschiedene hormonale Fraktionen zu haben pflegt, und zwar nicht nur Cortison, sondern auch Androgene, Oestrogene und weitere, nicht im einzelnen analysierbare Hormongruppen der 30 bekannten Nebennierenrindenhormone in wechselnder Menge von ihr produziert werden. *Cortison* allein hat nach TALALAY, DOBSON, EBERSOLE und HUGGINS weder androgene noch oestrogene Wirksamkeit.

Untersuchungen von LAQUEUR an Menschen, die mit hohen Dosen von Cortison oder ACTH behandelt worden waren, ergaben crookezellartige Veränderungen in den Basophilen. Die gleichen Feststellungen trafen BENNETT, GOLDEN und BONDY. In einer Monographie über hormonal-aktive Nebennierengeschwülste vertraten wir 1954 die Meinung, daß die Crooke-Zellen im Basophilenapparat der Hypophyse bei Morbus Cushing und Virilismus nicht in dem von CROOKE geäußerten Sinne höherer, sondern eher Ausdruck minderer Funktion seien, und daß das „hyaline, schollige, verklumpte“ Substrat im Plasma der betreffenden Zellen wahrscheinlich gespeichertes adrenocorticotropes Hormon sei. Dies gewinne vor allem auch deswegen an Wahrscheinlichkeit, weil die ACTH-Speicherung, wie sie im Sinne einer Zurückhaltung des Hormons in den Basophilen zustande kommt, da das strömende Blut durch den Nebennierenrindentumor von Cortin (Gesamtbezeichnung aller Nebennierenrindenhormone) überschwemmt ist, logischerweise zu erwarten ist. Denn der physiologisch-adäquate Reiz für die ACTH-Ausschüttung ist der verminderte Cortingehalt des strömenden Blutes, wobei es unerheblich ist, ob dieser Reiz an der Hypophyse selbst oder im Zwischenhirn seine „Meldezentrale“ erreicht.

Im Falle des basophilen Hypophysenadenoms findet sich dagegen *zuviel ACTH* im strömenden Blut. Daher halten die außerhalb des Adenoms liegenden, d. h. die dem hemmenden Einfluß des Zwischenhirns überhaupt noch unterworfenen basophilen Hypophysenzellen ihr Sekret zurück, und es bilden sich jene genannten Speicherformen, wie sie von den sog. Crooke-Zellen verkörpert werden. Die Zellen des Adenoms selbst zeigen bezeichnenderweise keine solche Speicherung, weil sie in mehr oder minder schwerer Form verselbständigt, der Zwischenhirnsteuerung nicht mehr unterworfen sind. Sie schwimmen exzessiv ACTH aus, ohne es in höherem Maße zu speichern, und daraus resultiert das Bild des „Basophilismus“ bzw. des Cushing-Syndroms. Eine ähnliche Auffassung vertreten PRIESTLEY und KEPLER.

Es konnte ferner von uns an Hand einiger eigener Beobachtungen und von 50 Fällen von Nebennierengeschwülsten aus der Literatur (1954) festgestellt werden, daß echte Basophilie nur bei hypophysär ausgelöstem Cushing-Syndrom vorliegt, während bei fast sämtlichen suprarenalen Cushing-Krankheiten, die mit hormonal aktiven Geschwülsten der Nebennierenrinde verbunden waren, eine *Eosinophilie* der Hypophyse vorlag. Diese Eosinophilie wurde von den betreffenden verschiedenen Untersuchern unabhängig voneinander beschrieben und konnte zunächst nicht in das bestehende Schema der Anschauung vom sog. „Basophilismus“ eingeordnet werden. Crooke-Zellen waren in fast allen daraufhin untersuchten Fällen gefunden worden, die Basophilen erschienen jedoch im ganzen *vermindert*. Diese Befunde werden verständlich, wenn man voraussetzt, daß die Basophilen und die Nebennierenrindenzellen einen Wirkungskomplex bilden. Bilden die letzteren infolge tumoröser Entartung exzessiv hohe Mengen von Rindenhormon, so müssen sich die Basophilen zwangsläufig zurückbilden. Zunächst halten sie ihr Hormon nur zurück, speichern es, es treten die bekannten Crooke-Zellen auf. Bei länger anhaltenden Zuständen von suprarenaler Hormonausschüttung drosseln die Basophilen nicht nur ihre Hormonausschüttung, sondern auch ihre Hormonbildung, ihre eigene celluläre Metamorphose wird, wie später experimentelle Untersuchungen beweisen werden, beschleunigt, die Zahl der Basophilen in der Gesamthypophyse verringert sich zugunsten der Eosinophilenzahl, so daß die von vielen beschriebene Eosinophilie bei Nebennierenrindentumoren zustande kommt. Diese Eosinophilie ist nur eine „relative“. Inwieweit ein echter eosinophil-basophiler Antagonismus existiert, kann noch nicht entschieden werden, auch ist es nicht gesichert, ob ein solcher überhaupt vorhanden ist.

So weitgehend wie die Zusammenhänge zwischen corticotroper Funktion der Hypophyse und ihren basophilen Zellen nach pathologisch-anatomischen Gegebenheiten geklärt zu sein scheinen, so starke Erschütterungen haben diese naheliegenden Vermutungen von seiten der experimentellen Physiologie erfahren.

In jüngster Zeit haben es besonders amerikanische Untersucher unternommen, auf histochemischem Wege die einzelnen glandotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens zu „orten“.

Um das Gewirr der Meinungen bezüglich der Entstehungsorte der einzelnen „tropen“ Hormone zu verdeutlichen, sei über die wichtigsten Hormone eine kurze Zusammenstellung gegeben.

Das Wachstumshormon ist wohl das einzige, über welches die allgemeine Meinung kaum auseinandergeht. Es wird fast einhellig den acidophilen Zellen zugeschrieben. Als Beweis hierfür gilt unter anderem immer noch die 1886 erstmalig von PIERRE MARIE beschriebene und 1887 von MINKOWSKI richtig gedeutete Akromegalie. Bei Zwergmäusen sind die Acidophilen stark vermindert, worauf SMITH und McDOWELL hinwiesen.

Lange Zeit hindurch wiesen viele Endokrinologen auch das gonadotrope Hormon (FSH) den Acidophilen zu, so daß wir in zahlreichen Lehrbüchern diese Meinung vertreten finden. Diese Meinung fußte vor allem auf der Tatsache, daß bei akromegalen Frauen Prolan im Harn nachweisbar war (KRAUS, ALBRIGHT), welches man nur auf die Acidophilen zurückführen zu können glaubte. Heute vermuten wir, daß wahrscheinlich nur das Luteinisierungshormon in den Acidophilen gebildet wird, welches in der 2. Hälfte der Schwangerschaft in der Hypophyse gespeichert wird, da die Placenta die erforderlichen Mengen Progesteron und Oestrogen produziert, wodurch die Hypophyse für die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft fast bedeutungslos wird (JUNKMANN). Erst nach Ausstoßung der Placenta sondert sie reichlich Luteumhormon ab, was für die beginnende Milchsekretion wesentlich sein dürfte (JUNKMANN). Die Schwangerschaftszellen würden demnach Speicherungszellen des Luteumhormones darstellen.

Daß das eigentliche FSH (Follikelreifungshormon) den Basophilen zugeschrieben wird, geht bereits auf SEVERINGHAUS zurück, der nach hohen Gonadotropingaben eine Verminderung der Basophilen feststellte. In neuerer Zeit sind von HALMI, PURVES und GRIESBACH Feststellungen auf histochemischem Wege erhoben worden, nach denen die basophilen PAS-positiven Granula dem FSH entsprächen, da die PAS-Reaktion eine „spezifische“ Reaktion auf Glykoproteine sei, und EVANS und LI das Gonadotropin als Glykoprotein getestet haben.

Schließlich liegen die ausgezeichneten Untersuchungen von ZAHLER vor, der nach Androgengaben erhebliche Veränderungen am Basophilenapparat der männlichen Ratte feststellte und auch durch exakte Beobachtungen in verschiedenen zeitlichen Abständen in der Lage war, einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis des cyclischen Ablaufs der cellulären Metamorphose der Rattenhypophyse zu liefern. Nach ZAHLER kann kein Zweifel daran bestehen, daß die basophile Zelle das FSH absondert. Auch EVANS und SIMPSON haben gezeigt, daß das FSH in den Basophilen gebildet wird (desgleichen PAYNE, SCHOOLEY und RIDDLE und BRENNEMANN).

Auch das thyreotrope Hormon (TSH) wurde früher und auch heute noch von einigen Autoren den acidophilen Zellen zugeschrieben (MORRIS). Andererseits hat sich erwiesen, daß nach Thyreoidektomie gewisse basophile Zellkomplexe, die vorwiegend in der Mitte des Vorderlappens lokalisiert sind, zu sog. Thyreoidektomiezellen anschwellen, welche nachweisbar bei nachfolgender Thyroxingabe wieder verschwinden. Ferner gelang es PURVES, GRIESBACH und HALMI, in bestimmten basophilen Zellen mittels der Gomori-Färbetechnik Granula sichtbar zu machen, die man als Gomori-Granula bezeichnet. Diese geben mit der PAS-Reaktion, welche, wie oben gesagt, die gonadotropen Zellgranula „spezifisch“ färbt, eine negative Reaktion ab. Auf diese Weise ist es möglich geworden, thyreotrope und gonadotrope Zellen unter den Basophilen, denen sie beide angehören, zu differenzieren. Die gonadotropen Zellen liegen zudem mehr am Rande des Vorderlappens und in der Nachbarschaft des Mittellappens. Auch bilden sie nach Kastration große, stark angeschwollene Zellformen, sog. Kastrationszellen. Diese liegen jedoch bevorzugt einzeln und sind oval, während die Thyreoidektomiezellen Neigung zur Gruppenbildung zeigen und vielfach polymorph sind. Die Kastrationszellen sind durch Oestrogen zu hemmen bzw. zur Rückbildung zu bringen, desgleichen durch sehr hohe Dosen von Androgen. Auffälligerweise lassen sich aber auch Thyreoidektomiezellen durch Oestrogene rückgängig machen. Die Kastrationshypophyse zeichnet sich durch einen höher als normalen Gonadotropingehalt aus, während die Thyreoidektomiehypophyse eher geringeren Gehalt an thyreotropem Hormon zeigt.

Entscheidend für die Differenzierung der gonadotropen und thyreotropen Basophilen war der 1950 von HALMI erhobene Befund, nach dem die gomorifärb-

baren Basophilen durch Kastration und Adrenalektomie nicht verändert wurden, jedoch wenige Tage nach Thyreidektomie auf Null reduziert waren. Damit schien die thyreotrope Natur dieser Zellen bewiesen. Die nicht gomoripositiven, dafür aber PAS-positiven Zellen waren identisch mit den nach Kastration auftretenden Kastrationszellen. Durch gleichzeitige Thyreidektomie und Kastration lassen sich beide Zellformen (Kastrationszellen und Thyreidektomiezellen) *nebeneinander hervorrufen*.

Auch ZONDEK hält die basophilen Zellen für den Bildungsort der gonadotropen und thyreotropen Hormone.

Für das adrenocorticotrope Hormon ist noch kein in ähnlicher Weise entscheidender Beweis auf experimentellem Wege gelungen, vielmehr scheinen die experimentellen Befunde den pathologisch-anatomisch wahrscheinlich gemachten Zusammenhängen zu widersprechen. Denn während die Pathologie auf innigen Zusammenhang zwischen Basophilen und Nebennierenrinde im Sinne einer adrenocorticotropen Stimulierung durch die basophilen Anteile der Hypophyse hinweist, sind in neuerer Zeit von seiten experimenteller Forschung mehr und mehr Zweifel hieran angemeldet worden.

Experimentelle Versuche mit Nebennierenrindenextrakt an Ratten wurden unternommen von HALMI und BARKER, BOGDANOFF, LIPPROSS, HIROYUKKI, COREY und BRITTON, FRANCK, ANTROPOL, WINTER und Mitarbeitern, ANTROPOL, JORES und HEIDEN. Die Untersuchungen von HALMI und BERKER wurden folgendermaßen vorgenommen: 12 junge männliche Mäuse erhielten 20 Tage lang täglich 5 mg Cortison, 15 junge Rattenböcke täglich 2 mg Cortison.

Cytologische Veränderungen an der Hypophyse nach 20 Tagen: Verbreiterung der basophilen Zellen, sphärische Deformierung, Herabsetzung der Affinität der Zellen zu Fuchsin-schwefligsäurealdehyd. (Letzteres wird auf Grund früherer Versuche als Verlust der Zellen an *thyreotropem* Hormon gedeutet.)

Bei den mit nur 2 mg behandelten Tieren trat eine abnorm *hohe Zahl vacuolisierten basophiler Zellen* auf, bei den 5 mg-Tieren Vermehrung der chromophoben Zellen, welche bei 2 mg-Tieren nicht wesentlich vermehrt waren! In beiden Reihen waren die vacuolisierten Formen deutlich zahlreicher geworden. Die Verfasser hatten den Eindruck, Thyreoidetomiezellen vor sich zu haben. Die PAS-Reaktion an diesen Zellen verlief negativ. Die Nebennierenrinden waren kompensatorisch atrophisch.

LIPPROSS gibt 1937 an, bei Ratten durch Cortin (Degewop) *keine* Veränderungen erzeugt zu haben. Auf keinen Fall seien die Basophilen vermehrt gewesen.

HIROYUKKI, der einen ähnlichen Versuch mit Cortin unternommen hatte (1933), stellte eine Vermehrung der chromophoben Zellen (!) fest.

COREY und BRITTON stellten 1931 nach Cortingaben ebenfalls einen Schwund der Basophilen und leichte Zunahme der Acidophilen fest.

FRANCK fand 1937 nach intraperitonealer und subcutaner Injektion von Cortin an Meerschweinchen eine Degranulation der Basophilen.

JORES und HEIDEN gaben 1938 Cortidyn an Ratten und fanden eine Vermehrung der Acidophilen von 36,6 auf 46,4%. Die Basophilen nahmen ab von 14,2 auf 7,0—4,5%. Die Eosinophilen schienen größer und stärker angefärbt, mit dunkleren Kernen versehen. Die Basophilen waren vermindert färbbar, entgranuliert, aufgelockert und vacuolisiert.

Nach ANTROPOL und Mitarbeitern tritt bei Mäusen nach massiver Cortisonzufuhr eine Blutüberfüllung im Hypophysenvorderlappen und anschließend binnen 48 Std

eine Schrumpfung der acidophilen Zellen auf, ferner schrumpfen auch die Nebennierenrinden.

LAQUEUR berichtet über 8 Fälle von intensiver Cortisonbehandlung bei *Menschen* ohne Nebennierenleiden. In allen Fällen fanden sich in den Hypophysen Veränderungen, wie sie CROOKE beschrieben hatte, nämlich: zentrale Verlagerung des Kernes, Hyalinisierung und Verklumpung der basophilen Granula in der Zellperipherie, Bildung eines blassen perinucleären Hofes mit dort erhaltener Granulierung. Am ausgeprägtesten waren die Veränderungen nach reiner Cortisonbehandlung. Bei 2 Fällen, die nach Cortison noch mit ACTH behandelt worden waren, fehlten die Veränderungen.

WINTER und Mitarbeiter fanden keine den Crooke-Zellen vergleichbare Veränderungen an Rattenhypophysen nach Cortisonbehandlung. Sie hatten die Tiere 42 Tage lang mit täglich 3 mg Cortison behandelt.

KAHLAU wiederholte Versuche von JORES und HEIDEN. Männliche Ratten erhielten Adrenalin und zum Teil Cortidyn, und zwar 3 Ratten je 3 cm³, intraperitoneal. Diese wurden nach 4 Std getötet. Die übrigen Tiere wurden nach einmaliger Gabe von 3—4 cm³ Cortidyn am 8. Tage getötet. KAHLAU bestätigt die von JORES und HEIDEN gefundenen degenerativen Veränderungen am Basophilenapparat.

BAKER und INGLE behandelten Ratten mit hohen Dosen von ACTH, konnten jedoch keine crookezellartigen Veränderungen feststellen.

