

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. E. UEHLINGER)
(Arbeit unter Leitung von Dr. R. SIEBENMANN)

Quantitative und qualitative Zellveränderungen im Hypophysenvorderlappen bei therapeutischem Hypercorticismus

Von

ANDRÉ MONTANDON

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 11. Juni 1957)

Es darf heute als gesichert gelten, daß die Nebennierenrinden-(NNR-)insuffizienz zu einer vermehrten Bildung und Sekretion des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) des Hypophysenvorderlappens (HVL) führt und daß umgekehrt die ACTH-Sekretion durch die vermehrte Bildung oder die therapeutische Zufuhr von Glucocorticoiden gebremst wird (SAYERS und SAYERS; TONUTTI; INGLE, HIGGINS und KENDALL; GEMZELL, VAN DYKE, TOBIAS und EVANS). Als morphologische Grundlage einer gesteigerten ACTH-Bildung findet sich im HVL außer einem Schwund voll granulierter chromophiler Zellen die Vermehrung einer Zellform, die schon 1914 von KRAUS als „Übergangszelle“ beschrieben wurde. Sie dürfte wohl mit den Crooke-Russel-Zellen, den entgranulierten Chromophilen von ROMEIS, den spärlich granulierten Basophilen von MELLGREN, den spärlich granulierten mucoiden Zellen von PEARSE und den Amphophilen von BURT-RUSSFIELD identisch sein. Die cellulären Veränderungen im HVL bei einer Drosselung der ACTH-Sekretion wie sie beim Hyperglucocorticismus, d. h. bei den verschiedenen Formen des Cushing-Syndroms angenommen werden muß, sind jedoch keineswegs völlig geklärt.

Jedes Cushing-Syndrom ist letzten Endes durch eine Überproduktion oder durch übermäßige Zufuhr von Glucocorticoiden bedingt. Während die Pathogenese des Syndroms beim Vorliegen eines *sekreterisch aktiven Rindentumors* oder bei der ACTH- oder Cortison-Therapie abgeklärt erscheint, kann es noch nicht als gesichert gelten, daß der *doppelseitigen Rindenhyperplasie* eine primäre Mehrbildung an ACTH zugrunde liegt. Eine Funktionsstörung innerhalb der NNR selbst, welche zur Hyperplasie führen würde, kann nicht ausgeschlossen werden. Die einzige regelmäßig nachweisbare Veränderung im HVL, die *Crookesche hyaline Umwandlung des Cytoplasmas der Basophilen* ist nicht Ursache sondern *Folge des Hypercorticismus* (KEPLER). Sie ist für den Hyperglucocorticismus weitgehend *spezifisch* und wird beim Gesunden oder bei an

andersartigen Krankheiten Verstorbenen nur außerordentlich selten gefunden (CROOKE, ECKER). Die funktionelle Bedeutung des basophilen Adenoms oder der diffusen Basophilenvermehrung im HVL (CUSHING) ist noch nicht geklärt. Über Unterschiede im Zellbild des HVL bei Cushing-scher Krankheit infolge NNR-Tumor und NNR-Hyperplasie liegen nur vereinzelte, sich widersprechende Beobachtungen vor (STEIN, O'NEAL und HEINBECKER). Es ist wohl beim spontanen Hyperglucocorticismus des Menschen immer noch mit zusätzlichen Störungen der übrigen HVL-Funktionen zu rechnen, welche das Zellbild beeinflussen mögen.

Es war deshalb von großer Bedeutung, daß seit der Einführung des Cortisons in die Therapie die *Auswirkung eines primären exogenen Hypercorticismus* unter fast experimentellen Bedingungen auf das Zellbild des HVL untersucht werden konnte. Da diese Form des Cushing-Syndroms der primär adrenalen, durch einen einseitigen Rindentumor bedingten Form entspricht, erscheint diese Untersuchung auch für die Abklärung der Pathogenese der übrigen Cushingformen von großer Bedeutung.

Im Jahre 1950 beobachteten GOLDEN, BONDY und SHELDON zum erstenmal die Entstehung Crookescher Zellen im HVL des Menschen nach ACTH-Zufuhr. Die Hyalinisierung der basophilen Zellen wurde von ihnen als morphologisches Äquivalent einer ACTH-Speicherung gedeutet. LAQUEUR (1950/51) findet nach ACTH- und Cortisonbehandlung Veränderungen an den Basophilen, welche den von CROOKE beschriebenen ähnlich sind. GILBERT-DREYFUS und ZARA berichten 1951 ebenfalls über das sekundäre Auftreten der Crookeschen Zellen mit Lupus erythematoses bei einer Frau, welche in den 2 letzten Lebensmonaten insgesamt 10 g Cortison erhalten hatte. Im HVL von Ratten haben GOLDEN und BONDY 1952 nach Cortisongabe eine Vermehrung der Basophilen sowie Crookesche Zellen festgestellt. LANDING und FERJOZI haben 1954 die Hypophysen von cortisonbehandelten Kindern mit akuten Leukämien untersucht. Die Basophilen waren in diesen Fällen vergrößert und „degranuliert“. Daneben fand sich eine fragliche Zunahme und eine stärkere Granulierung der Eosinophilen. KILBY, BENNETT und SPRAGUE (1957) bestätigen die früheren humanpathologischen Beobachtungen. Sie finden bei 77, teils mit Cortison, teils mit ACTH behandelten Patienten an den Basophilen „Degranulierung“ mit Verklumpung der Granula, Hyalinisierung und gelegentlich Vacuolisierung des Cytoplasmas.

Aus diesen Untersuchungen ergibt sich zunächst, daß die hyaline Umwandlung der Basophilen — die meisten Autoren betrachten sie als identisch mit der Crookeschen Hyalinisierung beim spontanen Cushing-syndrom — eine *Folge des Hypercorticismus* darstellt. Es fehlen jedoch in allen diesen Arbeiten genaue quantitative Untersuchungen über das Verhalten der verschiedenen Vorderlappenzelltypen.

Einzig O'NEAL und HEINBECKER haben derartige quantitative Studien bei cortisonbehandelten Patienten vorgenommen. Sie fanden außer der Crookeschen Umwandlung eine statistisch signifikante Vermehrung der Basophilen.

Es schien uns deshalb angezeigt, die Frage an einem möglichst *einheitlichen Untersuchungsgut* mit *quantitativer Differenzierung* der Zell-

typen und mit der neuen Trichrom-PAS-Färbung von PEARSE erneut aufzugreifen. Wir haben dazu unsere Untersuchung auf die Hypophyse von *Kindern* beschränkt. Dadurch konnte der Einfluß von zusätzlichen Regulationsstörungen vor allem der gonadotropen Funktion und der dadurch bedingten Geschlechts- und Altersvariationen in der Morphologie des HVL ausgeschlossen werden. Es wurden ferner lediglich mit Cortison oder Meticorten behandelte Kinder ohne primäre endokrine Erkrankung zur Untersuchung herangezogen.

Material und Methode¹

Unser Untersuchungsgut umfaßt die Hypophysen von

1. 5 plötzlich aus voller Gesundheit verstorbenen Kindern im Alter von 1 bis 13 Jahren.

2. 14 ausschließlich mit Cortison oder Meticorten behandelten Kindern im Alter von $1\frac{1}{12}$ bis $8\frac{7}{12}$ Jahren. Sie weisen folgende *Grundleiden* auf: 10mal Paraleukoblastenleukämie, 1mal aleukämische Leukosarkomatose, 1mal Panmyelopathie, 1mal Sympathicogonion und 1mal einen Morbus Still-Chauffard.

3. 3 Kinder im Alter von $4\frac{1}{2}$ bis 10 Jahren. Zwei erlgen den Folgen eines kongenitalen Herzfehlers, das Dritte einer fibroplastischen Perikarditis.

Hormonale Behandlung. Fall 1—7 erhielten *Cortison*, Fall 8—14 *Meticorten*. Bekanntlich hat das Meticorten eine viel geringere Wirkung auf den Elektrolytstoffwechsel als Cortison, während seine entzündungshemmende Glucocorticoidwirkung 3—4mal größer ist (BICKEL, MÜLLER).

Die bei unseren Fällen verwendeten Meticorten-Dosen sind auch entsprechend kleiner gewählt worden.

In der *Tabelle* sind neben der Behandlungsdauer und Gesamtdosis, ausgedrückt in Milligramm je Kilogramm Körpergewicht, die während der letzten kontinuierlichen Behandlungsperiode verabreichte Tagesdosis in Milligramm je Kilogramm angegeben, da es sich gezeigt hat, daß diese für das Maß der Hormonwirkung entscheidend war. Ferner ergibt sich aus der tabellarischen Zusammenstellung, daß in 9 Fällen die Behandlung bis zum Tode durchgeführt wurde, während sie 5mal 2—16 Tage vorher abgebrochen worden war. Diese Fälle waren für unsere Fragestellung besonders wichtig, da sich an ihnen nachprüfen ließ, in welchem Maße die cortisonbedingten Veränderungen im HVL endgültig oder reversibel sind.

