

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. HAMPERL)
und der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn (Direktor: Prof. Dr. A. GÜTGEMANN)

Morphologie und Funktion der Hypophyse nach Implantation von Radiogold

Von

P. BÖRNER, N. SCHÜMMELFEDER, C. WINKLER und G. MENTZEL

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 19. Februar 1960)

Seit einigen Jahren hat in die Therapie des inoperablen Mamma- und Prostatacarcinoms eine neue Methode Eingang gefunden — die Ausschaltung der Hypophyse. Dieser Eingriff soll jegliche das Tumorwachstum fördernde Hormonproduktion von seiten der Hypophyse und der von ihr abhängigen endokrinen Drüsen unterbinden. Die bei einem Teil der verzweifelten Fälle inoperabler Mamma- und Prostatacarcinome beobachteten Ergebnisse sind durchaus günstig. Vor allem die durch Skeletmetastasen bedingten sehr heftigen Schmerzen können gelindert werden oder ganz verschwinden. Die technische Ausführung der Hypophysenausschaltung geschieht vorwiegend durch die percutane Spickung des Organs mit Radioisotopen — mit Gold-198 oder Yttrium-90 (BAUER u. KLAAR, FOREST, BLAIR u. a., KELLY, EVANS u. a.).

Über die Wirkung einer derartigen Hypophysenspickung mit Radiogold liegen von seiten der Kliniker schon zahlreiche Beobachtungen vor (BAUER u. KLAAR, SCHEER u. KLAAR, RUF u. HELLRIEGEL, FREY u. COCCHI, BECKER u. SCHEER). Die morphologischen Veränderungen an der Hypophyse nach solchen Eingriffen sind dagegen nur unvollständig bekannt. FORREST, BROWN u. a. konnten 1956 6 Hypophysen nach Implantation radioaktiver Goldstifte morphologisch untersuchen. YOUNG berichtete 1957 über die Veränderungen an 14 Hypophysen nach Spickung mit Gold-198 und Yttrium-90. FREY u. COCCHI beschrieben 1959 zwei weitere Fälle. Wir selbst konnten bei einem unserer Patienten die Ausschaltung der Hypophyse nach Radiogoldimplantation zunächst mit klinischen Methoden verfolgen und dann die Ergebnisse zu den bei der Obduktion erhobenen morphologischen Befunden in Beziehung setzen.

Klinische Beobachtungen

Bei dem im Jahre 1939 geborenen H. E. wurde 1954 der eingeklemmte rechte Leistenhoden operativ in den Hodensack verlagert. Im Sommer 1958 bemerkte der Patient eine Schwellung des linken Hodens. Es wurde ein rasch wachsender Hodentumor (histologisch ein embryonales Hodencarcinom) festgestellt und exstirpiert. Nach der Operation wurden die Lymphabflußgebiete röntgenbestrahlt. Bis zum Frühjahr 1959 fühlte sich der Patient wohl. Dann trat eine rasch zunehmende Verschlechterung seines Allgemeinzustandes ein mit heftigen Schmerzen im Rücken und im Unterbauch. Klinisch und röntgenologisch wurden ausgedehnte Metastasen in den regionären Lymphknoten, der Lunge und der Wirbelsäule festgestellt.

Im Hinblick auf die infauste Prognose wurde beschlossen, als ultima ratio einen Behandlungsversuch durch Hypophysenausschaltung vorzunehmen. Nach der von BAUER u. KLAAR, SCHEER, GUDDEN u. a. angegebenen Technik wurde die Hypophyse trans-spheno-ethmoidal punktiert. Es wurden 2 Radiogoldstifte mit einer Gesamtkaktivität von 40 mC implantiert. Auf entsprechenden Röntgenaufnahmen sieht man die Stifte in der Medianlinie in den vorderen unteren Abschnitten der Fossa hypophyseos (Abb. 1).

Um den Effekt der Bestrahlung des Hyphysengewebes zu kontrollieren, wurde während ihres Verlaufes die Funktion von der Hypophyse abhängiger endokriner Drüsen geprüft.