BENNETT hatte an 77 mit Cortison und ACTH behandelten Patienten Gelegenheit, die Hypophysen zu untersuchen. Er berichtet über regelmäßige hyaline Plasmaveränderungen an den Basophilen im Sinne der von CROOKE angegebenen Veränderungen. Parallel dazu trat bei Cortison Nebennierenrindenatrophie, bei ACTH jedoch Nebennierenrindenhyperplasie auf. Bei ACTH traten die Hypophysenveränderungen früh auf und waren stärker, bei Cortison traten sie später auf und waren geringgradiger. Er glaubt, daß die Crooke-Zellen einer Funktionsminderung entsprechen. Hypophysen- und Nebennierenveränderungen sind reversibel. Die Erholung der Nebennierenrinde ist abhängig vom Funktionswiedergewinn der Hypophyse. Die Nebenniere kann sich nicht eher erholen als die Hypophyse.

Wie aus den angegebenen Befunden der Weltliteratur ersichtlich ist, sind die experimentell gewonnenen Ergebnisse an Ratten und Mäusen und bei den, wenn man so sagen darf, „therapeutischen Versuchen“ beim Menschen, überaus verschiedenartig. Diese Verschiedenheit der Ergebnisse führen wir zum Teil auf die in den wenigsten Fällen übereinstimmende zeitliche Kongruenz zurück. Man kann, wie wir heute wissen, nicht erwarten, daß Hypophysenbefunde nach Cortison- oder anderen Hormongaben miteinander übereinstimmen, wenn die Zeitpunkte der Untersuchung von 2—42 Tagen nach der Hormongabe und auch schließlich die Menge der Hormongaben variieren. Die Hypophyse ist ein viel zu empfindlich reagierendes Organ, als daß man gleichartige Befunde auch bei der gleichen Hormonmenge nach erheblicher zeitlicher Differenz erwarten könnte. Das haben vor allem Befunde von ZAHLER eindeutig ergeben, der an einem großen Versuchsmaterial (Ratten) kleine, mittlere und hohe Dosen von Androgen in ihrer Wirkung auf kurze und lange Zeiträume untersuchte. Es gelang ihm, durch kontinuierlich gleichlaufende Hormongaben und in gleichmäßigen

zeitlichen Abständen vorgenommene Hypophysenuntersuchungen den *Ablauf* der cellulären Hypophysenreaktion sichtbar zu machen und speziell für die Androgene nachzuweisen. Wir glauben, daß diese Methode die einzige ist, welche eine Beeinflussung von Hypophysenzellen durch irgendwelche Stoffe beweiskräftig werden läßt.

Die oben kurz angegebenen Befunde teils experimenteller, teils therapeutischer Cortisongaben stammen jedoch sämtlich aus einem Material, welches zu einem *willkürlich gewählten Zeitpunkt* der hormonalen Beeinflussung untersucht worden ist.

Weitere experimentelle Befunde, die die Bedeutung der *acidophilen* Zellen für die corticotrope Hormonproduktion beweisen wollen, sind folgende:

FINERTY und BRISENO stellten 1949 an Rattenhypophysen fest, daß 15 Tage nach unilateraler Epinephrektomie ein Ansteigen der Acidophilenzahl zu bemerken war, zu einem Zeitpunkt, an dem die kompensatorische Hypertrophie der andersseitigen Nebennierenrinde bereits offenbar war. Die Untersucher schließen daraus, daß die acidophilen Zellen für die Ausschüttung des die kompensatorische Nebennierenrindenhypertrophie auslösenden ACTH verantwortlich sein müßten. Dem entspräche der biologische Test von GEMZEL, VAN DYKE, TOBIAS und EVANS, nach welchem nach einseitiger Adrenalectomie der ACTH-Gehalt des Blutes progressiv anstieg. FINERTY, HESS und BINHAMMER fanden andererseits, daß bei kurzdauernder Belastung (kaltes Wasser für wenige Sekunden) keine besonders bemerkenswerten Hypophysenveränderungen eintraten, bei langanhaltender Belastung (einseitige Nebennierenrindenexstirpation) dagegen die Acidophilenzahl zunahm. Auch diese Tatsache bewog sie zu der Annahme, daß die acidophilen Hypophysenvorderlappenzellen für die Bildung des adrenocorticotropen Hormons zuständig seien. Für die gleiche Auffassung wird auch geltend gemacht, daß bei Morbus Addison mit Schwund der Nebennierenrinde ein Schwund der Basophilen zu beobachten sei (KRAUS, CROOKE und RUSSELL), was sich doch schwerlich mit der Annahme ihrer corticotropen Hormonproduktion vereinbaren lasse.

Einige Forscher haben auch die bei Akromegalie oft stark vergrößerten Nebennieren für die Theorie herangezogen, daß die acidophilen Zellen Corticotropin bildeten. CHITI und ZINOLLI schließlich glauben, daß die Basophilen für die Zona fasciculata, die Acidophilen aber für die Zona reticularis zuständig seien. CONN und FAJANS hingegen geben an, daß bei hypophysektomierten Hunden eine Atrophie *aller* Rindenschichten der Nebennieren einträte. Anhaltende ACTH-Zufuhr führe jedoch wieder zur regenerativen Hypertrophie ebenfalls aller Nebennierenrindenschichten, womit bewiesen zu sein scheint, daß die Rindenschichten nicht von zwei verschiedenen hypophysären Hormon- oder Zellfaktoren abhängig sein können.

HALML, PURVES und GRIESBACH, die sich neuerdings mit der histochemischen Erforschung der Hypophysenhormone befaßt haben, glaubten durch die Gomori-Färbung die Granula einiger basophiler Zellen als gespeicherte thyreotrope Hormone identifiziert zu haben. Durch die „periodicacid-Schiff's-Reaction“ andererseits meinten sie, die Träger des gonadotropen Hormons erfassen zu können. Da es sich bei beiden um Nachweismethoden für Glucoproteine handelt, nach EVANS und LI die beiden genannten Hormone andererseits Glykoproteine sind, glauben sie, keinen Zweifel mehr an der experimentell fundierten Ansicht hegen zu müssen, daß die Basophilen in 2 Gruppen zerfallen, deren eine das Thyreotropin, deren

andere aber das Gonadotropin produziert. Für das Vorhandensein eines corticotropen Hormons haben sie bei ihren Versuchen keinerlei Anhaltspunkte gefunden, wie sie wörtlich schreiben.

Nun ist nach EVANS und LI das corticotrope Hormon *kein* Glucoprotein. Daß es sich bei den dargestellten Granula bei PURVES, HALMI und GRIESBACH um thyreotropes bzw. gonadotropes Hormon handelt, haben sie aus der Reaktion dieser Zellen auf gewisse experimentelle Veränderungen dieser Granula bei Kastration, Thyreoidektomie, Oestrogen- und hohen Thyroxingaben geschlossen. Sie setzten dabei voraus, daß es auch tatsächlich die zugehörigen thyreotropen Zellen sind, welche sich bei Thyroxingaben bzw. Thyreoidektomie zuerst und allein verändern.

Diese Voraussetzung kann jedoch eine trügerische sein, so logisch sie auch erscheinen mag. Um dies zu beweisen, sei es erlaubt, andere Hypophysenreaktionen heranzuziehen, die lediglich ein Beispiel dafür geben sollen, daß die „Antwort“ der Hypophyse oft in einem ganz anderen Bereich erfolgt als in dem, der durch experimentelle Maßnahmen gerade alteriert wurde.

Nach den klaren und entwirrenden Vorstellungen JUNKMANNs läuft bei der weiblichen Ratte neben dem oestrogenen auch ein androgener Cyclus ab. Der Gesamtzyclus beginnt mit einer ansteigenden ICSH-Produktion der Hypophyse (vermutlich acidophile Zellen), die im Ovar zur Anregung des Interstitium und zur *Androgenbildung* im Eierstock führt! Entweder direkt oder aber durch Vermittlung der vom Ovar produzierten Androgene wird anschließend, ebenso wie nach der Injektion von ICSH am infantilen Tier, die Sekretion von FSH (follikelstimulierendes Hormon) durch die Hypophyse (basophile Zellen) ausgelöst, die ihrerseits nunmehr in Gegenwart der noch weiter sezernierten ICSH den Follikel zur Reife und zur Produktion von *Oestrogenen* veranlaßt. Voran geht der Follikelreife die Lipoidansammlung in den Thecazellen, die vermutlich mit der Follikelhormonbildung beginnen. Das Follikelhormon löst die bekannten Veränderungen an den sekundären Geschlechtsorganen aus und führt andererseits wieder entweder direkt oder auf dem Umwege über ein Sexualzentrum zur Sekretion von LH (Luteo-Hormon) durch die Hypophyse (acidophile Zellen?), das den durch die vorangegangene Einwirkung von ICSH und FSH anluteinisierten Follikel zu Ende luteinisiert und zur Sekretion von Progesteron befähigt. Es läuft demnach hintereinander ein androgener, oestrogen und gestagener Cyclus ab. Die einzelnen Hormone wirken jeweils einander ablösend über das Zwischenhirn und die Hypophyse *hemmend* auf den zentralen Steuermechanismus bzw. auf die hypophysären Sekretionen (wörtlich zitiert nach JUNKMANN). JUNKMANN fand die Bedeutung des Androgens bei der weiblichen

Ratte dadurch, daß er bei geschlechtsreifen Tieren durch hohe Oestrogengaben einen Daueroestrus (Brunst, an den Vaginalepithelien ablesbar) auslösen wollte. Das gelang nur bei kastrierten Tieren, bei normalen nicht, und zwar deswegen, weil nach JUNKMANN das Ovar in der Lage ist, den Scheidencycclus aufrechtzuerhalten, indem es als Gegenmittel gegen das dosierte Oestrogen *Androgene* bildet. Durch Follikelhormondosen wird offenbar die Produktion von Androgen nicht gehemmt.

Die geschilderten Überlegungen JUNKMANNs bieten die treffende Erklärung für ein Phänomen aus der experimentellen Hypophysenforschung, welches schon sehr verschiedenartige Deutungen erfahren hat: Wenn man Ratten hohe Oestrogengaben injiziert, so verändert sich die Hypophyse in einer sehr typischen Weise: die acidophilen Zellen werden sehr stark vergrößert, vacuolisiert, ihre Kerne werden polymorph, bisweilen können mehrkernige Zellen auftreten. Die Zahl der Acidophilen ist absolut erhöht. Man hat daraus teilweise geschlossen, daß die Acidophilen das follikelstimulierende Hormon produzierten. Dem ist jedoch nicht so, wie wir aus JUNKMANNs Funktionscyclus ablesen können. Sehr zahlreiche und auch überzeugende Versuche haben ergeben, daß tatsächlich *die basophilen Zellen* das FSH produzieren. Dadurch wird die Oestrogenproduktion durch den gereiften Follikel aufgenommen. Diese Oestrogenproduktion läßt wiederum an der Hypophyse die Bildung von LH (Luteinisierungshormon) aus, und dieses Luteinisierungshormon ist es, welches in den acidophilen Zellen gebildet und im Falle der experimentellen Oestrogenüberdosierung so charakteristische morphologische Veränderungen an den acidophilen Zellen macht.

Wir erwähnen gerade dieses Beispiel, weil es folgende Erfahrung bietet: Wenn man Oestrogene injiziert und findet in der Hypophyse zwar die Basophilen an Zahl reduziert, den auffallendsten Befunde jedoch an den größer und kräftiger werdenden vacuolisierten Acidophilen, so kann man leicht dem Trugschluß unterliegen, die Acidophilen hätten etwas mit der Oestrogenproduktion zu tun, sie selbst produzierten möglicherweise das follikelstimulierende Hormon.

Ein weiteres Beispiel für die „Unberechenbarkeit“ der hypophysären Reaktionen ist ein biologisches:

Nach Kastration werden stark angeschwollene, sog. Kastrationszellen beobachtet. Gleichzeitig ist der Gesamtgehalt des Organextraktes an gonadotropem Hormon deutlich stark erhöht. Es wurde daraus geschlossen, daß die Kastrationszellen mit reichlichen Mengen von Gonadotropin beladen seien. Sie geben auch eine positive PAS-Reaktion (HALMI, PURVES und GRIESBACH). Nach Thyreoidektomie treten ebenfalls geschwollene, allerdings weniger stark vacuolisierte, PAS-negative große Zellen auf, die als Thyreoidektomiezellen bezeichnet wurden. Der Gesamtgehalt der Thyreoidektomiehypophyse ist jedoch entgegen aller Erwartung *nicht*

erhöht bezüglich des Thyreotropingehaltes. Es läßt sich also keine direkte Analogie zu den Verhältnissen bei der Kastrationshypophyse ohne weiteres herstellen: Man nahm an, es sei ausgeschüttet, und tatsächlich zeigten Parabioseversuche von KONEFF, VAN DYKE und EVANS, daß vermehrtes Thyreotropin sich im Blute befand. (Das Blut eines thyreidektomierten Hundes wurde einem anderen hypophysektomierten Tier infundiert. An dessen Schilddrüse trat deutlich eine Stimulierung ein.)

Auch dieses Beispiel zeigt, daß Analogieschlüsse gefährlich sind und auch leicht Trugschlüsse sein können, da die Entfernung zweier verschiedener Erfolgsdrüsen nicht unbedingt zu gleichen, grundsätzlich übereinstimmenden Reaktionen am zentralen Steuerorgan führen muß. Die Erklärung dieser widersprechenden Befunde kann nur *versucht* werden.

Die Beziehung thyreotropes Hormon der Hypophyse: Schilddrüse ist eine direkt *lineare* und läßt *lineare* Reaktionen zu, d. h. Überdosierung von Thyroxin führt zu Speicherung. Hypothyreoidismus dagegen zu *Entspeicherung* des thyreotropen Hormons in der Hypophyse. Daher sind die Verhältnisse bei Thyreidektomie relativ einfache: Es wird mehr Hormon gebildet *und* ausgeschüttet.

Die Beziehungen zwischen Ovar (und Hoden) und Hypophyse sind hingegen nicht einfach lineare, da andere als die gonadotropen Hormone mit eingeschaltet sind. Man könnte daher von einer dreieckigen Beziehung sprechen. Wie wir aus dem Schema von JUNKMANN auch hier wieder ersehen können, bedeutet die Kastration die Entfernung von mindestens *zwei* hormonalen Faktoren (etwa im Ovar), nämlich der Oestrogen- und Androgenproduzenten. Der cyclische Ablauf, der bei der Schilddrüsen-Hypophysenrelation *nicht* vorhanden ist, sondern wesentlich einfacher liegt, bedingt bei der Kastration die Unterbrechung verschiedenartiger Korrelationen, nicht nur einer einzigen. Die Folge ist, daß gewisse gonadotrope Fraktionen aus der Hypophyse vermehrt ausgeschüttet werden, was biologisch nachweisbar ist, während andere retiniert werden, so daß trotzdem der Gesamtgehalt des Organs an Gonadotropin noch erhöht ist. Nur so kann unseres Erachtens das paradoxe Verhalten der Hypophyse nach Kastration erklärt werden.

Die theoretische Konsequenz hieraus ist die, daß bei Eingriffen in cyclische Zusammenhänge keine direkten Schlußfolgerungen aus den beobachteten Veränderungen gezogen werden dürfen. Während bei sicher bekannten „linearen“ oder direkten Beziehungen zweier zentraler oder peripherer Zellelemente weit eher direkte Schlüsse aus experimentellen morphologischen Alterationen zu ziehen erlaubt sind.

Daß auch hierbei an sog. „Nebenreaktionen“, die irrtümlich als „Hauptreaktionen“ gewertet werden können, gedacht werden muß, zeigen die Befunde von HALMI und BARKER, die nach hohen Cortisongaben eine Herabsetzung der AF-positiven Granula, die sie mit dem thyreotropen Hormon identifiziert hatten, beobachteten. Sie schlossen daraus, daß Cortisongabe als Nebenwirkung eine erhöhte Ausschüttung thyreotropen Hormons zur Folge habe, untersuchten die

Schilddrüse und glaubten im Gegensatz zu anderen Untersuchern an ihr Zeichen einer echten Stimulierung feststellen zu können. Da sie diese Untersuchung jedoch mittels PBI (radioaktiver Jodanwendung) vornahmen, erscheint es jedoch zweifelhaft, ob nicht die Stimulierung eher auf die Jodanwendung zurückzuführen sei, wie die beiden Autoren auch selbst zugeben.