Fall 1, 2, 9 und 11 hatten, abgesehen von der aufgeführten Behandlung, zu einem früheren Zeitpunkt über kürzere oder längere Zeit Cortison bzw. Meticorten erhalten. Dabei lag aber ein so großes therapiefreies Intervall vor, daß diese frühere Behandlung — wie uns die Auswertung zeigte — keine Wirkung mehr auf die Morphologie von HVL und NNR haben konnte.

Die Hypophysen wurden 3—22 Std nach dem Tod in *Formolsublimat*, nur vereinzelt in Formalinlösung *fixiert*, in Paraffin eingebettet und in horizontale Stufenschnitte von 3—5 μ Dicke geschnitten. Es wurden nur Fälle ausgewertet, in denen sich der Erhaltungszustand der Drüse als so gut erwies, daß Kerne und Cytoplasma ganz sicher beurteilt werden konnten.

Färbung. Perjodat-Leukofuchsin-Orange G nach PEARSE.

¹ Das Autopsiegut stammt durchwegs von Kindern, welche am *Kinderspital der Universität Zürich* gestorben sind. Ich möchte Herrn Prof. G. FANCONI für die hilfsbereite Überlassung der Krankengeschichten, ohne deren eingehendes Studium die vorliegende Untersuchung nicht möglich gewesen wäre, herzlich danken.

Diese Methode erlaubt eine sicherere Differenzierung der Vorderlappenzellen als die üblichen Trichrommethoden. Sie ergibt überdies weitgehend unabhängig von der Fixationsmethode reproduzierbare Bilder. Die PAS-Reaktion zeigt die Anwesenheit von Mucoproteinen und neutralen Mucopolysacchariden an und fällt an den Granulis der basophilen Zellen positiv aus. Es zeigt sich aber außerdem; daß 12—25% der „Chromophoben“ PAS-positive Granula enthalten. Alle diese mucoproteinhaltigen Zellen werden von PEARSE unter dem Begriff „mucoide Zellen“ zusammengefaßt. Dieser Autor unterscheidet neben dicht granulierten Formen (maximal mucoid cells) eine ganze Reihe *spärlich granulierter mucoider Zellen*. Diese umfaßt sowohl die Crooke-Russell-Zellen als auch die spärlich granulierten Basophilen von MELLGREN und die „Amphophilen“ von BURT-RUSFIELD (PEARSE, persönliche Mitteilung). Diese letztere Bezeichnung erklärt sich aus der Tatsache, daß je nach dem p_H des Färbemilieus die Granula dieser Zellen sich eosinophil oder basophil verhalten. Unter diesen gibt es besonders große Formen mit teils riesigen, chromatinarmen, oft gelappten Kernen und mächtigen, acidophilen Nucleolen, die sog. „hypertrophen Amphophilen“ (MELLGREN).

Tabelle 1

| Fallnummer, Alter, Geschlecht, Sektions- nummer | Diagnose | Behandlung | | | | Zahl der differenzierten Zellen | Prozentuale Verteilung der HVL-Zellen | |
|--|----------|--------------|---------------------------|---|--|---------------------------------|---------------------------------------|----|
| | | Dauer (Tage) | Gesamt-Dosis mg/kg | Tagesdosis der letzten Behandlungsperiode | Intervall zwischen Behandlung und Tod in Tagen | | Acidophile | |
| | | | | | | | | P* |
| Kontrollen | | | | | | | | |
| Durchschnittliche Normalwerte von 5 plötzlich verstorbenen Kindern (1—13jähr.) | — | — | — | — | durchschnittlich 3342 | 33,6 ± 1,6 | 5 | |

Cortisonfälle

| | | | | | | | | |
|-------------------------------------|-------------------------------|-----|-------|-------------------------------------|----|------|------|----|
| 1. 7 $\frac{1}{2}$ j. ♂ 71/55 | Paraleukoblasten- leukämie | 186 | 611,8 | 7,3 mg/kg tgl. während 49 Tagen | 0 | 4350 | 46,8 | 19 |
| 2. 8 $\frac{1}{2}$ j. ♀ 574/55 | Paraleukoblasten- leukämie | 175 | 749,0 | 10,7 mg/kg tgl. während 18 Tagen | 0 | 5889 | 42,9 | 11 |
| 3. 1 $\frac{10}{12}$ j. ♂ 938/51 | Paraleukoblasten- leukämie | 61 | 186,0 | 8,0 mg/kg tgl. während 6 Tagen | 0 | 4266 | 41,1 | 9 |
| 4. 3j. ♀ 540/52 | Paraleukoblasten- leukämie | 6 | 42,2 | 7,1 mg/kg tgl. während 6 Tagen | 0 | 5172 | 41,3 | 4 |
| 5. 4 $\frac{1}{2}$ j. ♀ 719/55 | Paraleukoblasten- leukämie | 91 | 247,5 | 2,5 mg/kg tgl. während 36 Tagen | 7 | 4118 | 43,8 | 13 |
| 6. 4j. ♂ 93/54 | Paraleukoblasten- leukämie | 107 | 287,0 | 5,3 mg/kg tgl. während 32 Tagen | 9 | 3693 | 32,4 | 8 |
| 7. 8 $\frac{1}{12}$ j. ♂ 488/53 | Paraleukoblasten- leukämie | 30 | 80,2 | 5,7 mg/kg tgl. während 14 Tagen | 16 | 3641 | 36,8 | 27 |

Mit Hilfe dieser Färbung und teilweise der Klassifikation von PEARSE folgend, haben wir 6 Zelltypen unterschieden:

1. Acidophile

Es handelt sich dabei um dicht granulierte, mit perijodatnegativen, Orange-G-positiven Granulis angefüllte Zellen. Sie zeigen scharfe Zellgrenzen und in dem reichlichen Cytoplasma mittelgroße runde oder rundovale, meist recht chromatinreiche Kerne.

Neben dieser vorherrschenden Form finden sich acidophile Zellen mit geschrumpfter Zellmembran, pyknotischen Kernen und teils homogenisiertem, deckfarbenem acidophilem Cytoplasma. Ihr prozentualer Anteil an den Acidophilen wurde unter „P“ angegeben. Schließlich fanden sich in allen untersuchten Gruppen einzelne spärlich granulierte

Tabelle 1

| Prozentuale Verteilung der HVL-Zellen | | | | | | | Histologischer Nebennierenrindenbefund | | | | |
|---------------------------------------|----|--|-------------------------|----------------------|--------------------------------------|---------------|--|---------------------|--------------|-------------|---------------------------|
| „Mucoide Zellen“ (PEARSE) | | | | | | | Breite | Trans- formation | Lipoidgehalt | | |
| Basophile | P* | Hyalinisierte Basophile „Croceo“ | Total der Basophilen | Übergangs- zellen | Hypertrophie Übergangs- zellen | Chromophobe | | | Glo. | Fas. | Ret. |
| <i>Kontrollen</i> | | | | | | | | | | | |
| 6,4 ± 1,4 | 8 | — | 6,4 ± 1,4 | 4,2 ± 0,5 | 0,7 ± 0,2 | 55,1 ± 1,5 | — | — | — | — | — |
| <i>Cortisonefälle</i> | | | | | | | | | | | |
| 7,1 | 44 | 4,6 | 11,7 | 1,9 | 0,2 | 39,4 | ver- schmälert ++ | regressiv ++ | + | 0 — + | + |
| 10,6 | 25 | 2,0 | 12,6 | 1,7 | 0,4 | 42,4 | ver- schmälert + — ++ | regressiv ++ | 0 — + | ++ — +++ | 0 — + |
| 6,8 | 18 | 2,5 | 9,3 | 2,1 | 0,1 | 47,4 | ver- schmälert + — ++ | regressiv ++ | + | ++ | — nicht ausgebildet |
| 7,3 | 6 | 3,5 | 10,8 | 5,0 | 0,3 | 42,6 | ver- schmälert ++ | regressiv ++ | ++ | ++ | 0 |
| 7,6 | 18 | 0,3 | 7,9 | 4,0 | 0,2 | 44,1 | ver- schmälert + | regressiv ++ | 0 | 0 — + | 0 — + |
| 7,7 | 22 | 0 | 7,7 | 9,2 | 1,5 | 49,2 | ver- schmälert + | regressiv + | ++ | 0 — + | + |
| 11,6 | 50 | 0,1 | 11,7 | 4,2 | 1,2 | 46,1 | ver- schmälert + | regressiv ++ | ++ | 0 — + | 0 — + |