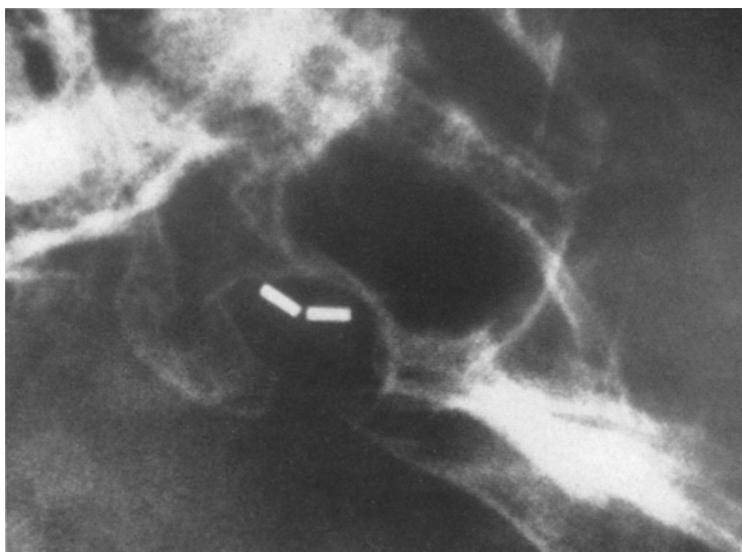


Abb. 1. Die seitliche Röntgenaufnahme der Sella turcica demonstriert die Lage der implantierten Radiogoldstifte

Die Schilddrüsenfunktion war bereits vor der Radiogoldimplantation mit Hilfe des J-132-Initialtestes [MENTZEL u. WINKLER, WINKLER (1, 2)] untersucht worden, um einen Ausgangswert für die Beurteilung späterer Veränderungen zu erhalten. Dieser Test ergab vor der Operation den im Normbereich liegenden Nettowert von 8,6% TD. Im Verlauf der Hypophysenbestrahlung sank die initiale Jodaufnahme im Schilddrüsengewebe ständig ab und sistierte nach 7 Tagen vollkommen. Zu dieser Zeit konnte in der Halsregion lediglich noch das nicht akkumulierte Radiojodid mit 5,9% TD nachgewiesen werden. Es ist demnach anzunehmen, daß im vorliegenden Fall die Stimulierung der Follikleipithelien in der Schilddrüse durch das Thyreotropin im Laufe von 7 Tagen zum Erlöschen gekommen ist.

Eine Prüfung der Nebennierenrindenfunktion durch Bestimmung von Steroidhormonen und ihrer Metabolite konnte aus organisatorischen Gründen vor der Hyphysenspickung nicht mehr durchgeführt werden. Nach der Operation wurden die Werte der Hydroxycortico-steroids (HCST) und der 17-Ketosteroide im Urin am 6., 9. und 10. Tage untersucht. Die Ausscheidung der HCST betrug zu diesen Zeiten 11,7, 12,5, 16,7 mg innerhalb von 24 Std. Die Ausscheidung der 17-Ketosteroids war zu den gleichen Zeiten mit 2,6, 2,8 und 3,5 mg je 24 Std stark erniedrigt. Bei der Beurteilung dieser Werte muß aber bedacht werden, daß der rechte Hoden des Patienten als Leistenhoden stark fibrosiert war, der linke wegen des Tumors gänzlich entfernt wurde. Der Patient war also praktisch kastriert. Wir konnten den Patienten nach der am 24. 5. 59 durchgeführten Hyphysenspickung noch 21 Tage bis zum Tod am 15. 7. 59 beobachten. Klinisch war weder eine Besserung des subjektiven Befindens, noch eine Beeinflussung des Tumorwachstums festzustellen. Der Patient verstarb an den Folgen der ausgedehnten Metastasierung und einer Pneumonie.

Pathologisch-anatomische Befunde

Die Obduktion wurde 10 Std nach dem Tode durchgeführt (Sekt.-Nr. 402/59). Es fand sich ein Rezidiv des Hodencarcinoms mit ausgedehnter krebsiger Durchwachsung der Lymphknoten entlang der Bauchaorta. Lunge, Leber und Knochensystem waren von zahlreichen Metastasen durchsetzt. Auffällige regressive Veränderungen des Tumorgewebes konnten nicht festgestellt werden.

Der Boden der Sella turcica war vorn, etwa in der Medianlinie punktförmig durchstoßen. Im Lager der Hypophyse waren keinerlei Zeichen einer Blutung oder Entzündung zu sehen. Die entnommene Hypophyse zeigte die gewohnte

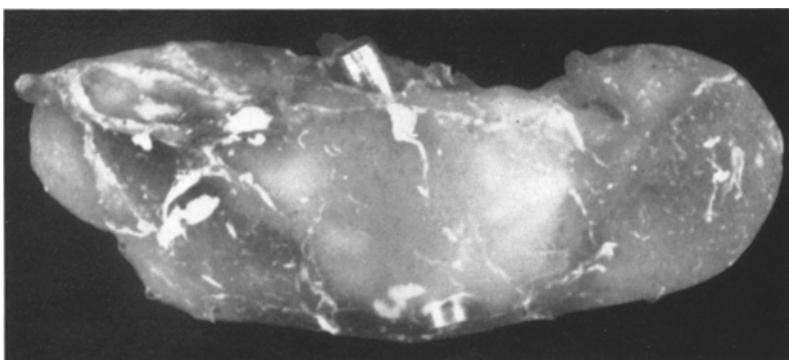


Abb. 2. Ansicht der entnommenen Hypophyse von vorn unten. Die weißgraue Nekrosezone in der Umgebung der Metallstifte hebt sich deutlich von den dunkleren Randpartien der Hypophyse ab
(Vergr. 6×)