Die ganze Schwierigkeit, wirklich bindende Schlüsse aus experimentellen Versuchsanordnungen zu ziehen, erhellt aus den oben skizzierten Befunden und Deutungen. Es liegt in der Natur der experimentellen Versuchsanordnung, daß sie nur selten den komplexen Geschehnissen des großen „Naturexperimentes“ im Krankheitsfalle voll entsprechen. Es werden gewissermaßen nur einzelne Fäden aus dem großen hormonalen „Bündel“ herausgezogen oder künstlich eingefädelt, wenn man ein einziges, hochgereinigtes Hormon dosiert. Die früher vielfach angewandten Gesamttextreakte von ganzen Drüsen kamen oft dem natürlichen Verhältnis viel näher, wenn sie auch ungenauer waren, da die einzelnen Drüsen schließlich durchaus verschieden im Hormongehalt und in ihrer hormonalen Zusammensetzung sein können.

Aus diesen Gründen erscheint es uns als ein dringendes Erfordernis, bei dem Versuch, die Bildung eines bestimmten Hormons in einer bestimmten Zellgruppe zu lokalisieren, die Beobachtungen gewisser cellulärer Reaktionen auf einen längeren Zeitraum mit regelmäßigen Untersuchungsabständen zu erstrecken, um eine Vorstellung über den *Gesamtablauf* der Drüsenreaktion zu gewinnen. Die hormonale Reaktion ist im Vergleich mit der nervalen eine träge und es ist zudem oftmals so, daß sie sich durchaus nicht auf eine einzige Zellart beschränkt, insbesondere, wenn lange Zeit hindurch oder aber in besonders hohen Dosen ein bestimmtes Hormon gegeben wird.

Wir nahmen daher zum Zwecke der Prüfung der morphologischen Reaktion eine fortlaufende Cortisondosierung in verschiedener Höhe an einem größeren Rattenmaterial vor und untersuchten die in bestimmten zeitlichen Abständen fixierten Hypophysen, um zu einem Einblick in den *Ablauf* der hypophysären Reaktion zu gelangen. Diese Untersuchungen sind uns zum großen Teil durch das dankenswerte Entgegenkommen und die lebenswürdige Unterstützung durch die Schering-A.G., insbesondere ihres wissenschaftlichen Abteilungsleiters, Herrn Prof. Dr. JUNKMANN, sehr erleichtert worden. Die histologische Bearbeitung und Auswertung des Materials wurde im Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin vorgenommen.

III.

Versuchsanordnung.

In der 1. Versuchsreihe wurden insgesamt 150 männliche, etwa 30 g schwere, weiße, unter gleichen Ernährungsbedingungen stehende Ratten verwendet. Sie wurden *einmalig* mit verschiedenen Dosen

eines von der Schering-A.G. hergestellten Cortisonesters gespritzt, nach verschieden langer Einwirkungszeit (s. Tabelle 1) durch Chloroform getötet und ihre Hypophysen *in situ* entfernt und 24 Std lang in BOUIN'scher Fixierflüssigkeit fixiert.

Anschließend präparierten wir sie aus ihrem Knochenbett heraus, betteten sie in üblicher Weise in Paraffin ein, schnitten sie in etwa 4μ dicken Schnitten und färbten sie mit Hämalau-Eosin, ferner mit Eisenhämatoxylin, mit einem Gemisch von Säurefuchsin und Ponceau de Xylidin und zuletzt mit Anilinblau. Ferner wandten wir die von GOMORI 1950 beschriebene Färbemethode mit Chromhämatoxylinfuchsin an und an jeweils einigen Testschnitten auch die Masson- und Mallory-Methoden.

Versuch I. 30 Tiere erhielten je 0,5 mg Cortison intramuskulär gespritzt und wurden zu je 5 am 1. und 2. Tag, zu je 10 Tieren am 4. und 8. Tag post injectionem getötet.

Versuch II. 30 Tiere erhielten einmalig je 1,0 mg Cortison intramuskulär. Je 5 wurden am 1. und 2. Tag, je 10 am 4. und 8. Tag nach der Injektion getötet.

Versuch III. 30 Tiere erhielten einmalig je 2,0 mg Cortison und wurden zu 5 Tieren am 1. und 2., zu 10 Tieren am 4. und 8. Tag getötet.

Versuch IV. 30 Tiere wurden einmalig mit je 4,0 mg Cortison behandelt und 5 von ihnen am 1. und 2. und je 10 von ihnen am 4. und 8. Tag getötet.

Versuch V. 30 weiße Ratten erhielten eine Dosis von je 8,0 mg Cortison intramuskulär. Fünf von ihnen wurden am 1., 5 am 2., je 10 am 4. und 8. Tag post injectionem getötet.

Je 5 der gleichartig behandelten Rattenhypophysen wurden gemeinsam als eine identische Gruppe in Paraffin eingebettet (vgl. Tabelle 1), so daß eine völlig gleichartige Behandlung auch im histologischen Färbungsvorgang gewährleistet war.

Es steht uns somit im Voranstehenden ein Material zur Verfügung, welches je 5 Hypophysen in jeder Dosierungsgruppe nach 1 und 2 Tagen und je 10 Hypophysen jeder Dosierungsgruppe nach 4 und 8 Tagen der zeitlichen Einwirkung umfaßt. Diese 1. Versuchsreihe wurde mit kleinen bis mittleren Dosen (0,5—8,0 mg) durchgeführt.

Eine 2. Versuchsreihe von 150 g schweren Tieren wurde mit wesentlich höheren Cortisondosen behandelt und auch zeitlich längerer Einwirkung ausgesetzt. Es erhielten:

Versuch VI.

2 Ratten je	20 mg	—	Tötung am	3. Tag
2 Ratten je	40 mg	—	Tötung am	6. Tag
3 Ratten je	80 mg	—	Tötung am	9. Tag
3 Ratten je	100 mg	—	Tötung am	12. Tag

Die höchsten Cortisondosierungen wandten wir bei der letzten Serie an und gaben:

Versuch VII.

3 Ratten 2mal je	50 mg (Abstand 7 Tage)	—	Tötung	14. Tag
3 Ratten 3mal je	50 mg (Abstand 7 Tage)	—	Tötung	21. Tag
4 Ratten 3mal je	50 mg (Abstand 7 Tage)	—	Tötung	28. Tag

Weitere 10 Ratten blieben ungespritzt und dienten als Kontrolltiere.

Versuch VIII.

5 Ratten 3mal	50 mg (Abstand 7 Tage).
Tötung 4 Wochen nach der letzten Injektion.	

Versuchsergebnisse.

Wir begannen unsere Experimente mit langsam ansteigenden Cortisondosen. Die Anfangsdosis von 0,5 mg Cortison (intramuskulär) zeigt an den untersuchten 30 Ratten nach 1—8 Tagen nur höchst geringe und als unsicher zu bezeichnende Veränderungen. Die doppelte Menge von 1,0 mg ließ dagegen eine gewisse Basophilie am cellulären Apparat erscheinen, die am 1. und 2. Tag am stärksten war, am 4. Tag sich abschwächte und am 8. Tag nicht mehr wahrnehmbar war. Auch

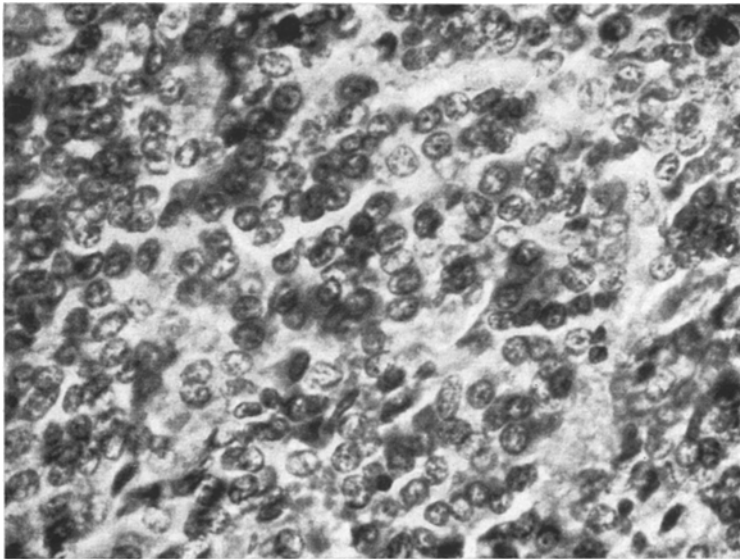


Abb. 1. Bild einer normalen, unbehandelten Rattenhypophyse mit annähernd gleichen Teilen von acido- und basophilen Zellen. Blasse, degranulierte Zellformen sind vorhanden. Es finden sich relativ wenige sog. „Kollapsformen“. Das Zellbild ist bezüglich der Kerngrößen und -formen recht gleichmäßig, monoton. Technik: Paraffineinbettung, Schnittstärke 5 μ , Gomori-Färbung, Vergr. 675fach, Photogramm.

diese Basophilie müssen wir als noch durchaus irrelevant bezeichnen, da ihr Grad nicht ausreichte, um ihn als regelmäßige und erhebliche Veränderung zu würdigen. Diese Hormonmengen liegen vermutlich noch innerhalb derjenigen Mengen, die von der Hypophyse physiologischerweise „abgefangen“ werden können, d. h. die keine allzu schweren Verschiebungen im cellulären Aufbau des Organs veranlassen. Wenn es auch junge Tiere von nur 30 g Gewicht waren, welche wir für die Versuchsreihen verwandten, so lassen auch sie bei so geringen Dosierungen an ihren Hypophysen keine Anzeichen einer „morphologischen Schwankung“, wenn wir so sagen dürfen, erkennen.

Nach der nächsthöheren Dosis von 4,0 mg Cortison intramuskulär wurden die hypophysären Reaktionen ausgeprägter. Es trat nach

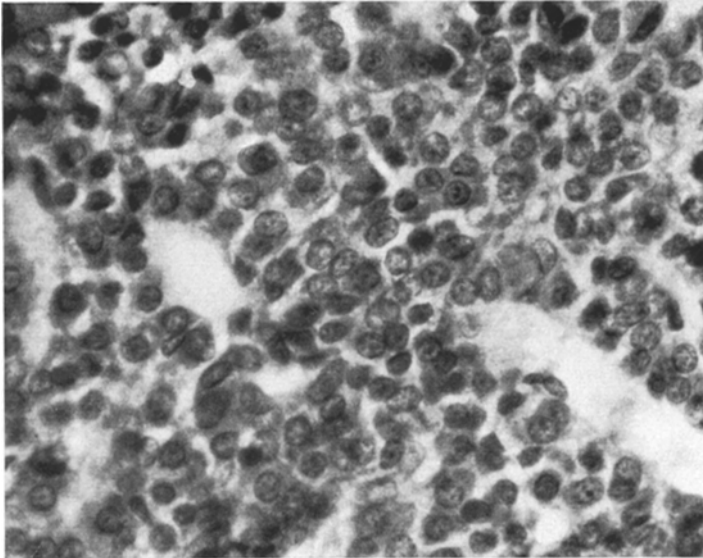


Abb. 2. Hypophysenbild der weißen Ratte nach 1 mg Cortison in ölicher Lösung am 1. Tag nach der Injektion. Das Organ scheint im ganzen etwas basophiler zu sein, zeigt jedoch keine besonderen strukturellen Veränderungen. Die Veränderungen der Zellgranulierung sind als durchaus gering zu bezeichnen. Technik: Paraffineinbettung, Gomori-Färbung, Vergr. 675fach. Photogramm.

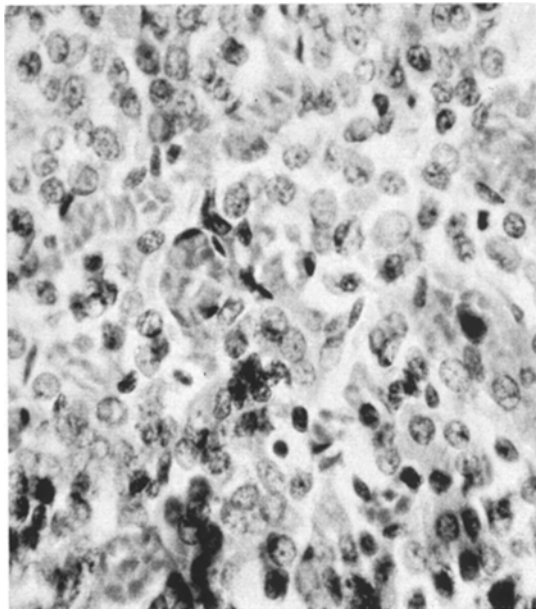


Abb. 3. Rattenhypophyse, mit 1 mg Cortison behandelt am 8. Tag nach der Injektion. Es treten mit abnehmender Hormonwirkung wieder vermehrt helle, große, degranulierte Zellen auf, die arm an basophilen Granulationen sind. Sie entsprechen entleerten basophilen Zellen. An den Acidophilen keine Veränderungen. Kollapsformen sind kaum vorhanden. Technik: Paraffineinbettung, Gomori-Färbung, Vergr. 675fach. Photogramm.

anfänglicher Basophilie (1. und 2. Tag) am 4. und 8. Tag eine gewisse Verschiebung der Relation zwischen den basophil granulierten und den „degranulierten“ Zellen auf. Die degranulierten Zellen wurden zahlreicher, die Hypophysen nahmen in ihrer gesamten Affinität zu basophilen Färbesubstanzen ab. Dies wurde besonders deutlich nach der 4- und 8 mg-Dosis am 4. und 8. Tag post injectionem. Mit anderen Worten: nach höherer Dosierung tritt gegenüber der kleinsten

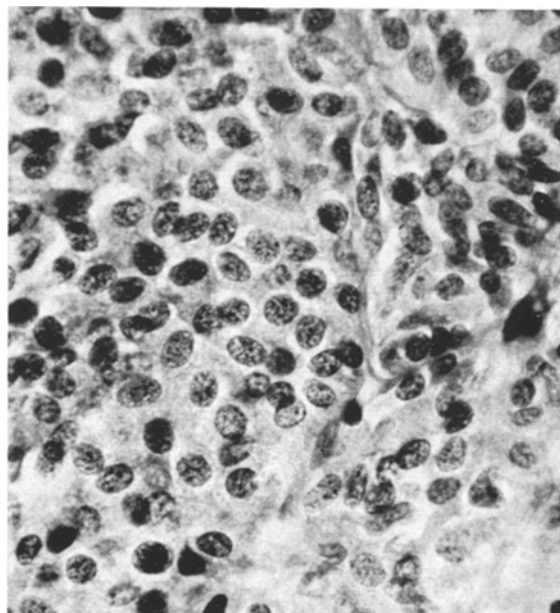


Abb. 4. Nach 8 mg Cortison zeigt die Rattenhypophyse am 8. Tag ein langsam sich wieder der Norm anpassendes Bild. Neben dunklen, basophil granulierten finden sich etwa gleichviel abgeblaßte, degranulierte Zellen, die den Beginn einer wiederaufgenommenen Ausschüttung des durch das Organ gebildeten Corticotropins nach vorübergehender Retention anzeigen. Absinkende Wirkung des dosierten Cortisons! (vgl. das gleichzeitige Wiederanstiegen des Thymusgewichtes). Technik: Paraffineinbettung, Gomori-Färbung, Vergr. 675fach. Photogramm.

Dosierung der Kontrast zwischen Früh- und Spätstadium nach der Injektion deutlicher zutage.

Parallel zu dieser Erscheinung — dem vermehrten Auftreten von degranulierten Zellen —, stieg als Ausdruck verminderter Cortisonwirkung das anfangs reduzierte Thymusgewicht der Tiere am 8. Tag wieder deutlich an.

Das vermehrte Auftreten degranulierter, an basophilen Granularer, d. h. entleerter Zellformen führen wir auf die mit abnehmender Cortisonwirkung wieder einsetzende, notwendige autogene ACTH-Ausschüttung der basophilen Zellen zurück. Unmittelbar nach der Cortison-

gabe dagegen *retinieren* die basophilen Zellen das ACTH als Antwort auf den künstlich erhöhten Cortisonspiegel im Blut.