Tabelle 1

| Fallnummer, Alter, Geschlecht, Sektions- nummer | Diagnose | Behandlung | | | | Zahl der differenzierten Zellen | Prozentuale Verteilung der HVL-Zellen | |
|---|---|--------------|--|--|--|---------------------------------|---------------------------------------|----|
| | | Dauer (Tage) | Gesamtdosis mg/kg | Tagesdosis der letzten Behandlungsperiode | Intervall zwischen Behandlung und Tod in Tagen | | Acidophile | P* |
| | | | | | | | | |
| Meticortenfälle | | | | | | | | |
| 8. 5 ¹ / ₂ j. ♀ 1818/55 | Panmyelopathie | 150 | 81,1 Meti. 300,0 Cort. (erste 54 Tage) | 0,6 mg/kg tgl. während 19 Tagen 2,7 mg/kg tgl. während den letzten 8 Tagen | 0 | 4111 | 53,3 | 9 |
| 9. 3 ¹ / ₂ j. ♀ 16/57 | Paraleukoblasten-leukämie | 169 | 108,4 | 1,9 mg/kg tgl. während 21 Tagen | 0 | 4239 | 48,2 | 9 |
| 10. 5 ² / ₂ j. ♂ 1329/56 | Paraleukoblasten-leukämie | 200 | 360,1 | 1,8 mg/kg tgl. während 42 Tagen 0,6 mg/kg tgl. während 49 Tagen 12,0 mg/kg tgl. während den letzten 5 Tagen | 0 | 4285 | 40,7 | 11 |
| 11. 7 ² / ₂ j. ♀ 1642/56 | Aleukämische Leukosarkomatose | 191 | 141,6 | 1,5 mg/kg tgl. während 29 Tagen | 0 | 4045 | 47,8 | 18 |
| 12. 6j. ♀ 1922/56 | Paraleukoblasten-leukämie | 19 | 53,0 | 1,1 mg/kg tgl. während 4 Tagen | 0 | 3363 | 45,7 | 9 |
| 13. 1 ⁴ / ₂ j. ♂ 768/56 | Morbus Still-Chauffard und Otitis media | 71 | 87,6 | 1,2 mg/kg tgl. während 69 Tagen | 2 | 3312 | 20,9 | 7 |
| 14. 3 ⁷ / ₂ j. ♂ 1650/56 | Sympathikogonionom | 16 | 30,2 | 2,2 mg/kg tgl. während 14 Tagen | 2 | 3735 | 38,1 | 14 |
| | Durchschnittswerte der 9 bis zum Tod mit Cortison oder Meticorten behandelten Kindern (1—4; 8—12) | | | | 0 | durchschnittlich 4413 | 45,3 ± 1,4 | 11 |
| Unbehandelte Kontrollfälle mit chronischer Belastung | | | | | | | | |
| 1. 4 ¹ / ₂ j. ♀ 148/57 | Vitium cordis congenitum | — | — | — | — | 4070 | 25,7 | 11 |
| 2. 9j. ♂ 1474/55 | Pericarditis fibroplastica | — | — | — | — | 3841 | 19,4 | 13 |
| 3. 10j. ♂ 1343/54 | Vitium cordis congenitum | — | — | — | — | 3992 | 13,0 | 10 |
| | Durchschnittswerte | — | — | — | — | durchschnittlich 3967 | 19,4 ± 3,7 | 11 |

P* = Prozentualer Anteil der Acidophilen und Basophilen mit Kernpyknosen.

Zellen mit teils beträchtlich vergrößerten, chromatinarmen Kernen. Diese wurden zu den gewöhnlichen Acidophilen gerechnet.

(Fortsetzung)

| Prozentuale Verteilung der HVL-Zellen | | | | | | | Histologischer Nebennierenrindenbefund | | | | |
|---------------------------------------|----|--|-------------------------|----------------------|--------------------------------------|---------------|--|----------------------|--------------|-------------|---------------------------|
| „Mucoide Zellen“ (PEARSE) | | | | | | | Breite | Trans- formation | Lipoidgehalt | | |
| Basophile | P* | Hyalinisierte Basophile „Crooke“ | Total der Basophilen | Übergangs- zellen | Hypertrophie Übergangs- zellen | Chromophobe | | | Glo. | Fas. | Ret. |
| | | | | | | | | | | | |
| Metocortenfälle | | | | | | | | | | | |
| 5,3 | 29 | 4,0 | 9,3 | 1,8 | 0,5 | 35,1 | ver- schmälert + | regressiv ++ | ++ | 0 -- + | + |
| 7,9 | 17 | 2,4 | 10,3 | 1,8 | 0,3 | 39,4 | ver- schmälert ++ | regressiv ++ | 0 -- + | ++ - +++ | ++ - +++ |
| 8,9 | 12 | 1,0 | 9,9 | 2,4 | 0,1 | 46,9 | ver- schmälert + | regressiv + -- ++ | + | + | 0 -- + |
| 7,6 | 29 | 0,4 | 8,0 | 3,0 | 0,7 | 40,5 | ver- schmälert 0 -- + | 0 | ++ | ++ | ++ |
| 14,0 | 21 | — | 14,0 | 3,4 | 1,0 | 35,9 | ver- schmälert 0 -- + | regressiv + | 0 -- + | 0 -- + | 0 -- + |
| 6,6 | 13 | 1,0 | 7,6 | 5,9 | 0,3 | 65,3 | ver- schmälert + -- ++ | regressiv ++ | ++ | 0 -- + | — nicht ausgebildet |
| 16,8 | 35 | 0,8 | 17,6 | 3,3 | 0,4 | 40,6 | ver- schmälert 0 -- + | regressiv 0 -- + | ++ | ++ | ++ |
| 8,4 ± 0,9 | 22 | 2,3 ± 0,5 | 10,7 ± 0,4 | 2,6 ± 0,4 | 0,4 ± 0,1 | 41,0 ± 1,4 | — | — | — | — | — |

Unbehandelte Kontrollfälle mit chronischer Belastung

| | | | | | | | | | | | |
|--------------|----|---|--------------|---------------|--------------|---------------|--------------------|-------------------|--------|--------|----|
| 6,3 | 38 | — | 6,3 | 14,9 | 1,7 | 51,4 | verbreitert + | progressiv + | 0 | + - ++ | ++ |
| 9,0 | 13 | — | 9,0 | 16,2 | 2,2 | 53,2 | verbreitert +++ | progressiv +++ | 0 | 0 -- + | 0 |
| 10,9 | 35 | — | 10,9 | 17,5 | 5,2 | 53,4 | verbreitert ++ | progressiv + | 0 -- + | + | + |
| 8,7 ± 1,4 | 28 | — | 8,7 ± 1,4 | 16,2 ± 0,8 | 3,0 ± 1,1 | 52,7 ± 0,6 | — | — | — | — | — |

2. Basophile = dicht granulierte „mucoide Zellen“ von PEARSE

Es sind Zellen von der Größe der Acidophilen oder etwas größer als diese. Sie sind scharf begrenzt und das Cytoplasma ist dicht mit recht

groben perjodat-positiven Granulis gefüllt. Kerne rundlich, meist exzentrisch gelagert mit ebenfalls recht dichtem Chromatingerüst. Diese Zellen entsprechen zweifellos den „Basophilen“ der klassischen Trichromfärbung und den „maximal mucoid cells“ von PEARSE. Vereinzelte Zellen sind größer, ihre Kerne deutlich hypertrophisch und chromatinärmer.

3. Übergangszellen = spärlich granulierte Zellen von PEARSE

Die Zellen sind meist größer als die normalen Basophilen, ihre Grenzen sind oft unregelmäßig oder sogar unscharf. Im reichlichen Cytoplasma sind stets sehr feine, oft spärliche perjodat-positive Granula nachweisbar. Daneben weist dieses aber oft auch die blaß-gelbbraunliche Granulierung der großen Chromophoben auf, und in einem Teil der Zellen lassen sich auch acidophile Granula darstellen. Kern etwas größer und chromatinärmer als derjenige der voll granulierten chromophilen Zellen, oft mit deutlichem Nucleolus. Wir grenzen diesen Zelltypus einerseits von den dicht granulierten „Basophilen“, andererseits von den großen Chromophoben (s. u.) ab. Die Abgrenzung gegen die dicht granulierten Formen bleibt naturgemäß eine Ermessensfrage und ist oft auch schwierig. Zusammen mit den übrigen morphologischen Kriterien, wie Zellgröße und Kernstruktur, ist aber die Zuordnung zu diesem Zelltypus meistens sicher zu treffen.

Die Durchsicht des Schrifttums, eigene Vergleichsuntersuchungen mit Doppel- und Trichromfärbungen, sowie persönliche Mitteilungen von PEARSE und BURT-RUSSFIELD haben uns überzeugt, daß wir mit dieser Zellgruppe folgende, unter den verschiedensten Bezeichnungen beschriebene Zelltypen erfassen: *Übergangszellen* von KRAUS (1914), *Crooke-Russelzellen* (1935), *entgranulierte Chromophile* von ROMEIS (1940) und *spärlich granulierte Basophile* von MELLGREN. Von den verschiedenen durch PEARSE beschriebenen Typen mucoider Zellen erfassen wir damit wohl einen Teil seines „intermediate type“ und die Crooke-Russelzellen.