Form, maß 15:8:5 mm und wog 0,7 g. Die implantierten Metallstifte waren zunächst nicht zu sehen. Erst durch die bei der Fixierung des Organs eintretende Schrumpfung des Gewebes traten die Enden der Stifte durch die Kapsel der Hypophyse heraus, so daß sich nun ihre Lage erkennen ließ (Abb. 2). Das Gewebe im Bereich der implantierten Stifte erschien weißlich-grau und trocken. Es hob sich deutlich gegen die dunkleren Partien der seitlichen Hypophysenanteile ab.

Zur *histologischen Untersuchung* wurde das Organ nach Entfernung der Metallstifte durch Serienschnitte rechtwinklig zum Verlauf der Stifte in der Frontalebene der Hypophyse zerlegt.

Eine Übersichtsaufnahme über einen Frontalschnitt durch den Vorderlappen zeigt am besten Art und Ausdehnung der Veränderungen in der Hypophyse (Abb. 3). Die entfernten Metallstifte haben im Gewebe einen glattwandigen Kanal zurückgelassen. Um diesen breitet sich eine nahezu kreisförmige, scharf begrenzte Nekrose aus. Dann schließt sich das Drüsenparenchym an. Bei einem Durchmesser von annähernd 5 mm hat die Nekrose das mittlere Drittel der Hypophyse erfaßt. Die beiden seitlichen Drittel sowie ein schmaler Saum am oberen Rande des Mittelteils sind nicht betroffen. Die Nekrose durchsetzt die Hypophyse von der Vorderfläche bis in die Zona intermedia und greift auch teilweise auf die Neurohypophyse über.

Es handelt sich dabei um eine Koagulationsnekrose, wobei die Struktur des Drüsenbaues noch schattenhaft erkennbar ist. Nur in den Randgebieten sieht

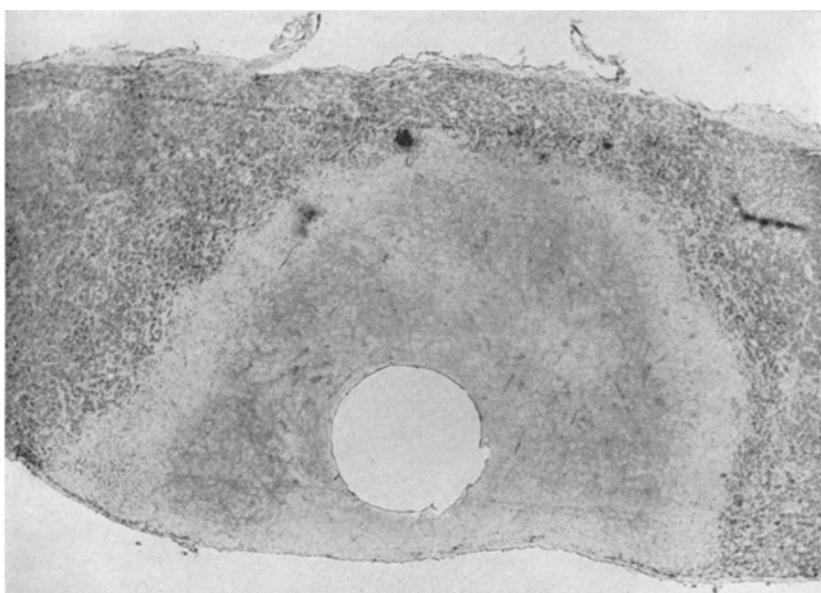


Abb. 3. Zirkuläre, scharf begrenzte Nekrose des Hypophysengewebes um die implantierten Metallstifte. Radius der Nekrose 1,5—1,8 mm (Galloeyanin-Chromalaun-Eosin-Färbung; Vergr. 15 ×)