Die degranulierten Zellen unterscheiden sich von den undifferenzierten, jugendlichen Basophilen durch ihre wesentlich größere Gestalt, ihre größeren und chromatinarmen Kerne und das blasse, fast farblose, klare Protoplasma.

Nach 20 und 40 mg Cortison fanden wir eine beginnende Anschwellung schwach granulierter basophiler Zellen, die besonders in den Rand-

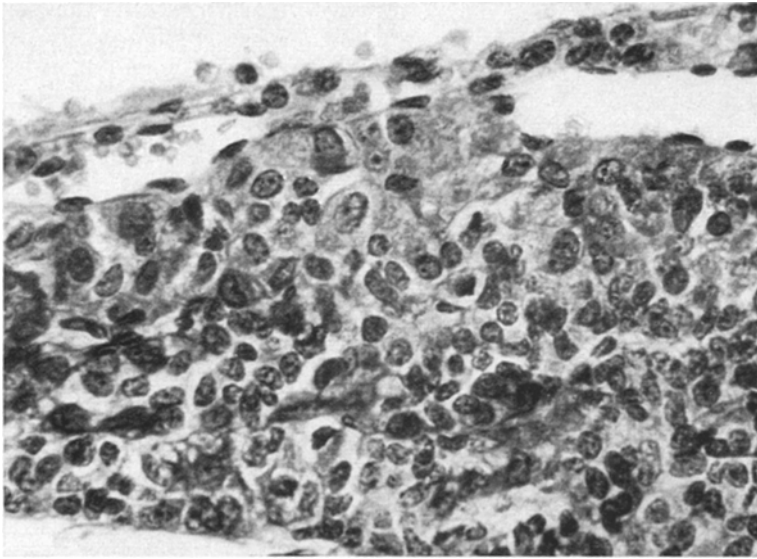


Abb. 5. Nach höherer Dosierung von 20—40 mg Cortison fanden wir in Übereinstimmung mit HALMI und BARKER sowie HALMI und BOGDANOFF große, angeschwollene „vacuolierte Übergangsformen“ (ZÄHLER). Über ihre Bedeutung gehen die Meinungen auseinander (s. Text). HALMI und BARKER vergleichen sie wegen ihrer Gruppenbildung und Randständigkeit den Thyreoidektomiezellen. Sie geben eine negative PAS-Reaktion.

Technik: Paraffineinbettung, Gomori-Färbung, Vergr. 675fach. Photogramm.

gebieten des Hypophysenvorderlappens gelagert und meist in zusammenhängenden Komplexen angeordnet sind (Abb. 5 und 6). Das ganze Organ verliert an Basophilie, undifferenzierte, „chromophobe“ Zellformen herrschen vor. Dazwischen liegen einzelne, gut anfärbbare, an Zahl weder vermehrte noch verminderte acidophile Zellen.

Die beschriebenen vacuolisierten Zellen entsprechen den von ZÄHLER nach mittleren Androgendosen beschriebenen, auf etwa 4fache Größe geschwollenen „vacuolisierten Übergangsformen“. Beide Zellarten sind zweifellos identisch. Auch HALMI und BARKER haben diese vacuolisierten Basophilen nach hohen Cortisongaben gefunden und beschrieben.

Sie verglichen sie mit den Thyreoidektomiezellen und stellten sie diesen an die Seite. Wie HALMI und BARKER fanden auch wir diese Zellen negativ auf die PAS-Reaktion reagierend. Dieser negative Ausfall der genannten histochemischen Reaktion ist nach HALMI, PURVES und GRIESBACH ein Beweis dafür, daß sie *kein Gonadotropin* und *kein Thyreotropin* enthalten. Die Erklärung für diese Zellen versuchte ZÄHLER zu geben (s. unten).

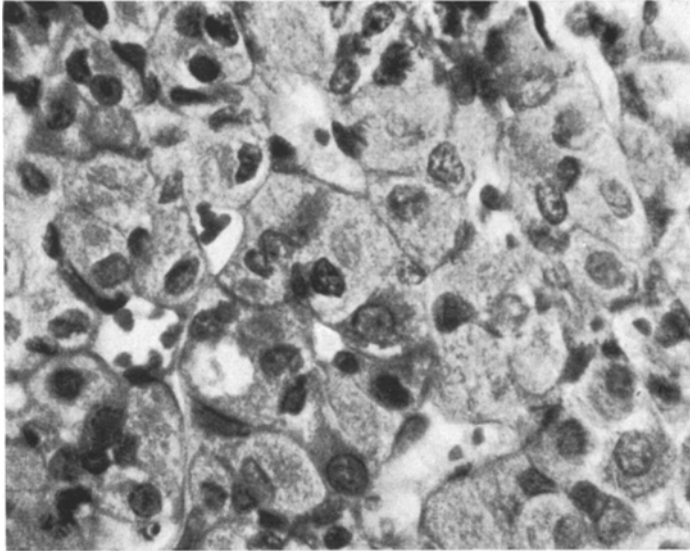


Abb. 6. Die großen basophilen Übergangsformen nach mittlerer Hormondosierung und relativ kurzer Einwirkungsdauer. Diese Zellen verschwinden nach längerer Versuchsdauer und höherer Dosierung, da sich das Organ den gegebenen Versuchsbedingungen anpaßt und rechtzeitig die heranreifenden Basophilen in den Kollapszyklus (Untergangscyclus) abdrängt. Diese vacuoligen Übergangsformen stellen von dem plötzlichen experimentell erzeugten, hohen Cortisonblutspiegel gewissermaßen „überraschte“ reife Basophile dar, die ihr Hormon weder mehr ausschütten noch zugrunde gehen konnten, da sie bereits im Zustand der Reife, d. h. kurz vor der Degranulation (Hormonausschüttung) standen, als der Versuch einsetzte. In späteren Stadien und nach höheren Dosen sind sie nicht mehr vorhanden. Technik: Paraffineinbettung, Gomori-Färbung, Vergr. 765fach. Photogramm.

Bei weiterer Steigerung der Hormondosis auf 2mal bzw. 3mal 50 mg in wöchentlichen Abständen lassen sich an der Rattenhypophyse erhebliche Umgestaltungen beobachten. Die Basophilie des Initialstadiums ist verschwunden. Hypochromatische Degranulationsformen sind nicht mehr vermehrt vorhanden, da ja durch die kontinuierliche Hormongabe kein ACTH mehr ausgeschüttet zu werden braucht. Der Bedarf ist experimentell im Überschuß gedeckt. Statt dessen macht sich ein wesentlich tiefgreifenderer Strukturwandel geltend. Die sog. „hyperchromatischen Kollapsformen“ (ZÄHLER, HELMKE) beherrschen das Feld. Es sind dies basophile Zellen, die aus dem Funktionscyclus

herausgedrängt sind und zugrunde gehen. Sie sind auch zu späterer Regeneration nicht mehr befähigt. Auch unter physiologischen Verhältnissen finden sich in den Rattenhypophysen stets mehr oder weniger zahlreiche „Untergangsformen“, d. h. verbrauchte, ausrangierte Zellen, die aus dem Organ als Zelltrümmer ausgeschwemmt werden. Nach hohen kontinuierlichen Dosen von Cortison (und auch von Androgen) treten derartige Kollapsformen geradezu in Massen auf, d. h. in Mengen,

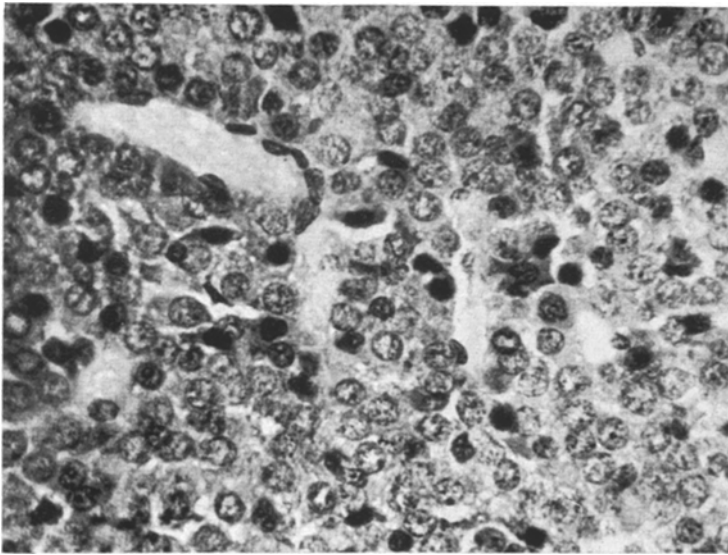


Abb. 7. Hypophyse nach 2×50 mg Cortison in wöchentlichen Abständen, am 14. Tag nach der 1. Injektion. Infolge des permanent hohen Cortisonblutspiegels treten vermehrt Basophile in das sog. „Kollapsstadium“ ein, d. h. sie gehen unter Hyperchromasie und Pyknose der Kerne zugrunde. Zwischen ihnen liegen zahlreiche indifferente, noch undifferenzierte Zellen. Die Nachreifung der Basophilen kann auch durch sehr hohe Cortison-dosierung nicht ganz gestoppt werden. Technik: Paraffineinbettung, Gomori-Färbung, Vergr. 685fach. Photogramm.

wie sie physiologischerweise kaum zu beobachten sind. Diese Zellen besitzen kaum mehr Protoplasma, bestehen fast nur aus dem großen, dunklen, chromatinreichen, dreieckig-mehrzipfligen Kern. Sie zeigen die deutliche Tendenz, sich an den Rändern der Blutsinus des Organs anzulagern, sie gehen gewissermaßen „längsseits“ eines Gefäßes. Von hier aus werden sie vermutlich als Zelltrümmer in die Blutbahn ausgestoßen. Die Hypophyse „mausert“ sich. Reife Basophile auf dem Höhepunkt ihrer Granulabildung, große Degranulationsformen mit Befähigung zur Granularegeneration finden sich unter diesen extremen Versuchsbedingungen nur noch relativ wenige. Das Organ ist auch stärker durchblutet als ehemals, ein Befund, der auch von ANTOPOL und Mitarbeiter erhoben wurde (Hyperämie).

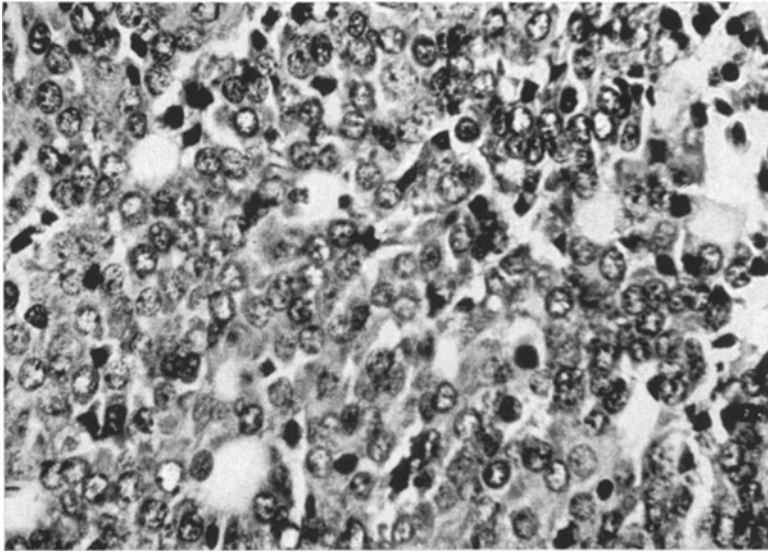


Abb. 8. Die „hyperchromatischen Kollapsformen“ sind unverkennbar durch ihre dunkle Kernbeschaffenheit. Die Zellen lagern sich bevorzugt an die Säume der Blutsinus an. Die Reaktionen nach Cortisonüberdosierung spielen sich eindeutig bevorzugt an den basophilen Zellen ab. Technik: Paraffineinbettung, Gomori-Färbung, Vergr. 685fach. Photogramm.

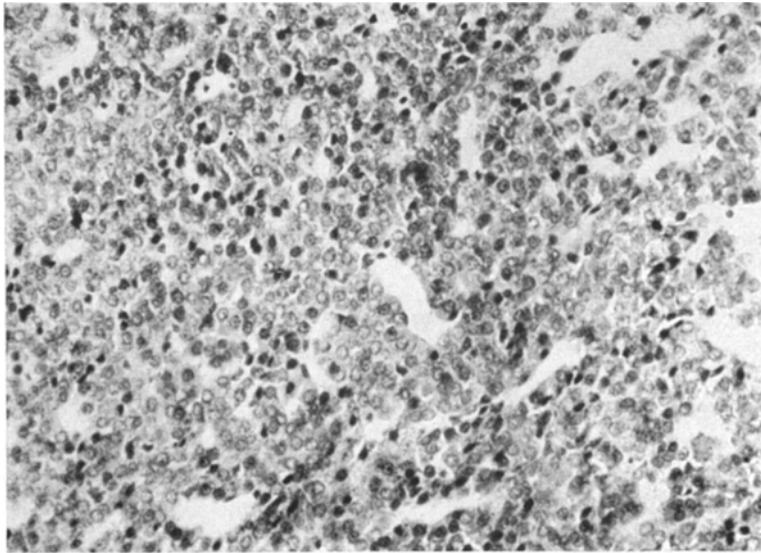


Abb. 9. Bei schwächerer Vergrößerung fällt die starke Vermehrung der hyperchromatischen, zugrunde gehenden Basophilen noch deutlicher ins Auge. Die größeren, abgerundeten, dunkel gefärbten Kerne entsprechen reifen Acidophilen, die sich bei dieser Wiedergabe kaum von den übrigen granulierten Zellen abheben. Sie erscheinen relativ vermehrt. Reife, regelrecht granulierten Basophile sind hingegen kaum vorhanden, da die basophile Zellreihe vorzeitig, d. h. noch vor der Bildung von Granulis im Kollapszyklus zugrunde geht. Technik: Paraffineinbettung, Gomori-Färbung, Vergr. 190fach. Photogramm.

Bei sehr hoher Dosierung (150 mg) sind die Acidophilen scheinbar vermehrt. Ihre Zahl nimmt deutlich zu, d. h. im Verhältnis zu den reifen Basophilen. Das Bild der Hypophyse ist nicht wie bei der normalen Ratte ein ausgewogenes, in dem sich Baso- und Acidophile annähernd die Waage halten, sondern indifferente Zellen und Acidophile

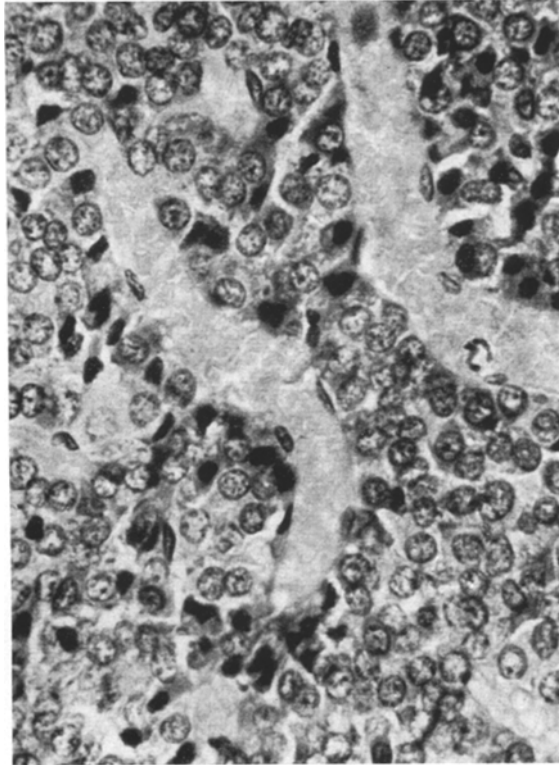


Abb. 10. Diese Abbildung zeigt besonders deutlich die dreieckig-zipfligen hyperchromatischen Basophilen, die sich reihenweise an die Gefäßsinus anlagern, um vermutlich als Zelltrümmer ausgeschwemmt zu werden. Die Masse der übrigen Zellen verharrt in durchaus zögernder Weise im Stadium der Indifferenz, sie sind granulaarm, klein, rund, monoton. Es existieren lediglich hyperchromatische und indifferente Basophile, ferner reife Acidophile in der Rattenhypophyse nach 3×50 mg Cortison in der 4. Behandlungswoche.