BURT-RUSSFIELD bezeichnet diese Zellen als „*Amphophile*“, obschon sie mit der Pearseschen Färbemethode arbeitet. Sie überträgt dabei, wie uns scheint, nicht ganz zu recht, den erstmals von KRAUS (1914) geprägten und dann besonders von MELLGREN verwendeten Begriff, der ein färberisches Verhalten bei Doppelfärbung bezeichnet, auf die spärlich granulierten mucoiden Zellen von PEARSE. Dies läßt sich, wie uns scheint, auch damit nicht rechtfertigen, daß vereinzelte Zellen neben den perjodat-positiven Granulis auch einzelne acidophile Granula enthalten. KRAUS (1914) hat bei gewöhnlicher Hämatoxylin-Eosinfärbung Zellen gesehen, welche gleichzeitig acido- und basophile Granula enthalten, faßt dies aber als Artefakt auf, während PEARSE am Vorkommen solcher Zellen mit mucoiden und acidophilen Granula nicht zweifelt und sie als „polar

bigranulate cells“ bezeichnet. Wir haben diese Zelle nur sehr selten gefunden und können nicht sicher entscheiden, ob dabei Artefakte ausgeschlossen werden können.

Wir haben uns für die Bezeichnung „Übergangszellen“ entschlossen. Dies ist einmal *historisch* für den deutschen Sprachgebrauch berechtigt, da dieser Zelltypus tatsächlich von KRAUS 1914 unter diesem Namen erstmals beschrieben wurde. Zudem trifft der Begriff doch recht gut das, was PEARSE mit „intermediate type“ bezeichnet, und schließlich umfaßt die Gruppe Zellen, welche tatsächlich als Übergänge zwischen Basophilen und großen Chromophoben betrachtet werden können. Wir möchten den Begriff aber mehr in diesem *morphologischen* Sinne aufgefaßt wissen, als damit, wie KRAUS, einen Übergang zwischen Basophilen und Chromophoben zu postulieren.

Ob es auch Übergangsformen zwischen Acidophilen und Chromophoben gibt, können wir nicht entscheiden, es erscheint uns aber, wie übrigens auch schon KRAUS (1914), unwahrscheinlich. Eine besondere Vermehrung spärlich granulierter Acidophiler, wie wir sie vereinzelt angetroffen und dann stets zu den gewöhnlichen Acidophilen gerechnet haben, konnten wir in unserem Untersuchungsgut nie beobachten. Insbesondere fanden sie sich auch bei einer prozentualen Verminderung der normalen Acidophilen nicht sicher vermehrt. Die Tatsache, daß einzelne mucoide Übergangszellen auch acidophile Granula enthalten, können wir heute noch nicht erklären.

4. Hypertrophe Übergangszellen

Diese von MELLGREN erstmals als „hypertropher Amphophiler“ beschriebene Zelle ist an ihrem enorm vergrößerten, oft eingebuchteten oder gelappten, chromatinarmen Kern erkenntlich, der oft auch einen sehr großen Nucleolus enthält. An diesem Kern hängt nur noch vereinzelt und in Fetzen ein Cytoplasmasaum mit vereinzelt perjodat-positiven oder acidophilen Granula, meistens erscheint die Zelle nacktkernig.

5. Hyalinisierte Basophile (Crooke-Zellen)

Zum größten Teil sind diese Zellen nicht größer als die voll granulierten mucoiden Zellen, d. h. die Basophilen, ein kleinerer Teil ist deutlich vergrößert. Die Zellgrenze ist scharf. Im Cytoplasma erscheinen wechselnd ausgedehnte, homogene, stark lichtbrechende, grauweiße Massen, welche die meist mittelgroben, dichtliegenden perjodat-positiven Granula verdrängen. Oft bilden sie mehr oder weniger vollständige Ringe um den Kern, so daß an der Zellperipherie und um den Kern ein Saum granulierten Cytoplasmas übrig bleibt. Durch dieses färberische Verhalten läßt sich mit der

Pearse-Färbung auch eine geringfügige partielle Hyalinisierung besonders sicher erfassen. Das hyalinisierte Cytoplasma umschließt gelegentlich optisch leere Vacuolen.

6. Chromophobe

In dieser Gruppe wurden sowohl die kleinen „Stammzellen“ mit spärlich Cytoplasma und gelegentlich sogar nackten, recht chromatinreichen rundovalen Kernen, als auch die größeren Chromophoben (Hauptzellen) zusammengefaßt. Diese besitzen oft Größe, Form und Kernstruktur von chromophilen Zellen, enthalten jedoch weder perijodatische noch acidophile Granula.

Quantitative Differenzierung der HVL-Zellen. Die Auszählung erfolgte mit Hilfe eines 10fachen Oculars, in das eine quadratische Gesichtsfeldblende eingelegt wurde, in Kombination mit einem 100fachen Öl-Immersions-Objektiv.

In diesem quadratischen Gesichtsfeld wurden alle sichtbaren Zellen nach dem Prinzip der Blutzählkammermethode differenziert und ausgezählt. Das Präparat wurde in regelmäßigen Abständen — im Prinzip der Methode RASMUSSEN folgend — so verschoben, daß auf einem horizontalen Stufenschnitt die Gesichtsfelder *regelmäßig* über sämtliche Abschnitte verteilt waren. Es wurde stets in gleicher Weise in 5 gleichmäßig über den Schnitt verteilten sagittalen Reihen jedes 5. Gesichtsfeld ausgezählt. Die Differenzierung erfolgte auf mindestens 3, oft aber 4 oder 5 horizontalen Stufenschnitten, welche stets in der Nähe der horizontalen Äquatorialebene lagen. Die Gesamtzahl der differenzierten Zellen schwankt zwischen 3000 und 6000 für jede Hypophyse.

Für die beiden Kontrollwertgruppen und die bis zum Tode behandelten Fälle wurden der Mittelwert und die Standardabweichung errechnet.

Ergebnisse

I. Die Wirkung von Cortison und Meticorten

a) Fälle mit bis zum Tode dauernder Hormonbehandlung (1—4, 8—12). Es zeigt sich zunächst, daß Cortison- und Meticorten-Behandlung sich durchwegs *gleichartig* auf das Zellbild des HVL ausgewirkt haben. Es wurden deshalb von beiden Gruppen diejenigen Fälle, die bis zuletzt unter der Hormonwirkung gestanden hatten, zusammengefaßt und die mittlere Verschiebung der einzelnen Zellanteile gegenüber unseren Normalwerten auf ihre *Signifikanz* geprüft (*t*-Test).

Gegenüber den Normalwerten ergeben sich folgende, in allen Fällen gleichsinnige Verschiebungen:

1. Starke *Vermehrung der Acidophilen* ($t = 5,6; p < 0,001$);
2. Geringere *Vermehrung der Basophilen* ($t = 2,9; p < 0,02$);
3. *Verminderung der Übergangszellen* ($t = 2,6; p < 0,05$);
4. *Verminderung der Chromophoben* ($t = 6,7; p < 0,001$).

An gleichartigen qualitativen Veränderungen ergeben sich:

1. *Hyaline Umwandlung der Basophilen*;
2. Zunahme der *Kernpyknosen* bei den Acidophilen und Basophilen.

Die *hypertrophen Übergangszellen* sind im Mittel gegenüber der Norm nicht vermindert, bei einem Teil der Fälle ist aber auch diese Verminderung sicher signifikant.

Es ergibt sich aus unserer Zusammenstellung ohne weiteres, daß für das Ausmaß der Zellverschiebungen und der Zellveränderungen weniger die angewandte Gesamtdosis und die Dauer der Corticoidbehandlung, als die *in der letzten Behandlungsperiode zugeführte Hormonmenge* entscheidend war. Je größer diese war, desto intensiver sind die Veränderungen im HVL.

Die *Acidophilen-Vermehrung* ist in allen Fällen nachweisbar. Fall 4 zeigt schon nach einer 6tägigen Behandlung mit 7,1 mg/kg Cortison eine Vermehrung auf 41,3%. Die stärkste Vermehrung bis auf 53,3% weist Fall 8 auf, bei dem während insgesamt 150 Tagen zuerst 300 mg/kg Cortison, dann 81,1 mg/kg Meticorten verabreicht worden waren und der in den letzten 8 Tagen vor dem Tode täglich 2,7 mg/kg Meticorten erhalten hatte.

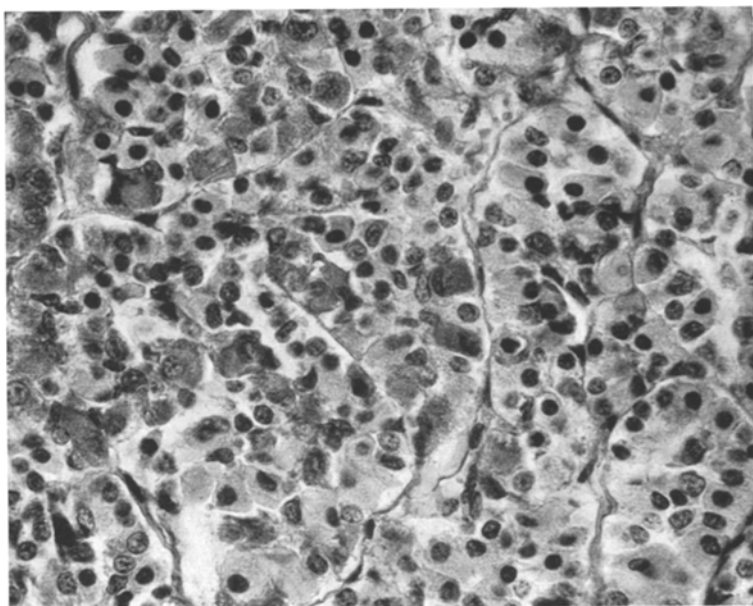
Sichere Veränderungen des Cytoplasmas gegenüber der Norm waren nicht nachweisbar, hingegen finden sich recht häufig Kernpyknosen. Eine sichere Beziehung zwischen Hormonbehandlung und Ausmaß dieser Veränderung ist nicht nachzuweisen (Abb. 1 a).