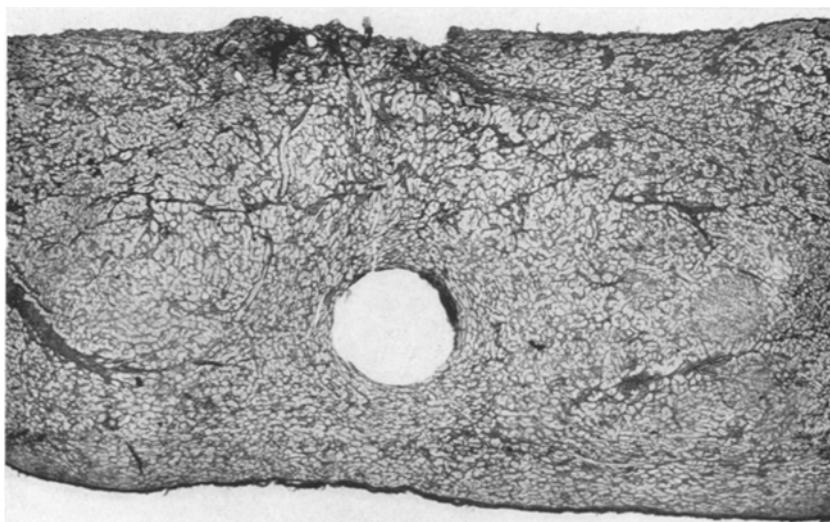


Abb. 4. Das Gitterfasergerüst der Hypophyse ist in der Nekrosezone erhalten (Gitterfaserfärbung nach GOMORI; Vergr. 15 ×)

man noch Kerntrümmer. Die Zellgrenzen sind teils verschwunden, teils noch schattenhaft erkennbar. Das bisweilen zwischen den Hypophysen liegende PAS-positive Kolloid ist am Rande der Nekrose zwischen den untergegangenen Zellen liegengelassen und noch deutlich erkennbar.

Die zarten Netze argyrophiler Fasern, welche die Nester und Schläüche der Drüsenzellen umschließen, sind in der Nekrosezone voll erhalten. Lediglich unmittelbar um das Lager der Stifte ist das sonst weitmaschige Netz zu einigen dichten Lagen von Fasern zusammengedrückt. Diese Veränderungen sind wohl als mechanische Folgen der Implantation der Metallstifte zu deuten. Im übrigen zeigen die Gitterfasern im Gebiet der Nekrose und im erhaltenen Drüsenparenchym das gleiche Verhalten, so daß sich bei elektiver Färbung dieser Fasern allein die Nekrose nicht abgrenzen läßt (Abb. 4).

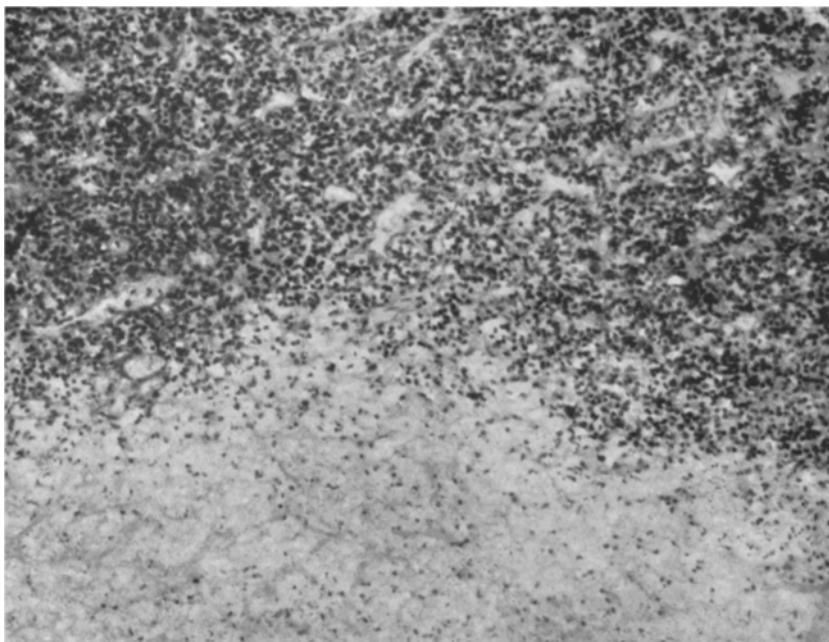


Abb. 5. Randzone der Nekrose: Die entzündliche Reaktion an der Grenze der Nekrose und im erhaltenen Parenchym ist gering. Mäßige Erweiterung der Blutgefäße. Pyknotische Kerne sowie Kerntrümmer im Randgebiet der Nekrose (Färbung nach VAN GIESON; Vergr. 100 ×)