Technik: Paraffineinbettung, Gomori-Färbung, Vergr. 675fach. Photogramm.

beherrschen das Bild und sind in ganz ungewöhnlich starkem Maße von Kollapsformen der hyperchromatischen Basophilen durchsetzt.

In einem letzten Versuch wurden 5 Ratten mit insgesamt 150 mg Cortison (auf 3 Wochen in Raten von je 50 mg verteilt) gespritzt und 4 Wochen *nach der letzten Injektion* getötet. Ihre Hypophysen zeigten nur noch wenige Kollapsformen. Der gesamte celluläre Aufbau wies das Bild der selbständig reaktionsfähigen Hypophysen mit zahlreichen

degranulierten, blassen und auch reichlichen reifen, basophilen, granulierten Zellen neben einem intakten Acidophilenapparat auf.

Bei sämtlichen sog. „hohen“ Dosen, d. h. über 90 mg Cortison und längerer Versuchsdauer als 12 Tage traten die oben beschriebenen „vacuolisierten Übergangsformen“ *nicht mehr auf*. Diese Zellformen

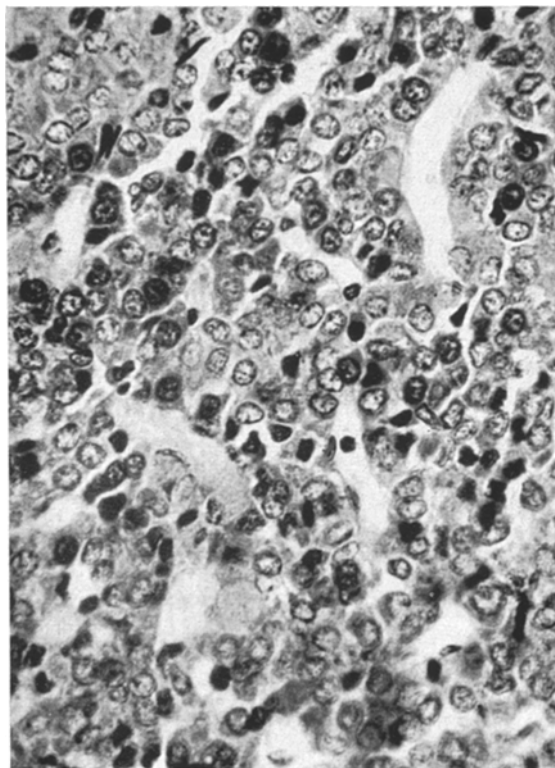


Abb. 11. Am 28. Tag der Behandlung mit insgesamt auf 3 Wochen verteilten 150 mg Cortison in ölicher Lösung zeigt die Rattenhypophyse immer noch erhebliche Mengen hyperchromatischer, pyknotischer Basophiler. Die Abbildung läßt an einigen Stellen abgelöste, im Blutstrom der Sinus schwimmende Zell- und Kerntümmer erkennen. Nach Abbruch der Behandlung sind binnen 14 Tagen die hyperchromatischen Zellen fast verschwunden, der Bestand an reifen basophilen Zellen wird durch Heranreifung und Granulierung allmählich wieder vom Zentrum des Vorderlappens aus ersetzt. Technik: Paraffineinbettung, Gomori-Färbung, Vergr. 675fach. Photogramm.

waren gewissen Stadien vorbehalten, die zwischen einer Dosierung von 40—80 mg und kurzfristiger Einwirkungszeit von nur 6—9 Tagen lagen. Diese „Übergangsformen“ erzielten wir auch bei 6tägiger Dosierung von 80 mg des Nebennierenextraktes „Pancortex“ der Firma Henning (Berlin).

Die sog. „hyperchromatischen Kollapsformen“ der basophilen Zellen — also jene Zellen mit pseudopyknotischen zusammenfallenden Kernen —, die ihre tiefblaue Färbung den verdichteten Granulationen

oder ihrem opaken, kolloidartigen Zellinhalt verdanken, konnten wir in parallelen Kontrollversuchen ebenso wie ZÄHLER nach mittleren *Androgengaben* vermehrt nachweisen. Wir bestätigen damit ZÄHLERS Befunde und schließen uns auch bezüglich ihrer Deutung und Nomenklatur ZÄHLER weitgehend an. Die Verminderung des färbbaren Anteils des Basophilenapparates ist also bei Androgenen *und* Cortisongaben im wesentlichen durch die Abnahme und das schließliche Verschwinden der großen Reifeformen der *Basophilen* bedingt.

IV.

Besprechung der Untersuchungsergebnisse.

Grundsätzlich ist bei der Deutung experimentell erzeugter Hypophysenveränderungen zwischen den morphologischen Äquivalenten der *Zellreifung* und der *Zellmetamorphose* zu unterscheiden. Die erstere verläuft von der unreifen (undifferenzierten) bis zu der mit gespeichertem Sekret beladenen Zellform. Die letztere dagegen wickelt sich in 2 Cyclen ab, welche die beiden Wege der reifen Zelle darstellen, je nach den physiologischen Gegebenheiten und den biologischen Erfordernissen. Wir unterscheiden mit ZÄHLER einen Degranulations- und einen Kollaps-cyclus (HELMKE).

Jugendliche Basophile sind kleiner und nicht so reich an basophilen Granula wie die auf dem Höhepunkt der Reife befindlichen Zellen, auch kann man sie in verschiedenen Größenordnungen antreffen. Übergänge von Chromophoben zu jugendlichen Basophilen glaubt SEVERINGHAUS gesehen zu haben, jedoch hat seine Beweisführung keine allgemeine Anerkennung gefunden. Nach der Erreichung des Höhepunktes der Reifung kommen 2 Wege für die Weiterentwicklung der basophilen Zelle in Betracht: entweder sie entgranuliert langsam unter allmählicher Abblassung und Verflüssigung ihrer Granulationen, wobei zahlreiche kleine Vacuolen auftreten können, welche einen farblosen Inhalt besitzen, oder diese Veränderung der Degranulation vollzieht sich überstürzt, wobei der nachfolgende Kollaps der Zelle durch ein vorausgehendes Stadium der Hyperchromasie gekennzeichnet ist. Bei der physiologischen, langsam ablaufenden Entgranulierung, die einer Entleerung des Hormons in ein anliegendes Gefäß entspricht, verliert der Golgi-Apparat an Größe, so daß der Kern wieder eine rundovale Form gewinnen und eine mittelständige Lagerung in der Zelle einnehmen kann. Die Zelle wird durch den Verlust an Sekret hypochromatisch, ihre kleinen Vacuolen bilden sich schnell wieder zurück. Vermutlich kann sie bei Verkleinerung ihrer Gestalt nach einer gewissen Ruhephase eine erneute Sekretproduktion wieder aufnehmen, ist also dem Funktionseyclus noch nicht verloren.

ZÄHLER spricht daher von *hypochromatischen* „Übergangsformen“, welche in das Stadium der kleinvacuoligen und der degranulierten Form unterteilt werden. Die in der Folge nach der Entleerung entstandenen Zellen müssen als „degranulierte“ bezeichnet werden. Sie sind zunächst vorübergehend funktionslos. Sie unterscheiden sich jedoch von den noch völlig undifferenzierten, jugendlichen Basophilen durch ihre verhältnismäßige Größe sowie den Umfang ihrer besonders chromatinarmen Kerne. Einzelne weisen auch acidophile Nucleolen auf.

Nur ein Teil der entleerten Zellen jedoch tritt in einen neuen Sekretbildungszyclus ein. Der Rest scheidet nach seiner Entleerung als Übergangs- oder Spätform aus dem Cyclus aus und verwandelt sich unter erheblichen degenerativen Veränderungen am Kern und am Zelleib in die sog. „Kollapsform“. Die Kollapsform kündigt sich durch eine besonders dichte Lagerung der Granulationen an, welche verklumpen können und der Zelle das typische hyperchromatische Aussehen verleihen. Der Golgi-Apparat wird verhältnismäßig groß. Infolge des sich verkleinernden Zelleibes werden die Granulationen zusammengedrückt, so daß die Zellen *tiefblau* erscheinen. Das gebildete Sekret wird bei diesen Zellformen wahrscheinlich nicht mehr ausgeschüttet, sondern gewissermaßen unterdrückt, vielleicht in eine chemisch unwirksame Form übergeführt. Es kann auch in den Interstitialraum abgeführt werden. Der dunkle, chromatinreiche Kern wird ebenfalls kleiner. Die Granulationen verflüssigen sich zu einer kolloidalen, tiefblau anfärbbaren Masse, ähnlich wie bei den sog. „Crooke-Zellen“ in menschlichen Hypophysen bei Cortison- bzw. ACTH-Überschuß. Der Kern dieser Zellen kollabiert schließlich, schrumpft zu einem dreieckig-ziptfligen Gebilde zusammen und wird schließlich pyknotisch. Diese im Stadium des Unterganges befindlichen Zellen lagern sich in der Regel unmittelbar an die Gefäße an, denn die Hypophysenzellen sind nicht ortsgebunden, sondern mobil. Dies erleichtert im Zweifelsfalle die Erkennung der beiden Entdifferenzierungsformen. Die noch intakte, noch funktionsfähige basophile Zelle zeigt dagegen eine verringerte Größe, Hypochromasie und einen rundlichen, mittelständigen, leicht geblähten Kern. Legen wir diese Kenntnisse vom Ablauf der Funktionscyclus der basophilen Hypophysenzellen (für die acidophilen Zellen gilt grundsätzlich eine morphologisch gleiche Regel) zugrunde, so stellen wir fest, daß bei niedriger Cortisondosierung nach relativ kurzer Frist eine gewisse, leichte Basophilie des Hypophysenorgans eintritt, welche einer sofortigen Retention des ACTH entsprechen dürfte.

Wird die gegebene Dosis größer (ab 4 mg) und die Versuchsdauer länger, so machen sich Zeichen einer stärkeren Degranulation mit Auftreten hypochromatischer Formen bemerkbar. Es treten vacuolisierte

Zellformen auf, mit vielfach stark geblähtem Protoplasma, die, wie frühere Untersucher (HALMI und BARKER) glauben, den Thyreoid-ektomiezellen ähnlich sehen und zu vergleichen sind. Sie sind einerseits am Rande des Organs zu finden, was den Kastrationszellen entsprechen würde, und zeigen andererseits Neigung zur Gruppenbildung, welche Eigenschaft man den Thyreoidektomiezellen zuschreibt. Diese Zellen treten nach mittleren Dosen von Cortison (20—80 mg) nach einer Einwirkungsdauer von 6—12 Tagen auf. Sie sind PAS-negativ und färben sich mit Aldehydfuchsin (AF) *nicht* an, so daß die von HALMI und BARKER, ferner PURVES und GRIESBACH geforderten Bedingungen für sie als gonadotrope und thyreotrope Hormonbildner entfallen. Diese Zellen sind unseres Erachtens im vorliegenden Versuch eher so zu deuten, daß sie relativ lange überlebende sog. „Spätformen“ reifer basophiler Zellen darstellen, die nicht mehr rechtzeitig dem Degranulations- bzw. Kollapsstadium zugeführt werden konnten, andererseits aber auch durch den hohen Cortison-Blutspiegel daran gehindert werden, weiteres corticotropes Hormon zu produzieren und auszuschütten. Sie treten nur in der Anfangsphase nach hoher Cortisondosierung auf, später vermißt man sie, auch nach noch höheren Dosen, völlig. Denn inzwischen hat sich das Organ auf die experimentell gegebenen Verhältnisse umgestellt. Die basophilen Zellen werden bei höheren Dosen (über 60—80 mg) und zunehmender zeitlicher Versuchsdauer immer weniger herangebildet. Die völlige Stoppung ihrer Heranreifung ist jedoch selbst mit höchsten Dosen *nicht* möglich, jedoch unterliegen sie trotz weiterer, wenn auch gedrosselter Heranreifung einem *überstürzten Übergang in den Kollapszyklus*. Das macht sich deutlich geltend in den bei höheren Dosen stark vermehrt auftretenden kollabierten und vorzeitig unter wahrscheinlich unterbliebener Sekretausschüttung hyperchromatisch gewordenen Kollapsformen mit kleinen, dunklen, entrundeten Kernen und vielfach pyknotischen Degenerationerscheinungen. Diese Zellen liegen wie Wracks an den Rändern der Capillaren. Das gesamte morphologische Bild spiegelt einen funktionellen Vorgang, der einer gedrosselten und selbst in den ausgebildeten Produktionszellen unterdrückten ACTH-Ausschüttung entspricht. Wie auch ZÄHLER betont hat, ist es nicht möglich, durch noch so hohe Dosierung eines Erfolgshormons (in seinem Falle des Androgens) die Neureifung und den Entwicklungsgang der hypophysären Bildungszellen der glandotropen Hormone *völlig* zu unterbrechen. Lediglich schwere Reduktionerscheinungen können ausgelöst werden. Eine allmähliche Erholung nach Abbruch der experimentellen Behandlung tritt vom Zentrum des Hypophysenvorderlappens her ein, und zwar unter Heranbildung völlig neuer, junger basophiler Zellen. Die alten, teils kollabierten, teils nur degranulierten

Zellen werden nicht mehr für die Regeneration herangezogen. So kommt es, daß sich der Zellbestand der Hypophyse erst wieder ganz allmählich erneuert.

Nach langdauernder hoher Dosierung des Nebennierenrindenhormons resultiert im Hypophysenbild eine Zunahme der undifferenzierten, chromophoben Zellen. Die acidophilen Zellen heben sich deutlich aus der Masse der ungranulierten Zellen heraus, man könnte dem Eindruck nach leicht geneigt sein, von einer gewissen Eosinophilie zu sprechen. Diese ist jedoch nur eine scheinbare. ZÄHLER hat nach sehr hohen Dosen von Androgenen auch beginnende Veränderungen an den Acidophilen nachweisen können. Er nennt die „massive Acidophilie“ den Höhepunkt der starken Androgenwirkung. Diese Acidophilie soll für die Gewichtsvermehrung der Hypophyse in der 4. Behandlungswoche nach Beginn der Behandlung mit Androgen verantwortlich sein. Im 3. Monat des Androgenversuchs nimmt dann die Acidophilie wieder ab. Gleichzeitig mit dem vermehrten Auftreten der Acidophilen stellte ZÄHLER fest, daß das anfänglich reduzierte Nebennierenrindengewicht sich wieder erhöhte, woraus er den Schluß zog, daß die acidophilen Zellen das ACTH produzierten! Die Acidophilie nach Androgengaben läßt sich jedoch nicht länger als 8 Wochen aufrechterhalten, auch nicht, wenn der hohe experimentelle Androgenspiegel des Blutes konstant aufrechterhalten wird.

Wir konnten bei unseren Cortisonversuchen eine bemerkenswerte Veränderung an den Acidophilen nicht beobachten, vielmehr glauben wir, daß ihre scheinbare leichte Vermehrung nur eine *relative* ist infolge der Reduzierung der Basophilen bei hohen Hormondosen. Andererseits stellten wir fast übereinstimmende Befunde fest bezüglich der Basophilen wie ZÄHLER nach Androgengaben, nämlich:

Hohe Dosen von Cortison lassen ebenso wie hohe Dosen von Androgenen (ZÄHLER) im Gegensatz zu den Verhältnissen bei niedriger und kurzfristiger Dosierung den Kollapscyclus der Metamorphose basophiler Zellen bevorzugt wirksam werden. Jedoch wird auch diese Metamorphose nach kurzer Zeit abgedrosselt und macht degenerativen Veränderungen Platz. Die Hypophyse entledigt sich bei hohen Dosen des überflüssig gewordenen Bestandes an granulierten, reifen Zellen, indem sie die entstandenen Übergangsformen aus dem Cyclus drängt und zuletzt unter degenerativen Veränderungen ihr Ausscheiden veranlaßt. Dem entspricht eine Abnahme des Hypophysengewichtes. Das Wesentliche ist histologisch eine Veränderung der Verhältniszahl der granulierten zu den degranulierten Zellformen sowie eine deutliche Vermehrung der degenerativen Zellelemente. Insofern sind sich die Befunde nach experimenteller Androgen- und Cortisonüberdosierung sehr ähnlich.