Die *Chromophoben* sind etwa im gleichen Maße vermindert, wie die Acidophilen zugenommen haben.

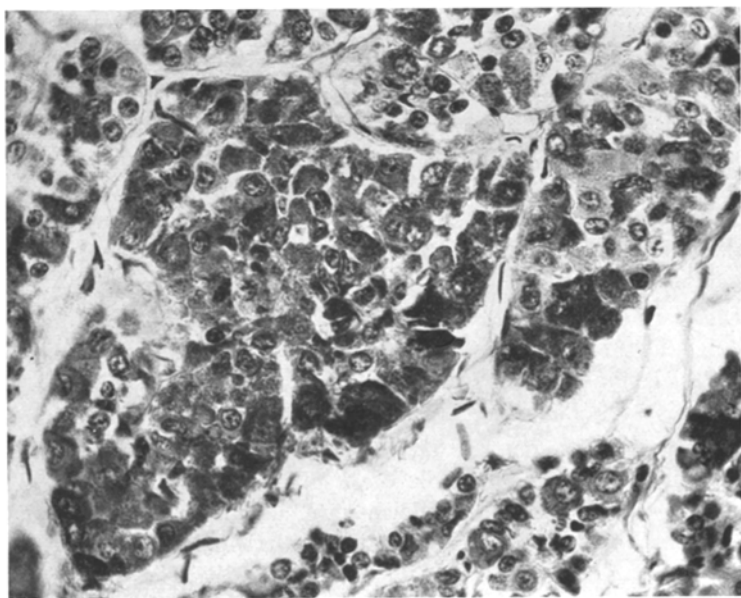
Die bedeutsamsten Veränderungen scheinen uns die verschiedenen Gruppen der *dicht und spärlich granulierten mucoiden Zellen*, d. h. die Basophilen und die Übergangszellen aufzuweisen. Bei ungefähr gleichbleibender Gesamtzahl ist es innerhalb dieser Gruppe zu einer signifikanten Verschiebung gekommen, indem die voll granulierten Basophilen zu- und die spärlich granulierten und hypertrophen Übergangszellen abgenommen haben.

Die Vermehrung der Basophilen ist zwar nicht so ausgeprägt wie diejenige der Acidophilen, im Mittel jedoch statistisch signifikant. Vereinzelt ist es zu einer *knotigen Hyperplasie* gekommen (Abb. 1 b). Eine eigentliche Adenombildung konnten wir jedoch nicht beobachten.

Mit Ausnahme von Fall 12, der die geringste Meticorten-Menge erhalten hatte, weisen alle Fälle die *hyaline Umwandlung* eines Teiles der *Basophilen* auf. Wie Vergleichsuntersuchungen mit Hypophysen von Patienten mit Cushingssyndrom ergeben haben, handelt es sich dabei um die genau gleichen Veränderungen wie diejenigen der *Crooke-Zellen*. Es finden sich dabei *alle Übergänge* vom noch normal großen Basophilen mit partiell hyalinisiertem Cytoplasma bis zur typischen Crooke-Zelle mit vergrößertem chromatinarmen Kern und nur spärlichen peripheren oder perinucleären Resten granulierten Cytoplasmas (Abb. 2).



a



b

Abb. 1a u. b. Veränderungen im HVL nach intensiver Cortisonbehandlung, a Teils kompakte Acidophilenvermehrung (rechte Bildhälfte) mit Verkleinerung und Verdichtung der Kerne bis zur Kern-Pyknose. Rechts außen Basophile. Fall 1, S. 71/55. b Knotige Hyperplasie der Basophilen. Links unten chromophile und chromophobe Zellen in bunter Mischung. Fall 4, S. 540/52. Pearse-Färbung. Vergr. 350fach

Die *Anzahl* hyalinisierter Basophiler zeigt wohl die regelmäßigste Beziehung zur Intensität der Cortison- oder Meticorten-Behandlung. So sind in Fall 1 40%, in Fall 8 43% der Basophilen partiell oder total hyalin umgewandelt.

Wie rasch es zur Bildung Crookescher Zellen kommen kann, zeigt unsere 4. Beobachtung: Eine Gesamtdosis von 600 mg Cortison führte

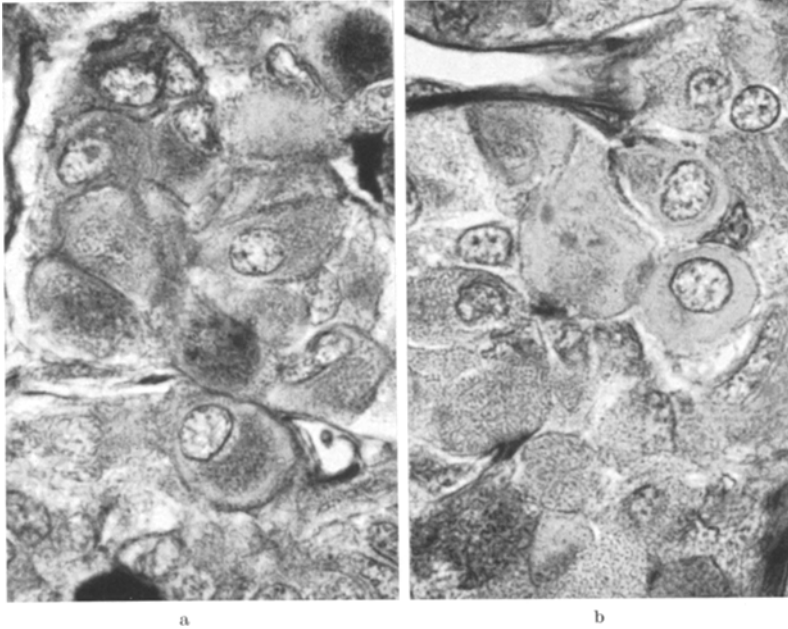


Abb. 2a u. b. Crooke-Zellen im HVL nach Cortison- und Meticortenbehandlung. a Partielle Hyalinisierung des Cytoplasmas in einer Gruppe von Basophilen. b Partiiell und total hyalinisierte Basophile neben Acidophilen und Chromophoben. Links unten eine voll granuliert basophile Zelle. Fall 8, S. 1818/55: 5½-jähriges Mädchen, wegen Pannmyelopathie während 150 Tgen mit total 300 mg Cortison und 81 mg Meticorten je Kilogramm Körpergewicht behandelt. Cushing-Aspekt. Atrophie und regressive Transformation der NNR. Pearse-Färbung. Vergr. 850fach

bei dem 3jährigen Kind bereits nach 6 Tagen zur Hyalinisierung von über einem Drittel der Basophilen.

In der Regel gehen die Zellverschiebungen und das Ausmaß der Hyalinisierung der Basophilen nach Cortison oder Meticorten einander durchaus parallel. Diejenigen Hypophysen mit der stärksten Verminderung der Übergangszellen und der Chromophoben und der stärksten Vermehrung der Acidophilen zeigen auch den höchsten Prozentsatz an Crooke-Zellen. Eine absolut regelmäßige Beziehung zwischen der zugeführten Hormonmenge und den HVL-Veränderungen läßt sich freilich nicht nachweisen. Dies gilt vor allem für die Meticortengruppe, in der z. B. im Falle 8 eine stärkere Crookesche Hyalinisierung und ausgeprägtere

Zellverschiebung gefunden wurden als die hormonale Behandlung erwarten ließ. Solche Diskrepanzen, die sich noch in weiteren Einzelfällen finden, können wir mit unserem Beobachtungsgut nicht erklären.

Bemerkenswerterweise sind alle diese Veränderungen des HVL bei denjenigen 5 Kindern am ausgeprägtesten, bei denen die Cortison- oder Meticorten-Behandlung zu einem *Cushingsyndrom* geführt hatte (Fall 1, 2, 8, 9 und 10).

Auch bei den *Basophilen* treten unter Cortison- oder Meticorten-Behandlung vermehrt *Kernpyknosen*, manchmal auch Schrumpfungen des ganzen Zelleibes auf. Eine regelmäßige Beziehung zu den übrigen Veränderungen ist aber nicht festzustellen.

b) *Fälle mit therapiefreiem Intervall vor dem Tode* (5, 6, 7, 13, 14). Abgesehen von Fall 5 haben alle Fälle, bei denen die Behandlung vor dem Tode abgebrochen wurde eine Hormonmenge erhalten, welche derjenigen der bis zuletzt behandelten Fälle durchaus vergleichbar ist.