Der Nekroserand ist nur schütter von Leukocyten und Lymphocyten durchsetzt. Dazwischen liegen kleine Ansammlungen von Kerntrümmern. Aus der Nekrose gelangt man also unvermittelt an die erhaltenen Nester und Schläüche der Hypophysenzellen. Die Reaktion dieses Gewebes auf die Nekrose ist sehr gering. Das Parenchym ist nur in der unmittelbaren Umgebung der Nekrose von wenigen Leukocyten und Lymphocyten durchsetzt. Eine Mobilisierung von Bindegewebsszellen fehlt völlig (Abb. 5). Die zahlreichen Arteriolen und Capillaren im Drüsengewebe sind mäßig erweitert. Die Capillarwandungen sind unauffällig, ohne Proliferation des Endothels. Die Wände der Arteriolen und größeren Gefäße sind in unmittelbarer Nähe der Nekrosezone teilweise verbreitert und homogenisiert. Wo die Nekrose die größeren Äste der Arteriae hypophyseos superiores erreicht hat, ist es zur Nekrose der Gefäßwände und zu Blutungen in die Randzone der Nekrose gekommen.

Das Bindegewebsgerüst, das die Nester der Parenchymzellen umschließt, zeigt um die Nekrose eine mäßige Verbreiterung. Diese beruht teils auf einer

Vermehrung kollagener Fasern, teils auf einer bloßen Aufquellung. Dem Drüsenparenchym jenseits der Nekrose sind zunächst keine auffälligen Veränderungen anzusehen.

Beim Vergleich der bisher geschilderten klinischen und morphologischen Befunde könnte es verwunderlich erscheinen, daß die Stimulierung der Schilddrüse durch die Hypophyse offenbar ganz aufgehört hatte — die histologische Untersuchung aber große Teile der Hypophyse kaum verändert zu zeigen schien.

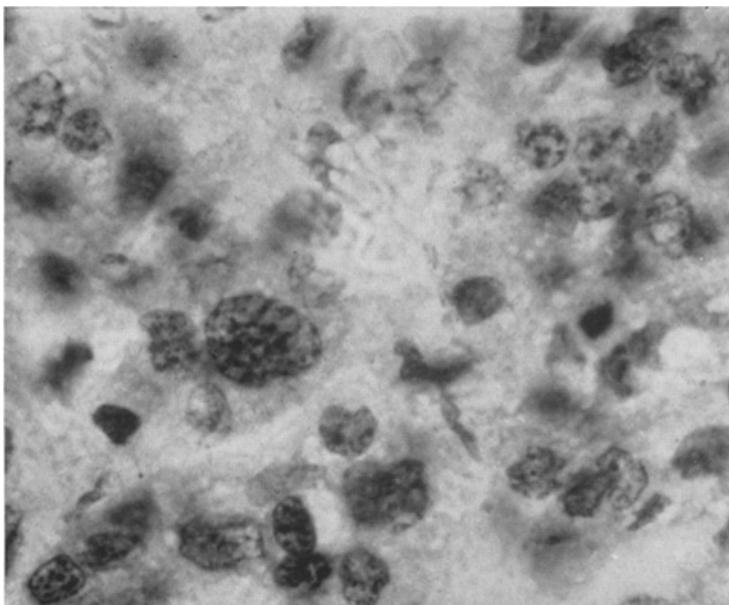


Abb. 6. Schwellung oder Pyknose einzelner Zellkerne im erhaltenen Parenchym des Hypophysenvorderlapens (Gallocyanin-Chromalaun-Färbung; Ölimmersion; Vergr. 1750 ×)

Deshalb wurde die histologische Untersuchung der erhaltenen Hypophysenteile mit subtileren Methoden fortgesetzt.

Eine genaue Darstellung der Kernstrukturen durch die Feulgen-Reaktion und die Gallocyanin-Chromalaunfärbung nach EINARSON zeigt ganz allgemein eine mehr oder minder ausgeprägte Kernschwellung der verschiedenen Typen der Parenchymzellen (Abb. 6). Diese hat zur erheblichen Auflockerung des Chromatingerüstes geführt. Insbesondere in der unmittelbaren Umgebung der Nekrose, aber auch in den weiter entfernten Gebieten ist die Auflockerung an einzelnen Zellkernen so erheblich, daß es zu einer ausgesprochenen Blähung mit optisch leerem Kerninnern und einer scharf konturierten Kernmembran gekommen ist. Gelegentlich findet man auch eine Hyperchromasie der Kernmembran mit scholliger Anlagerung des Chromatins an ihre Innenfläche. Nicht selten sind die Kerne unregelmäßig geformt, mit Buchten oder spaltenartigen Einziehungen der Kernmembran versehen. Man hat den Eindruck, sie seien bei der Schwellung durch die örtlichen Gegebenheiten deformiert worden. Kernpyknosen sind in der Umgebung der Nekrose häufig. Aber auch in weiterem Abstand von der Nekrose sind im sonst erhaltenen Hypophysengewebe noch Pyknosen und in Form der

Karyorhexis zerfallende Kerne nachzuweisen. Auffällig ist, daß des öfteren polymorph gestaltete Riesenkerne in Parenchymzellen auftreten, teils mit zart reticulär erscheinendem Chromatingerüst, teils auch mit verdichteter Chromatinmasse. Allerdings kommen derartige Riesenkerne auch in normalen Hypophysen gelegentlich in chromophoben Zellen vor. Zellteilungsfiguren, die man als Zeichen einer Regeneration hätte werten können, sind nicht festzustellen.