Wir möchten die sehr bedeutsamen und systematischen Befunde ZÄHLERS nicht verlassen, ohne kurz auf seine Äußerungen bezüglich des corticotropen Hormons einzugehen. Er stellte fest, daß nach hoher Androgengabe die Nebennierengewichte anfänglich niedriger wurden, d. h. die Nebennierenrinde verschmälerte sich. Erst nach einiger Zeit- und zwar *koordiniert mit dem Auftreten acidophiler Zellen im Hypophysenvorderlappen*, beobachtete er eine wieder ansteigende *Gewichtsvermehrung der Nebennierenrinden*. Er schließt daraus, daß die Stimulierung der Nebennierenrinde von den Acidophilen ausgehen müsse, d. h., daß diese die Bildner des corticotropen Hormons seien.

Dazu ist heute zu vermerken — was ZÄHLER (1948) nicht bekannt sein konnte —, daß die Amerikaner A. P. FORBES und F. A. ALBRIGHT (1952) aus der Überlegung heraus, daß das ACTH alle 3 Schichten der Nebennierenrinde stimulierend beeinflusst, d. h. also auch für alle drei Wirkungsgruppen der Nebennierenrinde (glucogene, mineralogene und androgene Hormone) zuständig ist, den Vorschlag machten, eine „gekreuzte Therapie“ vorzunehmen.

Man weiß, daß das Hormon der Erfolgsdrüse „rückwärts hemmend“ (FEUCHTINGER) das glandotrope Hormon der Hypophyse bzw. dessen Produktion beeinflusst. Wenn ACTH daher *drei* Erfolgshormone gleichzeitig stimulierend beeinflusst, so vermag zweifellos auch *eines* von diesen *allein*, sofern es vermehrt vorhanden ist, die Bildung und Ausschüttung des ACTH zu drosseln. Die abgesunkene ACTH-Produktion sollte wiederum durch ein Absinken der beiden anderen Steroidhormone beantwortet werden. Diesen Vorgang, der allgemein in die Therapie Eingang gefunden hat, nannten FORBES und ALBRIGHT „cross inhibition“. Das therapeutische Vorgehen ist folgendes:

Ein Patient mit schwerer hypophysärer oder auch suprarenaler Fettsucht ohne wesentlichen Hirsutismus wird mit hohen Dosen von Androgen behandelt. Die Androgene drosseln die ACTH-Produktion und damit indirekt auch die Ausschwemmung der zu reichlich produzierten Gluco- und Mineralcorticoide.

Oder: Ein Patient mit starkem Virilismus, Pubertas praecox, Hirsutismus ohne Fettsucht — bei dem also zu hohe Androgenproduktion vorausgesetzt werden kann — wird mit hohen Dosen von Cortison behandelt, welches bekanntlich keine sexuellen stimulierenden Komponenten enthält. Die therapeutische Überlegung ist die, daß das Cortison bremsend auf das ACTH der Hypophyse einwirkt und damit auch der zu hohen suprarenalen Androgenausscheidung ein Zügel angelegt wird.

Die „cross inhibition“ gibt uns eine zwanglose Erklärung für die Befunde ZÄHLERS in die Hand:

Die experimentell gegebenen hohen Dosen von Androgen *hemmen* die ACTH-Ausschüttung aus der Hypophyse. Zwangsläufig *muß* eine am anfänglichen Gewichtsverlust ablesbare Reduzierung der Nebennierenrindenfunktion erfolgen.

Warum aber steigt das Nebennierenrindengewicht beim Auftreten der hypophysären, beschriebenen Acidophilie nach längerer Androgengabe wieder an? Die Antwort kann nur darin gesucht werden, daß die Acidophilen ein Hormon produzieren, welches physiologischerweise eine antagonistische Bedeutung für das Androgen hat. Damit, daß das Androgen durch dieses antagonistische Hormon in seiner Wirksamkeit herabgesetzt wird, kann die ACTH-Ausschüttung wieder in Gang kommen und in alter Weise erfolgen, so daß das Nebennierenrindengewicht wieder ansteigt. Welches ist aber das Hormon, das auf das Androgen antagonistisch einwirkt? Wir glauben, hier wieder an die oben angeführte Oestrogenwirkung an der Hypophyse anknüpfen zu dürfen und meinen, daß in ähnlicher Weise wie nach hohen Oestrogendosen das *luteinisierende* Hormon des Hypophysenvorderlappens beim Weibchen und das ebenfalls an die acidophilen Zellen geknüpfte ICSH (interstitialzell-stimulierendes Hormon) beim Männchen eine gewisse antagonistische Bedeutung für das Androgen besitzt. Eine hohe Androgendosierung bei der männlichen Ratte (s. bei ZÄHLER) könnte eine hohe kompensatorische ICSH-Produktion von seiten der Acidophilen nach sich ziehen. Die *scheinbaren direkten* Auswirkungen der Acidophilen auf die Nebennierenrinden (laut ZÄHLER) sind demnach nur als *indirekte* zu beurteilen.

Zusammenfassend stellen wir auf Grund unserer Versuchsergebnisse mit Cortison fest, daß geringe Dosen an der Rattenhypophyse zu einer nur leichten Verstärkung der Basophilie des Organs infolge von reaktiver Hormonretention führt. Vergleichbare stärkere Speicherungsgrade, wie wir sie bei der menschlichen Hypophyse in Form der nach CROOKE benannten Plasmaveränderungen mit erheblicher Eindickung (Hyalinisierung) vorfinden, sind bei der Rattenhypophyse in Übereinstimmung mit anderen Untersuchern (HALMI und BARKER, WINTER und M. ANTROPOL, LIPPROSS) *nicht* gefunden worden. Wir führen dies darauf zurück, daß die Zellen der Rattenhypophyse wesentlich kurzlebiger, reaktionsschneller und auch nicht so differenziert ausgeprägt sind wie die der menschlichen Hypophyse. Zu einer Speicherung und längeren Retention von Stoffen sind sie daher nicht im gleichen Maße befähigt.

Stärkere Hormondosen, über längere Zeiträume gegeben, führen zu einer Verstärkung des Granulaschwundes der basophilen Zellen mit vorzeitiger, vermehrter Abdrängung zahlreicher Zellverbände in den sog. Kollapszyklus, der mit Stilllegung bzw. Untergang der betreffenden Zellen endigt, *ohne* vermutlich vorher zu einer ordnungsgemäßen, hormonellen Produktions- und Ausschüttungsphase geführt zu haben. Dementsprechend sind in diesen Hypophysen sehr zahlreiche Kollaps-

und Degenerationsstadien zu finden, die sich an der Hyperchromasie, Kernpyknose, Kern- und Zellschrumpfung und Anlagerung an die Capillarräume erkennen lassen. Unter hoher Hormonwirkung des Erfolgsdrüsenhormons geht mit anderen Worten der Cyclus der Zellumwandlung in der Hypophyse durchaus fort, jedoch wird die Phase der normalen Sekretbildung mit nachfolgender allmählicher Degranulation und Ausschüttung der verflüssigten Granulationen nicht mehr ausgelaufen, sondern die Zellen werden unter abrupter Unterbrechung der Sekretbildung und -ausschüttung in die Phase der Zerstörung unter Umgehung der Reife- und Funktionsstadien gestürzt. Nach langdauernder hoher Cortisonwirkung erscheinen die Hypophysen daher nicht mehr in dem Maße basophil wie in früheren Zeitpunkten der Hormonretention nach anfänglichen, kurzwirkenden Dosen, sondern infolge verminderter Hormonbildung eher schwächer mit basophilen Stoffen anfärbbar. Dafür kontrastieren die Acidophilen stark mit dem im ganzen eher „chromophoben“ Bild, welches nur durch die kleinen, geschwänzten, auch zipflig-dreieckigen, hyperchromatischen, degenerativ veränderten Kernformen der basophilen Kollapsformen unterbrochen wird. Die Relation der granulierten zu den ungranulierten Zellen des hypophysären Normalbildes hat eine starke Verschiebung zugunsten der ungranulierten Zellen erlitten.

Diese Befunde zeigen, daß es durchaus die *basophilen* Zellen sind, welche auf Cortisongaben reagieren, und zwar in einer Weise, die den von ZÄHLER erhobenen Befunden nach Androgendosierung in nichts nachsteht und überaus ähnlich ist. Da das Cortison jedoch keine androgene oder oestrogene Wirkungskomponente hat (s. o.), möchten wir bei der physiologischerweise direkten Beziehung der Nebennierenrinde und ihrer Hormone zur Hypophyse *in den basophilen Zellen den morphologischen Ort dieser Beziehung sehen*, d. h. wir möchten die Meinung vertreten, daß es die basophilen Zellen sind, welche das adrenocorticotrope Hormon absondern.

Die geschilderten Befunde lassen sich allerdings nur erheben, wenn man durch zeitliche Abstufung der Untersuchung den Ablauf der Veränderungen an der Hypophyse sichtbar zu machen sich bemüht. Lediglich durch Momentbilder nach einer willkürlich gewählten Zeitspanne und Hormondosis ist es kaum möglich, eine Anschauung über den cellulären Reaktionsverlauf zu gewinnen. Vielmehr führen die Momentbilder weit eher zu Trugschlüssen.

Die Übereinstimmung mit den Befunden nach Androgengaben machen es sehr wahrscheinlich, daß das gonadotrope Hormon, wie es heute auch allgemein angenommen wird, ebenfalls in den basophilen Hypophysenzellen gebildet wird.

Die auch von anderen Beobachtern nach hohen Cortisondosen gesehenen vacuoligen, großzellig-angeschwollenen Zellformen in der Peripherie der Hypophyse deuten wir *nicht* als den Thyreoidektomiezellen entsprechende Elemente, wie es HALMI und BARKER tun, sondern wir glauben, daß sie basophile Zellen darstellen, die infolge des hohen Cortisonspiegels im Blut einerseits nicht mehr rechtzeitig dem Kollaps-cyclus zugeführt wurden, sondern funktionstüchtige, zur Sekretbildung befähigte Zellen darstellen, andererseits aber ihr Sekret nicht mehr in ordnungsgemäßer Weise bilden und entleeren konnten. Die PAS-Reaktion verlief auch bei uns an diesen Zellen negativ, so daß sie dem gonadotropen Kreis damit entfallen. Es kann deswegen jedoch nicht ohne weiteres behauptet werden, daß sie Thyreoidektomiezellen gleichkämen. Die Schilddrüsen der von uns behandelten Tiere zeigten in Stichproben keine Zeichen einer erhöhten hypophysären Stimulation.

Wir vermögen auf Grund unserer Untersuchungen keine Aussage zur Frage der Thyreotropinbildung in den basophilen Zellen zu machen. Es erscheint uns nach den histochemischen Untersuchungen einerseits durchaus nicht abwegig, den Ort der gonado- und thyreotropen Hormonbildung in den basophilen Zellen zu suchen, andererseits berechtigt diese Feststellung wohl nicht dazu, diese Zellen gewissermaßen für die gonado- und thyreotrope Sekretbildung zu „beschlagnahmen“. Die beiden letzteren Hormone sind Glykoproteine, das ACTH ist es nach EVANS und LI *nicht*. Es besteht daher kein Grund, die Tatsache, daß es als Glykoprotein nicht sichtbar darzustellen ist, dafür heranzuziehen, daß es nicht in den Basophilen gebildet werden könne. Die basophile Granulierung beruht in erster Linie auf der Anwesenheit von Ribonucleinsäuren. In welcher Form das ACTH im Hypophysenvorderlappen vorkommt, hat vorerst noch als nicht geklärt zu gelten.

Auf der anderen Seite sind die Tatsachen, die das ACTH an die basophilen Zellen zu binden scheinen, in der pathologischen Anatomie und Physiologie geradezu erdrückend.

Viele Beweise unterstützen die Vermutung, daß die Menge des im Blute kreisenden Nebennierenrindenhormones den höheren Regulator der ACTH-Sekretion der Hypophyse darstellt.

So wurde von TEPPERMAN und Mitarbeitern 1943 gezeigt, daß das Gewicht der Nebenniere und ihr Ascorbinsäuregehalt (SAYERS und Mitarbeiter 1946) unter der spezifischen Kontrolle des ACTH stehen. Langdauernde Gaben von Nebennierenrindenextrakt verursachen ein Absinken der ACTH-Produktion und Atrophie der Nebennierenrinde (INGLE und Mitarbeiter). Die Hypertrophie der Nebennierenrinde, die nach länger dauernder körperlicher Belastung auftritt, bleibt aus, wenn vorher Nebennierenrindenextrakt gegeben wurde (INGLE 1938). Demnach ist als gesichert zu betrachten, daß das Cortison einen inhibitorischen Effekt auf die ACTH-Bildung und -Ausschüttung im Hypophysenvorderlappen ausübt.

Eine Studie von GEMZELL, VAN DYKE, TOBIAS und EVANS zeigt, daß die Abwesenheit der Nebennierenrinde und des adrenalen Steroids in der zirkulierenden Blutmasse ein Stimulans zur Bildung und Ausschüttung des ACTH ist.

Die Vorstellung, daß die Entfernung der Erfolgsdrüse ein Stimulans für die „trophe“ Hormonbildung der Hypophyse sei, basiert auf Experimenten von MATSUYAMA (1921, Kastration), VAN DYKE und Mitarbeiter (Thyreoidektomie), HOUSAY (1944, Adrenalektomie), ferner WESTMAN und Mitarbeiter (1944). Während nach der Kastration der Gehalt der Hypophyse an „trophem“ Hormon ansteigt, fällt unmittelbar nach der *Adrenalektomie* der Gehalt der Hypophyse an ACTH ab! Die Entfernung der Nebenniere beeinflusst nicht gerade in besonderer Weise die Verbrauchsrate des ACTH im Körper. Die Menge des von der Nebenniere verbrauchten ACTH ist nach GEMZELL und Mitarbeitern wahrscheinlich nur ein kleiner Teil des im Körper vorhandenen Gesamt-ACTH. RICHARDS und Mitarbeiter haben gezeigt, daß bei eviscerierten Ratten die Verbrauchsrate des ACTH die gleiche ist wie bei normalen Ratten. Drei Wochen nach Adrenalektomie ist ein Zustand erreicht, in dem der Gehalt der Hypophyse an ACTH das $1\frac{1}{2}$ -fache des Normalen beträgt, während die im Blute kreisende ACTH-Menge auf das 30fache gestiegen ist. Das bedeutet, daß sehr viel ACTH in der Hypophyse gebildet wird, praktisch die 30fache Menge des Normalen, *und auch ebensoviel sofort ausgeschüttet wird!* Dies dürfte unseres Erachtens die Erklärung für die Beobachtungen FINERTYS und BRISNOS sein, nach welchen 15 Tage nach unilateraler Adrenalektomie eine prozentuale Acidophilie in der Hypophyse zu bemerken sei. Dieser Befund läßt nicht unbedingt die Deutung zu, daß die kompensatorische Hypertrophie der kontralateralen Nebennierenrinde ein Produkt der Wirkung dieser festgestellten prozentualen Acidophilie sei, sondern kann ebenso als Ausdruck übersteigerter basophiler Hormonproduktion mit starkem Überwiegen degranulierter Entspeicherungsformen — die den Chromophoben ähneln — gewertet werden.

Zu ähnlichen Schlußfolgerungen kommen BROKAW und Mitarbeiter, welche 50 Tage nach unilateraler Adrenalektomie immer noch von einer „relativen“ Eosinophilie sprechen, da die Basophilen sich offenbar in *hormonaler Produktion erschöpften und wenig granuliert* Speicherformen aufwiesen.

Umgekehrt finden unsere Ergebnisse nach Cortisongaben eine Bestätigung in neueren amerikanischen Befunden von GOLDEN und BONDY, welche mitteilen, daß nach therapeutischer Anwendung von ACTH beim Menschen ohne Nebennierenerkrankungen die Hypophysen nach kurzer Behandlung anfänglich ein Ansteigen der Basophilenzahl aufwiesen. Eine Erklärung hierfür finden wir in der initialen Speicherungsphase nach ACTH- und Cortisongaben, die allerdings nicht lange anhält und dann einer Reduzierung der reifen Basophilen Platz macht (s. auch Befunde bei Nebennierenrindengeschwülsten mit endokriner Aktivität).