Wie aus der Tabelle 1 ersichtlich ist, nähern sich die prozentualen Zellwerte mit zunehmendem Intervall wieder der Norm. Diese Tatsache darf wohl als Argument dafür aufgefaßt werden, daß die beschriebenen Veränderungen tatsächlich eine Folge der Cortison- bzw. Meticorten-Behandlung darstellen.

In der Regel also vermindern sich die Acidophilen, während die Übergangszellen und Chromophoben wieder zunehmen.

Von besonderem Interesse ist das Verhalten der Crookeschen Zellen bei unseren Intervall-Fällen. Bei den Meticorten-behandelten Fällen 13 und 14 scheint das therapiefreie Intervall von nur 2 Tagen ohne Bedeutung zu sein. Das Ausmaß der Hyalinisierung, verglichen mit unseren übrigen Fällen, entspricht noch recht gut der zugeführten Hormonmenge. Fall 5 jedoch zeigt nach einem Intervall von 7 Tagen noch 0,3% hyalinisierte Basophile. Dieser Wert erscheint auch in Anbetracht der relativ schwächeren Cortisonbehandlung bereits zu niedrig. Fall 6 aber zeigt 9 Tage nach einer massiven Cortisonbehandlung keine Crookeschen Zellen mehr. Der Wert von 0,1% 16 Tage nach Absetzen der Behandlung im Fall 7 schließlich ist so niedrig, daß sogar an seiner Signifikanz gezweifelt werden kann.

Es ergibt sich jedenfalls aus diesen Beobachtungen eindeutig, daß die hyaline Umwandlung der basophilen Zellen unter Cortison- und Meticortenwirkung einen *reversiblen Prozeß* darstellt oder aber, daß die Crookesche Zelle *etwa 10 Tage nach dem Sistieren der Corticoidwirkung wieder verschwindet*. Die erste Annahme erscheint uns wahrscheinlicher, da wir in keinem Falle in Abbau befindliche hyalinisierte Zellen oder Trümmer hyalinisierter Zellen nachzuweisen vermochten.

II. Die Wirkung einer chronischen Belastung

Die HVL der 3 Kinder mit einer langdauernden chronischen Belastung zeigen gegenüber den Normalwerten folgende statistisch signifikante Zellverschiebungen:

- a) Verminderung der Acidophilen ($t = 3,55$; $p < 0,02$);
- b) Vermehrung von spärlich granulierten Übergangszellen ($t = 12,7$; $p < 0,001$).

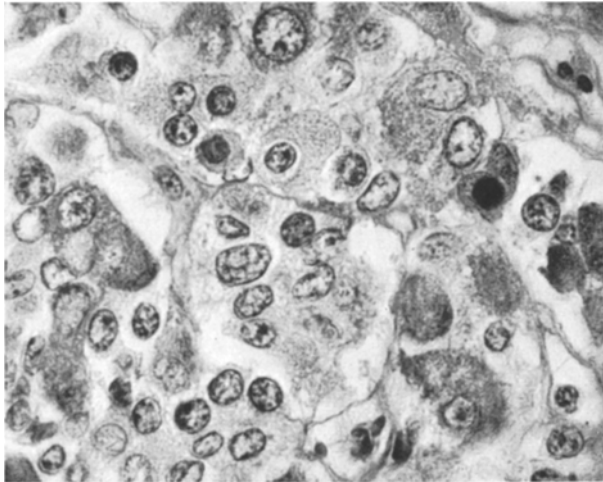


Abb. 3. Starke Vermehrung der Übergangszellen im HVL eines 9jährigen Knabens mit Pericarditis fibroplastica und langdauernder kardialer Dekompensation. Beidseits am Bildrand Basophile, in Bildmitte fast ausschließlich Übergangszellen mit meist unscharf begrenztem Cytoplasma, sehr feiner perijodatpositiver Granulierung und vergrößerten, chromatinarmen Kernen. Fall 2, S. 1474/55. Pearse-Färbung. Vergr. 650fach

Die Veränderungen sind in den 3 Fällen *gleichsinnig*. Es zeigen diejenigen Kinder mit den niedrigsten Acidophilenwerten auch die stärkste Vermehrung der Übergangszellen.

Im gleichen Sinne sind auch die Anteile der *hypertrophen Übergangszellen* und in geringerem Maße der *normalen Basophilen vermehrt*. Diese Vermehrung erweist sich aber statistisch als *nicht signifikant* ($t = 2,03$ bzw. $t = 1,17$; $p < 0,1$ bzw. $p < 0,3$).

Die Chromophoben bleiben unverändert (Abb. 3).

III. Vergleich des histologischen NNR-Befundes mit dem Zellbild des HVL

Aus unserer Tabelle sind ohne weiteres folgende recht regelmäßige Beziehungen zwischen den quantitativen Zellverschiebungen im HVL und dem histologischen Bild der NNR ersichtlich:

- a) Bei einer signifikanten Verminderung der spärlich granulierten Übergangszellen, einer Vermehrung der voll granulierten Basophilen und

Acidophilen und beim Auftreten Crookescher Zellen im HVL unter Cortison- und Meticorten-Behandlung zeigt die NNR gegenüber der Norm eine *Versmälnerung der Rinde mit regressiver Transformation* und meistens eine *Zunahme sudanophiler Substanzen* (Abb. 4a).

b) Bei einer signifikanten Vermehrung der spärlich granulierten Übergangszellen, einer Verminderung der Acidophilen und beim Fehlen Crookescher Zellen, wie sie bei den 3 Fällen mit chronischer Belastung

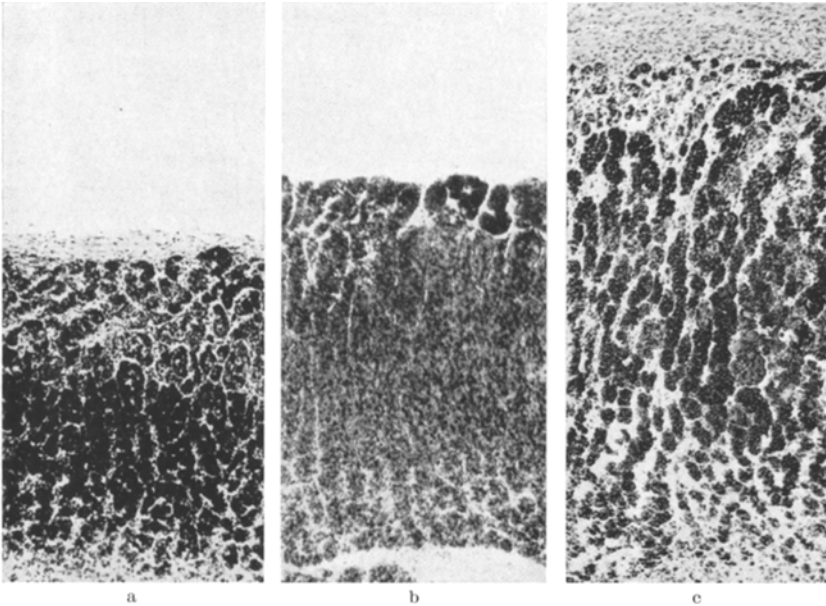


Abb. 4a—c. Histologisches Bild der NNR. a Nach Cortisonbehandlung (Fall 2, S. 574/55). b Nach plötzlichem Tod infolge Unfall (S. 847/56). c Nach chronischer Belastung (vitium cordis cong.) (Fall 3, S. 1343/54). Sudan-Färbung. Vergr. 50fach

ohne Cortisonbehandlung beobachtet wurden, findet sich in den Nebennieren gegenüber der Norm eine *Verbreiterung der Rinde mit progressiver Transformation*. Der Lipoidgehalt ist wechselnd (Abb. 4c).

Wir haben den Grad der jeweiligen Veränderungen in der NNR mit 0 bis +++ bezeichnet. Es zeigt sich, daß in der Regel die beschriebenen Veränderungen mit dem Ausmaß der entsprechenden Zellverschiebungen im HVL zunehmen. Dies betrifft vor allem die Rindbreite und die Rindenstruktur, während der Lipoidgehalt recht großen Schwankungen unterworfen ist. Es läßt sich nur mit einiger Sicherheit sagen, daß es bei denjenigen Kindern mit dem stärksten Cortison- und Meticorten-Effekt auf den HVL zu einer Lipoidanreicherung kommt.

Offenbar sind die strukturellen Veränderungen der NNR unter der Cortisonwirkung einerseits und einer chronischen unspezifischen Be-

lastung andererseits konstanter und dauerhafter als der ja auch nach allgemeiner Erfahrung rascher wechselnde Lipoidgehalt. Es läßt sich an unserem Untersuchungsgut auch kein regelmäßiges Verhalten der einzelnen Rindenzonen in bezug auf den Lipoidgehalt feststellen.

Diskussion und Schlußfolgerungen

Auf unsere eigentliche Fragestellung gibt die Untersuchung zunächst eine klare Antwort: Die primäre Überfunktion der NNR, wie sie durch die Behandlung mit Glucocorticoiden weitgehend nachgeahmt werden kann, führt im menschlichen HVL zu charakteristischen Veränderungen. Diese Veränderungen sind lediglich durch die mehr oder weniger überschüssige Glucocorticoidzufuhr bedingt, und ihr Ausmaß ist direkt von der zugeführten Hormonmenge abhängig.