Am Cytoplasma der Parenchymzellen können eindeutige Veränderungen nicht nachgewiesen werden, insbesondere keine Cytoplasmawellung oder Vacuolisierung.

Die *Schilddrüse* zeigte die gewohnte Größe. Die Schnittfläche war blaßbraun, matt glänzend und fein gekörnt. Histologisch findet sich eine Kolloidspeicherung, die aber die Grenzen des Normalen nicht überschreitet. Die Follikelepithelien sind flach bis kubisch.

Die *Nebennieren* waren sehr flach. Auf der Schnittfläche war die braungelbe Rinde sehr schmal. Bei der histologischen Untersuchung erweisen sich die Zellen der Zona glomerulosa und reticularis klein, mit dichten Kernen. Beide Schichten sind aber im Verhältnis zu stark verschmälerten Zona fasciculata breit. Nur in den mittleren Abschnitten

der Zona fasciculata lassen sich Fettstoffe nachweisen. Allerdings schwankt die Breite der das Fett speichernden Partien. Der Gehalt an doppelbrechenden Lipoiden ist noch stärker vermindert. Die Nebennierenrinde ist also deutlich atrophisch und entfettet. An vielen Stellen bietet sie ein Bild, das dem der von TONUTTI beschriebenen regressiven Transformation gleicht.

Strahlendosis-Verteilung in der Hypophyse

Als Strahlenquelle dienten 2 Radiogoldstifte mit einer Aktivität von je 20 mC. Die Stifte hatten die Form kleiner Cylinder von 2,5 mm Länge und 0,8 mm Durchmesser. Sie waren von einem inaktiven Platinmantel umgeben, der die β -Strahlung absorbiert. Die Stifte wirkten also als reine γ -Strahler.

Zur Kalkulation der frei gewordenen Strahlendosis und ihrer Verteilung im Hypophysengewebe sind Form und Größe der Radiogoldstifte und deren Radioaktivität zur Zeit der Implantation in Betracht zu ziehen. Unter Berücksichtigung

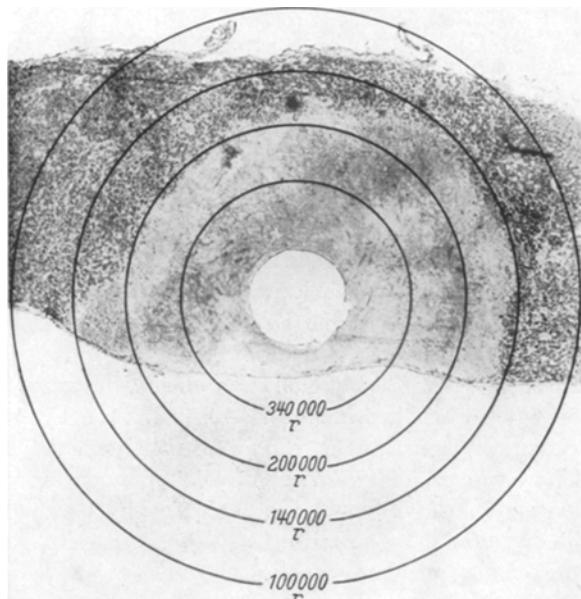


Abb. 7. Isodosenverteilung in der Umgebung der Radiogoldstifte. Im Bereich der Gesamtdosis von 140 000—200 000 r findet sich die Totalnekrose

der für die $\text{Au}^{198}\gamma$ -Strahlung gültigen Dosiskonstanten und der Gesamtzeit der Einwirkung kann man die Isodosenkurven um die Strahlenquelle konstruieren (Abb. 7).

Bei unserer cylinderförmigen Strahlenquelle hat das Gewebe in 1 mm Entfernung von der Mittelachse der Goldstifte eine Bestrahlung von insgesamt 340000 r erhalten. Am Rande der Nekrosezone, der die Strahlenquelle in einem Abstand von 1,5—1,8 mm umzieht, hatten je nach der Entfernung 140000 bis 200000 r eingewirkt. Für die Randgebiete der Hypophyse wurde noch eine Strahlung von etwa 25000 r errechnet.