Weitere Befunde, die dringend einer theoretischen Einordnung in die Konzeption der ACTH-Produktion durch die Basophilen bedürfen, sind die von FINERTY, HESS und BINHAMMER, welche nach kurz- und langfristigen Belastungsversuchen an Ratten deren Hypophysen untersuchten. Ihre Ergebnisse:

Nach Kaltwasserversuchen an Ratten (5 sec langes Eintauchen) wurden die Tiere nach 1, 3, 4 und 24 Std getötet. Diese kurzfristig belasteten Tiere zeigten keine wesentlichen cellulären Verschiebungen am hypophysären Zellapparat. Als

langfristiger „Stressversuch“ diene die einseitige Adrenalektomie, die nach 15 Tagen die bereits oben geschilderte Hypertrophie der kollateralen Nebennierenrinde und eine prozentuale Acidophilie der Hypophyse nach sich zog.

Bei dieser Versuchsanordnung wäre es notwendig, durch zeitlich verschiedene Parallelversuche die Hypophysenveränderungen in ihrer *Entwicklung* darzustellen. Unter den gegebenen Voraussetzungen kann man nur annehmen, daß die Hypophyse nach einseitiger Adrenalektomie konstant enorme Mengen von ACTH zu produzieren *und* auszuschütten hat, ein Zustand, der es ihr nicht erlaubt, basophile Granula in wesentlichem Maße zu speichern. Der letztere von den Untersuchern vorgenommene Eingriff ist im übrigen sehr massiv und ungemein stark ACTH-fordernd.

Andere, chronisch-larvierte Versuche ergeben ein ganz anderes Bild: D'ANGELO, GORDON und CHARIPPER stellten bei chronisch hungernden Guinea-Enten ein deutliches Ansteigen der Basophilenzahl in der Hypophyse sowie Nebennierenrindenhypertrophie fest. Die erhebliche Divergenz dieser beiden Versuchsreihen zeigt deutlicher als alles andere die Rolle des *Zeitraumes*, neben der Intensität des sog. Stress. Beide Faktoren müssen berücksichtigt werden, um die hypophysären Veränderungen richtig werten zu können. Es erhellt ferner, wie wenig es möglich ist, aus einmaliger, zu einem willkürlich gewählten Zeitpunkt vorgenommener Hypophysenuntersuchung verbindliche Schlüsse zu ziehen.

Sehr viel schwieriger zu deuten ist die seit langem bekannte Tatsache, daß bei völligem Fehlen beider Nebennieren, bei der ADDISONschen Erkrankung, eine echte Schrumpfung der basophilen Zellen eintritt. Dieser Befund ist mehrfach, unter anderen von KRAUS, CROOKE und RUSSELL erhoben worden. Er fand eigentlich nie eine richtige Deutung und die theoretischen Einordnungsversuche mußten resignieren, da diese Befunde geeignet zu sein schienen, die Vorstellung von der corticotropen Bedeutung der Basophilen zu erschüttern. Die Hypophysen zeigen nach KRAUS, CROOKE und RUSSELL beim Morbus Addison eine erhebliche Acidophilie. Leider sind keine Untersuchungen über den ACTH-Spiegel des Blutes beim Morbus Addison bekannt, es wäre überaus wichtig zu wissen, ob er ebenso wie nach *frischer* einseitiger Adrenalektomie (GEMZELL und Mitarbeiter) *erhöht* ist. Wir halten dies jedoch für nicht sehr wahrscheinlich, da wir die Meinung vertreten möchten, daß bei chronischem Fehlen der Nebennierenrinden ein allmählicher Stillstand der ACTH-Produktion erfolgt, und zwar deshalb, weil auch die Hypophysenzelle des „Echos“ der Erfolgswelle offenbar bedarf, um lebens- und funktionsfähig zu bleiben. Dies ist an zahlreichen Korrelationen zu bestätigen. Zum Beispiel führt die kongenitale Aplasie der

Gonaden nicht zu einer ständig erhöhten Gonadotropinsekretion durch die basophilen Zellen, sondern im Gegenteil zum völligen Stillstand der Gonadotropinsekretion in denselben und einer *ausgesprochenen Acidophilie der Hypophyse*. Solche Fälle wurden von RANDERATH und OLIVET beschrieben. Mit anderen Worten: die *frustrane* Produktion eines stimulierenden Hypophysenhormons wird nicht beliebig lange Zeit aufrechterhalten. Nach einer gewissen Zeit beendet der Organismus seine Versuche, durch überhöhte Produktion des glandotropen Hormons die „Erfolgsdrüse“ zu höherer inkretorischer Tätigkeit zu veranlassen.

Einen Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung finden wir auch in den Verhältnissen nach Kastration. Im Anfangsstadium, d. h. nach den ersten Monaten nach totaler Kastration, zeigt die Hypophyse eine Basophilie (ROMEIS, MEESSEN, LEHMANN, GATZ, BROLIN und THEANDER). Nach Monaten bzw. Jahren — genauere Daten sind hierfür nicht anzugeben — wandelt sich jedoch das Bild und es gewinnen die Acidophilen die Oberhand, während die basophilen Zellen an Zahl stark zurückgehen. RÖSSLE, der über 60 Kastratenhypophysen untersuchte, fand eine fast regelmäßige *Acidophilie*.

Die andererseits im Alter, besonders bei Frauen nach dem Klimakterium zu beobachtende steigende Zahl der Basophilen (ZONDEK) bilden keinen Gegenbeweis, sondern eher eine Stütze für unsere Auffassung. Denn die Basophilie der Altershypophyse ist bedingt durch die notwendig höhere Gonadotropinproduktion, da die Gonaden weniger aktiv sind und einer stärkeren Stimulation bedürfen, um überhaupt noch wenigstens die für die Aufrechterhaltung der sekundären Geschlechtsmerkmale notwendigen Oestrogene bzw. Androgene zu bilden. Dies geht, wie bekannt, besonders bei Frauen im allgemeinen mit einem mehr oder weniger ausgeprägten hormonalen *Defizit* vor sich, so daß eine geringgradige „Vermännlichung“ zustande kommt. Gleichzeitig verbreitern sich, da nicht nur erhöht Gonadotropin von den vermehrten Basophilen ausgeschüttet wird, sondern auch vermehrtes *Corticotropin*, die Nebennierenrinden, was zu einer durch Überangebot von Gluc- und Mineralocorticoiden bedingten Neigung zur Fettsucht führt (Stammfettsucht vom Cushing-Typ). Es ist für unsere Auffassung der gonado- und corticotropen Produktion in den Basophilen überaus wesentlich, dieses nicht zufällige Zusammentreffen hormonaler Verschiebungen nach der Menopause zu betonen. Infolge des erhöhten Ausstoßes an Mineralocorticoiden durch die stärker stimulierten Nebennierenrinden tritt bei den bezeichneten weiblichen Typen häufig die typische postmenopausische Osteoporose, bisweilen verbunden mit frontaler Hyperostose und „MORGAGNISCHEM Syndrom“ auf.

Im Unterschied zur totalen Kastration stellen wir somit bei lediglich *verminderter* Funktion der Gonaden eine *Basophilie* der Hypophyse fest. Das bestätigt unsere vordem vertretene Meinung, daß die Hypophysenzellen *nur bei völligem Fehlen* der Erfolgsdrüse die frustrane Bildung des stimulierenden Hormons einstellen, im Gegensatz dazu jedoch bei nur geschwächter, aber noch erhaltener Funktion der Substanzdrüse ihre glandotrope Hormonbildung *stark zu erhöhen vermögen*. Einen gleichen Zusammenhang postulieren wir für den chronischen Ausfall beider Nebennieren.

Aus der Beobachtung, daß extreme Versuchsbedingungen eine scheinbare Umkehrung der cellulären Struktur der Hypophyse hervorrufen können, schlossen einige Untersucher, daß zwischen den acido- und basophilen Zellen eine Art antagonistischen Gleichgewichtes herrsche — die französische Schule nannte es das „Balancement“ —, nach welchem das endokrine Überwiegen der einen Hormongruppe im Organismus die reaktive Vermehrung des der anderen entsprechenden Zellapparates hervorrufe. Diese Vorstellung hat etwas Zwingendes an sich, vor allem deswegen, weil es schließlich nur 3, vielleicht auch nur 2 hauptsächlich in Frage kommende Typen der Hypophysenzellen gibt, deren Verantwortlichkeit für 8—9 verschiedene Erfolgsdrüsen in spezifischer Weise man sich nur schwer vorstellen kann. Vor allem ist dabei erstaunlich, daß die Störung an *einer* Erfolgsdrüse, sofern sie beispielsweise an die basophilen Hypophysenzellen regulativ gekoppelt ist, nicht dauernde *Nebenstörungen* an den *gleichfalls* an die basophilen Zellen gekoppelten *anderen* Erfolgsdrüsen nach sich zieht. In gewisser Weise ist das sicherlich stets der Fall, wenn es für uns auch klinisch nicht immer deutlich wird, sich auch histologisch unserer Erkenntnis entzieht. Beim Basophilismus ist es allerdings bekannt, daß die endokrine Störung am Nebennierenrinden- bzw. basophil-hypophysären Zellapparat grundsätzlich Störungen der Genitalfunktion (Amenorrhoe, Impotenz), ferner auch Atrophie des lymphatischen Systems (Thymusdrüse) und Calcifikationsstörungen (Osteoporose) nach sich zieht.

Bei Störungen im thyreotropen Sektor sind ähnliche Nebenerscheinungen noch wenig bekannt.

Grundsätzlich aber ist zu sagen, daß die irritativen Nebenwirkungen auf die Sektoren anderer Drüsenkorrelationen *relativ geringe* sind.

Dies möchten wir daher als den *wesentlichsten* Faktor der Hypophysenfunktion und -aufgabe bezeichnen: daß sie die Funktion eines *Schwankungsstabilisators* im endokrinen System besitzt.

In diesem Sinne sind die Vorstellungen der französischen Schule sicherlich zutreffend („Balancement“). Die hormonale Kontrolle unserer Lebensfunktionen hat *nivellierende, ausgleichende* Bedeutung. Eine aus-

schließlich nervale Steuerung der Lebensfunktionen über das vegetative Nervensystem allein wäre auch denkbar und ist auch tatsächlich möglich, wie die beträchtliche Lebensfähigkeit hypophysektomierter Tiere zeigt. Jedoch pflegen nervale Reaktionen rascher, unausgeglichener, hektischer zu sein als die hormonale Wirkungsweise. Diese ist auch die phylogenetisch ältere, d. h. daß höhere Lebewesen in zunehmendem Maße das nervale System bevorzugt entwickelt haben. Das hängt wohl damit zusammen, daß sich dem nervenreichen Tier ungleich mehr Lebensvorteile boten als dem lediglich hormonal gesteuerten Lebewesen, da ein schnelleres Reaktionsvermögen ihm den Existenzkampf erleichterte. Der Entwicklung des Nervensystems verdanken daher höhere Lebewesen in erster Linie ihre höhere Stellung in der Stammesgeschichte.

V.

Ergebnisse.

Nach kurzer Einwirkungszeit kleiner Dosen (s. Tabelle 1) von Nebennierenrindenhormon (Cortison) tritt an der Rattenhypophyse eine gewisse Basophilie des Organs auf, sowie stärkere Vascularisation desselben. Der Befund wird als mäßig starke Retention des ACTH in Gestalt der basophilen Granula gedeutet. Nach höheren Dosen bzw. längerer Einwirkungszeit, erfolgte eine vermehrte Degranulation der basophilen Zellen. Es traten ferner stark vacuolisierte, große Zellformen auf, die im Gegensatz zu HALMI und BARKER, PURVES und GRIESBACH *nicht* als Thyreoidektomiezellen, sondern als gereifte, aber an ihrer Ausschüttung durch den experimentell erzeugten hohen Blutcortisonspiegel gehemmte corticotrope Zellen gedeutet werden. Die PAS-Reaktion verlief an diesen Zellen negativ. Nach sehr hohen Dosen und zeitlich langer Einwirkungsdauer verschwinden diese großleibig-plasmareichen Zellen wieder und treten auch nicht wieder auf. Das Organ hat sich dann auf die experimentellen Verhältnisse umgestellt. Die Basophilie der Hypophyse schwindet, es werden mehr Zellen in den sog. Kollaps-cyclus gedrängt, d. h. die Reifung der corticotropinbildenden Basophilen wird abrupt unterbrochen, die Zellen und ihre Kerne werden hyperchromatisch, eine Ausschüttung des ACTH kommt nicht mehr ordnungsgemäß zustande, sondern die Zellen werden vermehrt und vorzeitig dem Untergang zugeführt. Die Kerne weisen starke pyknotische Degenerationszeichen auf, die Zellen lagern sich an den Säumen der Capillaren an und kollabieren. Die Nachreifung junger Basophiler wird jedoch auch durch sehr hohe Dosen nie ganz unterdrückt. Die degenerativen Formen finden sich hauptsächlich am Rande des Vorderlappens, die Nachreifung erfolgt mehr im Zentrum des Organs. Kräftig basophil

Tabelle 1. *Übersicht der Versuche.*

Versuchsgruppen I—V. Kleine bis mittlere Cortisondosen. Der Cortisonester (Präparat der Fa. Schering A.G.) wurde stets in ölgiger Lösung intramuskulär appliziert. Jede der laufenden Nummern verkörpert eine Gruppe von 5 Ratten.

Tötung am 1. Tag nach der Injektion: Tötung am 2. Tag nach der Injektion:

Lfd. Nr. 5096 = 0,5 mg
5092 = 1,0 mg
5088 = 2,0 mg
5084 = 4,0 mg
5080 = 8,0 mg

Lfd. Nr. 5097 = 0,5 mg
5093 = 1,0 mg
5089 = 2,0 mg
5085 = 4,0 mg
5081 = 8,0 mg

Tötung am 4. Tag nach der Injektion:

Lfd. Nr. 5098 = 0,5 mg
5094 = 1,0 mg
5090 = 2,0 mg
5086 = 4,0 mg
5082 = 8,0 mg

Lfd. Nr. 5055 = 0,5 mg
5051 = 1,0 mg
5047 = 2,0 mg
5043 = 4,0 mg
5039 = 8,0 mg

Tötung am 8. Tag nach der Injektion:

Lfd. Nr. 5054 = 0,5 mg
5050 = 1,0 mg
5046 = 2,0 mg
5042 = 4,0 mg
5038 = 8,0 mg

Lfd. Nr. 5099 = 0,5 mg
5095 = 1,0 mg
5091 = 2,0 mg
5087 = 4,0 mg
5083 = 8,0 mg

Versuchsgruppen VI—VIII. Große Cortisondosen!

- A. 2 Ratten, je 20 mg — Tötung am 3. Tag post injectionem.
- B. 2 Ratten, je 40 mg — Tötung am 6. Tag post injectionem.
- C. 3 Ratten, je 80 mg — Tötung am 9. Tag post injectionem.
- D. 3 Ratten, je 100 mg — Tötung am 12. Tag post injectionem.
- E. 5 ungespritzte Kontrolltiere.
- F. 5 ungespritzte Kontrolltiere.
- G. 3 Ratten 2mal je 50 mg (Abstand 7 Tage) Tötung am 14. Tag.
- H. Versuch aus technischen Gründen mißglückt.
- I. 3 Ratten 3mal je 50 mg (Abstand 7 Tage) Tötung am 21. Tag.
- K. 4 Ratten 3mal je 50 mg (Abstand 7 Tage) Tötung am 28. Tag.
- L. 5 Ratten 3mal je 50 mg (Abstand 7 Tage) Tötung am 56. Tag.

granulierte Formen finden sich hauptsächlich am Rande des Vorderlappens normaler Tiere, nach hohen Cortisondosen hingegen werden sie kaum mehr gefunden, es bietet sich das Bild des Überwiegens der sog. „Chromophoben“. Die Acidophilen erscheinen kräftig, durch den Schwund der Basophilen *relativ* vermehrt. Nach Absetzen der Cortisongaben erholt sich der Hypophysenvorderlappen und die erneute Heranreifung granulierter Basophiler erfolgt vorwiegend vom Zentrum aus.