Die eindrucklichste Zellveränderung ist die hyaline Umwandlung des Cytoplasmas der Basophilen, die morphologisch mit derjenigen der *Crookeschen Zellen* identisch ist. Wir können damit die Feststellung der einleitend genannten Autoren nicht nur bestätigen, sondern zeigen, daß das Ausmaß der hyalinen Umwandlung der Basophilen von der zugeführten Cortison- bzw. Meticortenmenge abhängt. Es kann heute die Keplersche Auffassung, daß die Crookesche hyaline Umwandlung auch bei dem durch eine doppelseitige NNR-Hyperplasie bedingten Cushing-syndrom nicht die Ursache, sondern die Folge des Hypercorticismus ist, als gesichert gelten.

Wenn auch das Auftreten der Crookeschen Zellen die eindrucklichste Veränderung nach Cortison- oder Meticorteneinwirkung darstellt, so ist es vielleicht gar nicht die bedeutsamste. Wesentlicher er scheint uns, daß es unter Hormonwirkung zu *statistisch gesicherten Zellverschiebungen im Vorderlappen* kommt:

Cortison und Meticorten führen zu einer *Vermehrung der voll granulierten Basophilen* und zu einer *noch stärkeren Vermehrung der acidophilen Zellen* einerseits, andererseits zu einer *ebenso starken Verminderung der spärlich granulierten Übergangszellen und der Chromophoben*. Diese Befunde stehen mit den an einem kleineren und heterogeneren Untersuchungsgut erzielten Ergebnissen von BURT-RUSSFIELD und O'NEAL und HEINBECKER in guter Übereinstimmung.

Ob es sich dabei jeweils um absolute oder relative Veränderungen der Zellzahl handelt, können wir nicht mit Sicherheit entscheiden, da wir über keine Gewichtsbestimmung der Drüse verfügen. Da aber makroskopisch keine auffälligen Veränderungen der Größe feststellbar waren, scheint uns die Annahme, daß es sich um *relative Zellverschiebungen* handelt, wahrscheinlicher.

Die Acidophilie, die u. a. STEIN im HVL beim Cushingssyndrom infolge einseitigem Rindentumor gefunden hat, findet durch unsere Untersuchung eine zwanglose Erklärung. Daß aber beim therapeutischen

Hypercorticismus auch die Zahl der voll granulierten, normalen Basophilen ansteigt, läßt uns mit O'NEAL und HEINBECKER die Frage aufwerfen, ob nicht die Basophilie und vielleicht sogar die Bildung basophiler Adenome beim Cushingsyndrom infolge Rindenhyperplasie auch — wie die Bildung Crookescher Zellen — eine Folge des Hypercorticismus seien.

Abschließend kehren wir zu unserer eingangs gestellten Frage nach der *morphologischen Grundlage einer gesteigerten oder verminderten corticotropen Aktivität des HVL* zurück.

Die Atrophie und die regressive Transformation der NNR läßt in Übereinstimmung mit allen bisher gewonnenen Erkenntnissen auch in unserem Untersuchungsgut darauf schließen, daß Cortison und Meticcorten zu einer Verminderung der corticotropen Partialfunktion des HVL führen und daß die dabei gefundenen Veränderungen das morphologische Substrat dieser Funktionslage darstellen.

Dies findet eine weitere Stütze in unseren Beobachtungen bei Kindern mit einer *chronischen unspezifischen Belastung* (stress). Die gegenüber den normalen Kontrollkindern in diesen Fällen verbreiterte und progressiv transformierte NNR läßt auf eine schon über längere Zeit *gesteigerte corticotrope Aktivität des HVL* schließen.

Das morphologische Substrat für diese Funktionslage besteht in einer signifikanten *Vermehrung der spärlich granulierten Übergangszellen*. Sie erfolgt auf Kosten einer signifikanten *Verminderung der Acidophilen*, während die voll granulierten Basophilen und Chromophoben nicht signifikant verändert sind. Dieser Befund ist um so bedeutungsvoller, als die gleichen Zellverschiebungen auch bei der Addisonschen Krankheit gefunden wurden. Daß, wie BURT-RUSSFIELD mit der gleichen Untersuchungstechnik zeigen konnte, bei der chronischen NNR-Insuffizienz zusätzlich auch die Zahl der voll granulierten Basophilen abnimmt, mag mit der noch stärker gesteigerten corticotropen Aktivität der Drüse in diesen Fällen zusammenhängen. Die vorliegenden Befunde stehen auch in guter Übereinstimmung mit den HVL-Veränderungen beim kongenitalen adrenogenitalen Syndrom (SIEBENMANN), denen ebenfalls eine Steigerung der ACTH-Sekretion zugrunde liegt.

Wir haben unsere wichtigsten Befunde in Abb. 5 dargestellt. Die wichtigsten Veränderungen scheinen uns die *mucoiden Zellen* (PEARSE), d. h. die Basophilen und Übergangszellen aufzuweisen. Bei einer Steigerung der ACTH-Sekretion finden sich im HVL zunehmend spärlich granuliert Formen, deren Kerne deutlich vergrößert, chromatinärmer und mit einem deutlichen Nucleolus versehen sind. Bei einer Verminderung der ACTH-Sekretion nimmt dieser Zelltypus signifikant ab. Die voll granulierten Zellen nehmen zu und dabei wird ihr Cytoplasma zunehmend hyalin umgewandelt. Da alle diese Zellen muco-

protein- oder mucopolysaccharidhaltige Granula enthalten, liegt die Möglichkeit nahe, daß die verschiedenen Zelltypen durch Degranulierung oder durch Aufspeicherung granulären Materials ineinander übergehen können.

Da die spärlich granulierten mucoiden Zellen teilweise auch acidophile Granula enthalten, stellt sich die Frage, ob sie nicht durch Degranulierung aus den Acidophilen entstehen könnten. Tatsächlich kommt

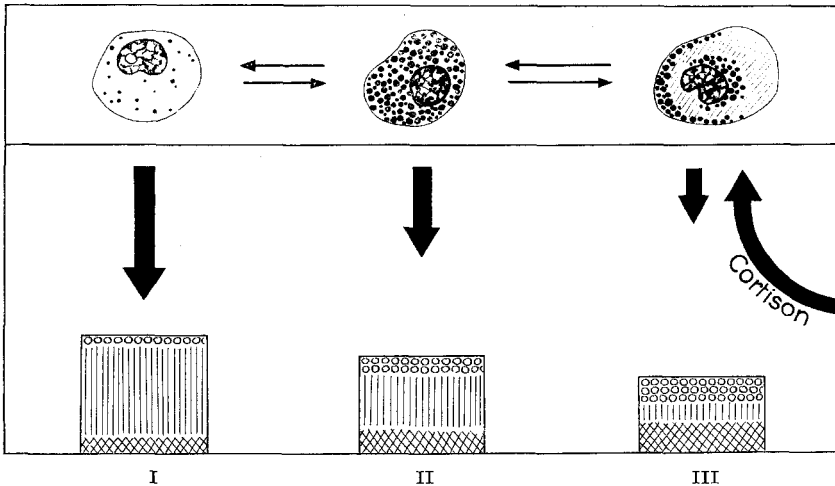


Abb. 5. Beziehungen zwischen der Morphologie der „mucoiden“ Zellen und der corticotropen Aktivität des HVL. I = Steigerung der corticotropen Aktivität, die sich an der NNR mit einer Rindenverbreiterung und progressiven Transformation manifestiert, im HVL signifikante Zunahme der spärlich granulierten mucoiden Zelle, der Übergangszelle. II = Normalzustand, normaler Basophiler. III = Hemmung der corticotropen Aktivität unter Cortisonbehandlung, die sich an der NNR mit einer Verschmälerung und regressiven Transformation manifestiert, im HVL Verminderung der normalerweise vorkommenden Übergangszellen und Auftreten pathologischer, hyalinisierter Basophiler, der „Crookeschen Zellen“. Da zwischen allen drei Zelltypen Zwischenformen gefunden werden können, drängt sich der Schluß auf, daß sie ineinander übergehen können

es bei einer Vermehrung der spärlich granulierten mucoiden Zellen zu einer signifikanten Verminderung der Acidophilen und umgekehrt nehmen unter Cortisonwirkung die Acidophilen prozentual zu, die Übergangszellen hingegen ab. Es ist uns aber nicht gelungen, Übergänge zwischen voll granulierten Acidophilen und spärlich granulierten mucoiden Zellen zu finden. Wir betrachten die Verarmung des HVL an Acidophilen bei Steigerung der ACTH-Sekretion und ihre Vermehrung bei Hemmung der ACTH-Sekretion eher als relative Zellverschiebungen, die mit der corticotropen Sekretion nichts zu tun haben und die sich nur durch die Verschiebungen bei den mucoiden Zellen ergeben. Wir stützen diese Auffassung damit, daß wir im Gegensatz zu den eindrücklichen qualitativen Veränderungen bei den basophilen und mucoiden

Zellen weder bei der chronischen Belastung noch nach Cortisoneinwirkung irgendwelche sichere Zellveränderungen an den Acidophilen gefunden haben.