Diskussion

Die von uns nach Spickung der Hypophyse mit Gold-198 beobachteten Veränderungen des Organs entsprechen weitgehend den Befunden, die FORREST, BROWN u. a., FREY u. COCHI und vor allem YOUNG an der Hypophyse nach gleichen Eingriffen erhoben haben. Allerdings hat nur YOUNG eine genaue Beschreibung der Veränderungen an der Hypophyse nach Implantation radioaktiven Materials gegeben. Alle Untersucher sahen eine die Strahlenquelle kreisförmig umgebende totale Nekrose des Gewebes, die relativ scharf vom erhaltenen Parenchym abgegrenzt war. In keinem Falle wurde eine entzündliche Reaktion in der Umgebung der Nekrose festgestellt. YOUNG beschreibt die Randzone des erhaltenen Parenchyms eingehender. Er weist auf Pyknosen und Kernzerfall hin und macht darauf aufmerksam, daß Zellteilungsfiguren als Ausdruck von Regenerationsvorgängen in dem erhaltenen Parenchym der Hypophyse nicht ablaufen. Kernschwellungen an den erhaltenen Drüsenzellen sind bisher unseres Wissens von keiner Seite genannt worden.

Bei der Betrachtung einer strahlenbedingten Nekrose eines Gewebes erhebt sich die Frage, ob es sich um eine unmittelbare Strahlenschädigung handelt oder aber um die Folge einer strahlenbedingten Durchblutungsstörung, die ihrerseits wieder die Ursache für die Nekrose sein könnte. Bei der Höhe der Dosis und der Intensität der Strahlung spricht eine Reihe von Gründen dafür, daß die von uns beobachtete Nekrose des Hypophysenparenchyms unmittelbar auf die Strahleneinwirkung zurückgeht. Einmal ist die Form der Nekrose zu nennen. Sie umgibt kreisförmig den implantierten Goldstift und hält sich keineswegs an die Gegebenheiten der Gefäßversorgung der Hypophyse. Die Grenze der Nekrose geht dabei nicht selten quer durch einen Gefäßabschnitt, so daß man am gleichen Gefäß sowohlnekrotische Gewebsanteile und — weiter von der Strahlenquelle entfernt — erhaltenes Parenchym antreffen kann. Es ist in diesem Zusammenhang darauf hinzuweisen, daß eindeutig auf Durchblutungsstörungen zurückzuführende partielle Nekrosen im Hypophysenvorderlappen niemals eine kreisförmige Gestalt besitzen, sondern meist unregelmäßig gestaltet sind (WOLMAN, RUSSEL).

Weiterhin ist die dem Hypophysengewebe applizierte Strahlendosis bei der Implantation von Radiogold so hoch, daß die bei der Bestrahlung anderer Gewebe gewonnenen strahlenbiologischen Erkenntnisse eine unmittelbare Nekrose auch in der Hypophyse erwarten lassen. Das zeigt ein Vergleich mit den Untersuchungen von HICKS, WRIGHT u. Mitarb., sowie von SCHÜMMELFEDER (1), (2), (3) über die strahlenbedingte Nekrose des Hirngewebes.

Die von uns beobachteten klinischen und morphologischen Veränderungen zeigen eine gewisse Diskrepanz insofern, als klinisch Teilfunktionen der Hypophyse sich als gehemmt oder fehlend erwiesen, die morphologische Untersuchung aber große Teile des Hypophysengewebes weitgehend erhalten zeigte. So kam z. B. die Stimulierung der Schilddrüse durch Thyreotropin 7 Tage nach der Spickung der Hypophyse zum Erliegen. Abgesehen von der beschriebenen Kernschwellung waren aber in dem erhaltenen Hypophysenparenchym keine einschneidenden Veränderungen festzustellen. Insbesondere war es nicht zu einer Verminderung der die glandotropen Hormone produzierenden basophilen Zellen gekommen.

Wir möchten die genannte Diskrepanz einerseits mit der von anderen strahlenbiologischen Untersuchungen her bekannten Tatsache erklären, daß Störungen in der Zellfunktion unter der Strahleneinwirkung oft wesentlich früher feststellbar sind als morphologische Veränderungen der Zellen. Andererseits könnte trotz Ausfallen der Stimulierung durch die Hypophyse eine gewisse Zeitlang die Funktion der von ihr abhängigen endokrinen Drüsen erhalten bleiben. Es muß allerdings betont werden, daß wir im eigenen Fall doch morphologische Veränderungen am nicht nekrotischen Hypophysengewebe feststellen konnten — nämlich Kernschwellungen.