Zusammenfassung.

Histologische Untersuchungen an 185 Rattenhypophysen nach experimentellen Cortisongaben in verschieden hoher, abgestufter Dosierung ließen bei ebenfalls abgestufter, zeitlicher Einwirkungszeit dieses Nebennierenrindenhormons bestimmte, gesetzmäßige Zellveränderungen er-

kennen, die den *Ablauf* der hypophysären Reaktion widerspiegeln. Der Ablauf dieser Reaktion ließ wesentlich eindeutigeren Schlußfolgerungen zu als die im allgemeinen nach Cortisongaben erhobenen Hypophysenbefunde zu willkürlich gewählten *Zeitpunkten*.

Die von uns erhobenen Befunde ähneln in bemerkenswerter Weise den von ZÄHLER gemachten Beobachtungen an Rattenhypophysen nach hohen *Androgengaben*, bis auf die Veränderungen an den Acidophilen, die ZÄHLER beschreibt, die wir jedoch nach Cortison nicht feststellen konnten.

Es wird daher die Vermutung ausgesprochen, daß das gonadotrope und das corticotrope Hormon verwandte Hormongruppen darstellen, die *beide* in den basophilen Zellen gebildet werden. Für das gonadotrope Hormon ist diese Vermutung heute fast allgemein anerkannt, für das corticotrope Hormon jedoch wurden in letzter Zeit insbesondere von seiten der experimentell-histochemischen Forschung gewisse Zweifel laut, die die Bildung des Corticotropins eher in den acidophilen Zellen lokalisieren möchten. Wir glauben, daß zahlreiche experimentelle Untersuchungen an der Hypophyse deswegen zu Fehlschlüssen geführt haben, weil die Faktoren der *Dosis* und der *Zeit* vernachlässigt wurden, und weil es nicht möglich ist, über die Reaktion eines innersekretorischen Organs wie der Hypophyse Aussagen zu machen, wenn lediglich einmalige Augenblicksbefunde zu willkürlichen Zeitpunkten die Grundlage der morphologischen Beurteilung und Auswertung darstellen.

Die Berücksichtigung der Faktoren der *Dosis* und der *Zeit* dagegen erlaubt, selbst so vielfach widersprechende Befunde aus der pathologischen Anatomie der Hypophyse nach Cortinüberschuß (etwa bei Nebennierenrindengewächsen) oder der akuten und chronischen Belastung, des Morbus Addison usw. einer zwanglosen Erklärung zuzuführen.

Gewisse Schwierigkeiten bieten die Vergleichsversuche zwischen Ratten- und menschlichen Hypophysen, weil die Zellen der Rattenhypophyse wesentlich kurzlebiger, reaktionssschneller und morphologisch indifferent sind, so daß gewisse Speicherformen, wie wir sie beim Menschen an den Basophilen beobachten können (sog. Crooke-Zellen), nicht festzustellen sind. Die Rattenhypophyse ist offenbar nicht in der Lage, in wesentlichem Maße und längere Zeit hindurch ihre produzierten, stimulierenden Hormone zu speichern.

Die netzförmige Struktur der innersekretorischen Beziehungen der einzelnen Drüsen untereinander bringt es mit sich, daß die Kommunikationen und Reaktionen oftmals nicht einfach, linear, sondern „dreieckig“ bzw. cyclisch verlaufen, d. h., daß gerade der Umweg über eine Reaktion dritter Drüsenzellen die gestörte Beziehung zwischen 2 koordinierten Drüsen auffangen und kompensieren kann. Auch dies kann zu

erheblichen Irrtümern in der analysierenden Beurteilung morphologischer Befunde gerade an der Hypophyse führen. Einzelne Beispiele hierfür wurden von uns angeführt.

Daher ist die vorliegende, auf experimentelle Ergebnisse gestützte Untersuchung lediglich ein Versuch, die eigenen experimentellen Ergebnisse und die vielfach verstreuten pathologisch-anatomischen, histochemischen und anderweitig experimentellen Beobachtungen *am basophilen Zellapparat* der Hypophyse zu einer von Widersprüchen gereinigten synthetischen Konzeption von der Lokalisation der ACTH-Bildung zu vereinigen. Dies muß endlich gelingen, wenn die histomorphologische Forschung sich bemüht, statt einer Auswertung von Augenblicksbildern eine möglichst lückenlose Reihe von Zustandsbildern zu einer durch biologische und chemische Tests beweiskräftig unterstützten *Kette* eines morphologisch erkennbaren *Funktionsablaufs* zu verbinden. Nur auf diesem Wege dürfte es der Histologie, die ihrer Natur nach etwas Statisches ist, gelingen, mit der Dynamik der Pathophysiologie der Funktion — im vorliegenden Falle des endokrinen Systems — zu folgen und Schritt zu halten.

Literatur.

- ALBRIGHT, F.: Harvey Lect. **38**, 123 (1942). — ALBRIGHT, F., and A. P. FORBES: J. of Endocrin. **11**, 9 (1926). — ANSELMINO, K. J.: Endocrinology **19** (1937). — ANSELMINO, K. J., M. HEROLD u. F. HOFFMANN: Klin. Wschr. **1934 I**, 209; **1934 II**, 1724. — ANTROPOL, W.: Proc. Soc. Exper. Biol. u. Med. **73**, 262 (1948). — BAKER, E. L., u. D. S. INGLE: Endocrinology **43**, 422 (1948). — BAUDOT, A.: Thèse de Nancy 1922. — BENNETT, W. A.: Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. **28**, 658 (1953). — BERBLINGER, W.: Zbl. Path. **30**, 617 (1920). — Frankf. Z. Path. **35**, 497 (1927). — BIEDERMANN, H.: Virchows Arch. **264**, 217 (1927). — BIEDL, A.: Endocrinology **3**, 241 (1929). — Handbuch der Physiologie, Bd. 16, H. 1. 1930. — BRENNEMANN, H. I.: Endocrinology **28**, 946 (1941). — BROKAW, M.: Endocrinology **48**, 7 934. — BURGDORF, A. L.: Endocrinology **16**, 148 (1935). — CATCHPOLE, H. R.: Endocrinology, 218 (1949). — CHITI, E., u. L. ZINOLLI: Arch. „E. Maragliano“ Pat. **7**, 41 (1952). — COLLIN, R.: Ann. de Physiol. **10**, 953 (1934). — C. r. Soc. Biol. Paris **124**, 119 (1937). — CONN, I. W., and St. S. FAJANS: Amer. Rev. Physiol. **14**, 453 (1952). — COREY, A., and I. L. BRITTON: Amer. J. Physiol. **99**, 33 (1931). — CROOKE, A. C.: J. of Path. **41**, No 2, 339. — Medic. J. **29**, 179 (1954). — CROOKE, A. C., and W. R. BUTT: J. of Endocrin. **8**, 15 (1952). — CROOKE, A. C., and R. K. CALLOW: Quart. J. Med. **8**, 233 (1939). — CROOKE, A. C., H. EVANS and D. S. RUSSELL: Lancet **1934 II**, No 5, 240. — CROOKE, A. C., D. C. HARE and A. P. ROSS: Lancet **1935 II**, 118. — CUSHING, H.: Bull. Johns Hopkins Hosp. **50**, 137 (1932). — DYKE, D. C. VAN: Siehe P. TALALAY u. C. A. GEMZELL. — ECKER, A. D.: Endocrinology **23**, 609 (1938). — ENGLE, E. T.: Amer. J. Physiol. **88**, 101 (1929). — ERDHEIM, J.: Erg. Path. **21**, 482 (1926). — Beitr. path. Anat. **33**, 148 (1903). — EVANS, H. M., and M. E. SIMPSON: Amer. J. Physiol. **100**, 141 (1932). — FARKAS, K.: Zbl. Path. **74**, 389 (1940). — Virchows Arch. **305**, 609 (1940). — FELDING, K.: Zit. nach ROMEIS. — FINERTY, I. C., u. B. BRISENO-CASTREJON: Anat.

- Rec. **100**, 659 (1948). — FINERTY, I. C., M. HESS and R. BINHAMMER: Anat. Rec. **114**, 115 (1952). — FIROR, W. M., and H. B. SHUMAKER: Endocrinology **18**, 676 (1934). — FONTAINE, TH.: „Correlations hormonales“ Nancy: G. Thomas 1939. — FORBES, A. P.: Siehe F. ALBRIGHT. — FRANCK, S.: C. r. Soc. Biol. Paris **119** u. **125**. — GEMZELL, C. A., D. C. VAN DYKE, C. A. TIOBIAS and H. M. EVANS: Endocrinology **49**, 325. — GOLDEN, A., PH. K. BONDY and W. H. SHELDON: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **74**, 455 (1950). — GROLLMANN, K., and W. M. FIROR: Amer. J. Physiol. **1935**. — The Adrenals. London 1936. — Endocrinology **29**, 855 (1941). — HALMI, N. S.: Endocrinology **50**, 140 (1950); **47**, 289. — Anat. Rec. **109**, 300 (1951). — Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **77**, 518; **78**, 95 (1951). — HALMI, N. S., and S. B. BARKER: Endocrinology **51**, 127. — HARE, D.: Siehe CROOKE. — HEIDEN, R. A.: Diss. Rostock 1936. — HELMKE, K.: Virchows Arch. **304** (1939). — HEWER, H. R.: Proc. Roy. Soc. Lond. **97**, 41 (1927). — HIROYUKKI, CH. W.: Zit. nach LIPPROSS. — HOUSSAY, B. A.: C. r. Soc. Biol. Paris **102**, 864 (1929). — Rev. franç. Endocrin. **9**, 423 (1931). — Klin. Wschr. **1933****1**, 773. — INGLE, D. I.: Amer. J. Physiol. **116**, 622 (1936). — JORES, A.: Klin. Wschr. **1937**, 1777. — Klin. Wschr. **1938**, 689. — Z. exper. Med. **102**, 285 (1938). — JUNKMANN, K.: Ärztl. Wschr. **1954**, Nr 12, 289. — Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **220**, 358 (1953). — KAHLAU, G.: Frankg. Z. Path. **53**, 561 (1939). — KASCHÉ, F.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **6**, 191 (1926). — KIYONO, P. T.: Virchows Arch. **259**, 388 (1926). — KONEFF, A. A., D. C. VAN DYKE and H. M. EVANS: Endocrinology **51**, No 3, 249. — KRAUS, E. J.: Virchows Arch. **286**, 656 (1932); **290**, 658 (1933); **300**, 617 (1937). — Med. Klin. **1933**, 449. — Frankf. Z. Path. **50** (1937); **52**, 255 (1938). — KRAUS, E. J., u. O. TRAUBE: Virchows Arch. **268**, 315 (1928). — LAQUEUR, G. L.: Science (Lancaster, Pa.) **112**, 429 (1950). — Amer. J. Path. **27**, No 4, 707 (1951). — LI, CH. H., and H. M. EVANS: The Hormones Bd I, S. 631. New York: Acad. Press 1948. — LIPPROSS, H.: Endocrinology **18**, 581 (1936). — MATSUYAME, O.: Zit. nach GEMZELL. — MEESSEN, H.: Experimentelle Histo-pathologie. Stuttg.: Georg Thieme 1952. — MELLGREN, J.: Beitr. path. Anat. **106**, 482 (1942). — MELLGREN, J., u. N. GELLERSTEDT: Acta path. scand. (Københ.) Suppl. **38**, 63 (1938). — MEZZENA, C.: Endocrinologia **1**, 23 (1926). — MORRIS, D. M.: Endocrinology **43**, 422 (1948). — MÜLLER, M.: Endocrinology **18** (1937). — NICHOLSON, W. M.: Bull. Johns Hopkins Hosp. **58**, 405 (1936). — OBERDISSE, K., u. W. TÖNNIS: Erg. inn. Med., N.F. **4**, 975 (1953). — OSWALD, A.: Lehrbuch der inneren Sekretion. Bern: Huber 1949. — PAVLOVA, E. B.: Ber. Akad. Wiss. USSR. **1949**, 68, 201. — PAYNE, P. D.: Anat. Rec. **97**, 507 (1947). — PEARSE, A. G.: Lancet **1950****1**, 954. — J. of Path. **61**, 195 (1949). — POPA, FL. G.: Zit. nach ROMEIS, Acad. Romana Mem. Sect. Sect. St. III 1935. — PRIESTLEY, B. L., and H. G. KEPLER: Proc. Staff. Med. Mayo Clin. **49**, 287 (1947). — PURVES, H. D., and W. E. GRIESBACH: Endocrinology **49**, No 2, 240, No 3, 427, No 5, 652. — RANDERATH, E.: Virchows Arch. **254**, 798 (1925). — REESE, C., A. KONEFF and P. S. WAINMAN: Essays in Biology, S. 473. Univ. of Calif. Press 1943. — RIDDLE, O.: Siehe I. P. SCHOOLEY. — RÖSSLE, R.: Virchows Arch. **216** (1914). — RÖSSLE, R., u. H. ZÄHLER: Virchows Arch. **302** (1938). — ROMEIS, B.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, 3. Teil, Hypophyse. Berlin: Springer 1940. — ROSS, K. L.: Siehe CROOKE. — SATWORNITZKAJA, S. A.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **6**, 443 (1926); **8**, 384 (1927). — SAYERS, M. A.: Physiologic. Rev. **30**, 241 (1950). — SCHMIDT-BIRCHER, M.: Beitr. path. Anat. **114**, 144 (1954). — SCHOOLEY, I. P., and O. RIDDLE: Amer. J. Anat. **62**, 313 (1938). — SEVERINGHAUS, A. E.: Physiologic. Rev. **17**, 556 (1937). — SHUMAKER, H. B.: Siehe FIROR. — SIMPSON, M. E.: Siehe EVANS. — SMELSER, G. K.: Endocrinology **34**, 39 (1944). — SMITH, E., and C. McDOWELL: Anat. Rec. **46** (1930). — SPRAGUE, R. G.: Amer. J. Med. **8**, 233

(1939); 1951, 567. — STEIN, F.: Veröff. morph. Path. H. 59, S. 13, H. 3. Stuttgart: Gustav Fischer 1954. — STENDELL, W.: Arch. mikrosk. Anat. 82, 289 (1913). — STEWART, F. W.: Arch. de Morph. 7 (1922). — STUTINSKY, F.: Soc. de Biol. 1936, 122. — SUSMAN, W.: Endocrinology 19, 592 (1935). — TALALAY, P., M. M. DOBSON, C. M. EBERSOLE and CH. HUGGINS: Endocrinology 50, 574. — TEPPERMAN, W.: Zit. nach GEMZELL. — TRAUTMANN, A.: Arch. mikrosk. Anat. 74, 311 (1909). — TRAUBE, O.: Siehe E. J. KRAUS. — TSCHASSOWNIKOV, G. J.: Zit. nach S. A. SATWORNITZKAJA. — VOIGT, A.: Z. Zellforsch. 29, 502 (1939). — WALLRAFF, I.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. 45, 631 (1939). — WELLS, A., and W. M. KITCHELL: Endocrinology 50, No 1, 83. — WESTMAN, A.: Acta path. scand. (Københ.) 54, 191 (1944). — WETZSTEIN, R.: Roux' Arch. 140 (1940). — WINTER, C. A., R. H. SILBER and H. C. STOERK: Endocrinology 47, 60 (1950). — WOLFE, I. M.: Anat. Rec. 100, 726 (1948). — Amer. J. Anat. 85, 309 (1949). — ZAHL, P. A.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 33, 56 (1935). — ZÄHLER, H.: Virchows Arch. 317, 547 (1949) u. siehe RÖSSLE. — ZECKWER, A. u. Mitarb.: Amer. J. Med. Sci. 190, 145 (1935). — ZINOLLI, L.: Siehe E. CHITI. — ZONDEK, H.: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. Basel: Benno Schwabe 1953.

Dr. FRIEDRICH STEIN, Pathologisches Institut der Freien Universität Berlin,
Berlin-Charlottenburg 9, Spandauer Damm 130.