Es ist bis heute noch nicht gelungen, die ACTH-Bildung und -Sekretion im HVL zu lokalisieren. Auch nach dem Ergebnis histochemischer Untersuchungen kann das Hormon als solches sowohl in basophilen, mucoproteinhaltigen, als auch in acidophilen Granula vorliegen (PEARSE, 1952).

Unsere Ergebnisse legen den Schluß nahe, daß Bildung und Sekretion des corticotropen Hormones durch die mucoide Zellgruppe erfolge, wobei die spärlich granulierte (oder degranulierte?) Zellform die sekretorisch aktive darstellen würde. Auf der anderen Seite würde die Crookesche Zelle bei Verminderung der sekretorischen Tätigkeit auftreten. Ob das hyaline Material, wie GOLDEN und BONDY meinen, das morphologische Äquivalent einer Aufspeicherung von ACTH darstellt, kann aber heute noch nicht als gesichert gelten.

Summary

The adeno-hypophysis of children with therapeutic hyperadrenocorticism was examined by differential cell counts after staining with the Trichrome-PAS-method of PEARSE and compared with that of children with chronic stressing diseases and of healthy children dead by accident.

Cortisone and Prednisone produce a statistically significant diminution of transitional cells and chromophobes, increase of acidophils, and slight increase of basophils as well as the appearance of hyaline basophil cells indistinguishable from the Crooke-cells of spontaneous Cushings syndrome.

The changes are reversible. As indicated by the concomitant atrophy and regressive transformation of the adrenal cortex these changes correspond to a decrease in adrenocortical activity. Opposite changes, i. e. an increase of transitional cells and a diminution of acidophils, are observed in children with chronic stress. As the adrenal cortex is hypertrophic in these cases, and as similar changes are observed in the hypocorticism of Addison's disease they indicate an increase of ACTH-secretion.

Literatur

ALBRIGHT, F.: Cushing's syndrome: its pathological physiology, its relationship to the adreno-genital syndrome, and its connection with the problem of the reaction of the body to injurious agents („alarm reaction“ of Selye). Harvey Lect. 38, 123—186 (1942/43). — BENNETT, W. A.: Histopathological alterations of adrenal and anterior pituitary glands in patients treated with cortisone. J. Bone Surg. A 36, 867—874 (1954). — BERBLINGER, W.: Die Adenohypophyse bei chronischer

Nebenniereninsuffizienz. *Virchows Arch.* **309**, 302—332 (1942). — BICKEL, G.: Premiers essais cliniques avec la prédnisone (métacortandracine ou méti cortène). *Schweiz. med. Wschr.* **1955**, 859—862. — BURT, A. S., B. H. LANDING and S. C. SOMMERS: Amphophil tumors of the hypophysis induced in mice by I^{131} . *Cancer Res.* **14**, 497—502 (1954). — CROOKE, A. C.: A change in the basophil cells of the pituitary gland common to conditions which exhibit the syndrome attributed to basophil adenoma. *J. of Path.* **41**, 339—349 (1935). — CROOKE, A. C., and D. S. RUSSELL: The pituitary gland in Addison's disease. *J. of Path.* **40**, 225—283 (1935). — ECKER, A. D.: The hyaline change in the basophil cells of the pituitary body not associated with basophilism. *Endocrinology* **23**, 609—617 (1938). — GEMZELL, C. A., D. C. VAN DYKE, C. A. TOBIAS and H. M. EVANS: Increase in formation and secretion of ACTH following adrenalectomy. *Endocrinology* **49**, 325—336 (1951). — GLIBERT-DREYFUS et M. ZARA: La cellule de Crooke; cellule réactionnelle au cours de l'hypercorticisme. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **67**, 660—663 (1951). — GOLDEN, A., and P. K. BONDY: Cytologic changes in rat adenohypophysis following administration of adrenocorticotrophin or cortisone. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **79**, 252—255 (1952). — GOLDEN, A., P. K. BONDY and W. H. SHELDON: Pituitary basophile hyperplasia and Crooke's hyaline changes in man after ACTH therapy. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **74**, 455—458 (1950). — INGLE, D. J., G. M. HIGGINS and E. C. KENDALL: Atrophy of adrenal cortex in rat produced by administration of large amounts of cortin. *Anat. Rec.* **71**, 363—372 (1938). — KEPLER, E. J.: The relationship of „Crooke's changes“ in the basophilic cells of the anterior pituitary body to Cushing's syndrome (pituitary basophilism). *J. Clin. Endocrin.* **5**, 70—75 (1945). — KILBY, R. A., W. A. BENNETT and R. G. SPRAGUE: Anterior pituitary glands in patients treated with cortisone and corticotropin. *Amer. J. Path.* **33**, 155—173 (1957). — KRAUS, E. J.: (1) Die Beziehungen der Zellen des Vorderlappens der menschlichen Hypophyse zueinander unter normalen Verhältnissen und in Tumoren. *Beitr. path. Anat.* **58**, 159—210 (1914). — (2) Zur Pathologie der basophilen Zellen der Hypophyse. Zugleich ein Beitrag zur Pathologie des Morbus Basedowi und Addisoni. *Virchows Arch.* **247**, 421—447 (1923). — (3) Zur Pathologie des Morbus Addisoni (Befunde in Hypophyse und Nebennieren). *Beitr. path. Anat.* **78**, 283—296 (1927). — LANDING, B. H., and D. FERIOZI: Effects of ACTH and cortisone on the adrenals and pituitaries of children with acute leukemia. *J. Clin. Endocrin.* **14**, 910—921 (1954). — LAQUEUR, G. L.: Cytological changes in human hypophysis after cortisone and ACTH treatment. *Science (Lancaster, Pa.)* **112**, 429—430 (1950). — The human hypophysis in diseases of the adrenal cortex. *Stanford Med. Bull.* **9**, 75—87 (1951). — MELLGREN, J.: The anterior pituitary in hyperfunction of the adrenal cortex: an anatomical study with special reference to syndrome Morgagni and notes on prostatic hypertrophy. *Acta path. scand. (Københ.)* **22** (Suppl. 60) 1—177 (1945). — MUELLER, A. F.: Etude clinique du prédnisone (méti cortène, métacortandracine). *Schweiz. med. Wschr.* **1955**, 1001—1003. — O'NEAL, L. W., and P. HEINBECKER: The adenohypophysis and hypothalamus in hyperadrenalcorticalism. *Ann. Surg.* **141**, 1—9 (1955). — PEARSE, A. G. E.: (1) Observations on the localisation, nature and chemical constitution of some components of the anterior hypophysis. *J. of Path.* **64**, 791—809 (1952). — (2) The cytochemistry and cytology of the normal anterior hypophysis investigated by the trichrome-periodic acid-Schiff method. *J. of Path.* **64**, 811—826 (1952). — (3) Cytochemical localisation of the protein hormones of the adenohypophysis. *Ciba Found. Coll. Endocrin.* **4**, 1—20 (1952). — (4) Cytological and cytochemical investigations on the foetal and adult hypophysis in various physiological and pathological states. *J. of Path.* **65**, 355—370 (1953). — RASMUSSEN, A. T.: (1) The proportions of the various subdivisions of the normal adult human hypophysis cerebri and the relative

number of the different types of cells in pars distalis, with biometric evaluation of age and sex differences and special consideration of basophilic invasion into the infundibular process. *Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis., Proc.* (1936) **17**, 118—150 (1938). — (2) Changes in the proportion of cell types in the anterior lobe of the human hypophysis during the first nineteen years of life. *Amer. J. Anat.* **86**, 75—89 (1950). — ROMEIS, B.: *Handbuch mikroskopische Anatomie*, Bd. VI/3. 1940. — RUSSELD, A. B.: (1) The endocrine glands after bilateral adrenalectomy compared with those in spontaneous adrenal insufficiency. *Cancer (N. Y.)* **8**, 523—537 (1955). — (2) Persönliche Mitteilung. — SAYERS, G.: Regulation of secretory activity of adrenal cortex. *Amer. J. Med.* **10**, 539—548 (1951). — SAYERS, G., and M. A. SAYERS: The pituitary-adrenal system. *Recent Progr. in Hormone Res.* **2**, 81—115 (1948). — SIEBENMANN, R. E.: Zur Morphologie des Hypophysenvorderlappens beim kongenitalen adrenogenitalen Syndrom. *Schweiz. med. Wschr.* **1956**, 1256 bis 1258. — STEIN, F.: Über hormonale und morphologische Malignität bei Nebennierengeschwülsten. *Veröff. morph. Path.* **13/3**, 1—75 (1954). — TONUTTI, E.: Experimentelle Untersuchungen zur Pathophysiologie der Nebennierenrinde. *Verh. deutsch. path. Ges.* **36**, 123—158 (1953). — WALTERS, W., R. M. WILDER and E. J. KEPLER: The suprarenal cortical syndrome with presentation of ten cases. *Ann. Surg.* **100**, 670—688 (1934).

Dr. ANDRÉ MONTANDON,
Pathologisches Institut der Universität Zürich/Schweiz