Diese Kernschwellung ist im übrigen eine Form der Zellreaktion auf die Einwirkung ionisierender Strahlen, die als Frühveränderung oder Zeichen einer geringeren Strahlenschädigung der Zelle schon häufig an den verschiedensten Organen beobachtet wurde. SCHÜMMELFEDER (1), (2), (3) sah die Kernschwellung als Ausdruck einer Strahlenschädigung an Nervenzellen vom Kleinhirn der Maus. Nach Untersuchungen an der Leber betrachtet BLOOM (1), (2), (3) Kernschwellungen, Veränderungen an der Chromatinstruktur sowie die gelegentlich zu findende Lappung der Kerne sogar als eine für die Strahleneinwirkung typische Zellveränderung. Das trifft aber sicher nicht in vollem Umfange zu, da derartige hydropische Kernschwellungen ja auch bei anderen Zellschädigungen zu sehen sind.

Es bleibt noch die Frage, warum die Schilddrüsenfunktion — gemessen an der Jodspeicherung — im Laufe von etwa 7 Tagen nach Beginn der Hypophysenbestrahlung zum Erliegen kam, aber bei der Obduktion keine eindeutigen morphologischen Veränderungen der Schilddrüse nachweisbar waren. Erwartungsgemäß konnte sich eine morphologisch nachweisbare Atrophie der Schilddrüse nicht in der kurzen Zeit von 14 Tagen bis zum Tode des Patienten entwickeln.

An der Nebenniere dagegen fanden sich deutliche regressive Veränderungen. Klinisch lag die Hydroxycorticosteroidausscheidung im Normbereich. Wir müssen offenlassen, ob das Restparenchym der Nebenniere in der Lage war, eine gewisse Hormonproduktion ohne Stimulierung durch die Hypophyse aufrechtzuhalten — oder ob doch noch eine Ausschüttung von ACTH erfolgt ist. Dann wäre anzunehmen, daß die Bildung der einzelnen glandotropen Hypophysenhormone durch Strahleneinwirkungen in verschiedenem Maße beeinflußt wird.

Es liegt nahe, auf Grund der Veränderungen der Hypophyse nach Radiogold-implantation eine Aussage über die Strahlensensibilität des Organs zu versuchen. 1957 hat YOUNG an Hand von 10 Fällen zu dieser Frage Stellung genommen. Er machte genaue Angaben über die Dauer der Bestrahlung, die Größe der erzielten Nekrose und die am Nekroserand wirksam gewordene Strahlendosis. Wir beschränken uns hier auf die Wiedergabe derjenigen seiner Befunde, die sich

auf die Implantation von Gold-198 beziehen und mit den Eigenschaften unserer Strahlenquelle vergleichbar sind.

Auf Grund der bei γ -, β -, sowie γ - und β -Strahlern gemessenen Strahlendosen am Rande der Nekrose kam YOUNG zu dem Schluß, daß für die Entstehung einer

Nekrose im Hypophysengewebe die Einwirkung einer Strahlung von mindestens etwa 70000 r nötig ist.

In unserem Falle betrug die applizierte Strahlendosis am Rande der Nekrose 140000 bis 200000 r. Die Bestrahlung dauerte 21 Tage und der Radius der Nekrose betrug 1,5—1,8 mm. Unsere Werte liegen demnach im Rahmen der von YOUNG festgestellten Strahlendosen.

In unserem Falle betrugen die entsprechenden Werte: 21 Tage 140000—200000 r* 1,5—1,8 mm.

* Es wurde auch von uns die Dosis in r angegeben, und nicht, wie es korrekter gewesen wäre, in rep (roentgen equivalent physical). Im vorliegenden Fall ändert das nichts an den Dosiswerten.

Allerdings können wir auf Grund einer Beobachtung nichts über die Mindestdosis sagen, die einwirken muß, damit eine Nekrose des Hypophysengewebes eintritt. In jedem Fall ist unter Zugrundelegung der von YOUNG angegebenen Mindestdosis von 70000 r eine erstaunlich hohe Strahlenresistenz der Hypophyse festzustellen. Diese ist weit höher als beispielsweise die des als sehr strahlenresistent gelgenden ausgereiften Zentralnervensystems. Hier wurden im Tierexperiment schon nach Einwirkung von 10000 r Röntgenstrahlen Totalnekrosen gesehen [SCHÜMMELEFEDER (1), (2), (3) u. a.].

Zusammenfassung

Es wird an Hand eines Falles über die morphologischen Veränderungen der Hypophyse nach Implantation radioaktiver Goldstifte berichtet. Um die Strahlenquelle entsteht eine zirkuläre Koagulationsnekrose, an die sich das erhaltene Drüsenparenchym unmittelbar anschließt. Die Reaktion dieses Gewebes ist sehr gering — insbesondere fehlen hyperämischer Randsaum, leukocytäre Randzone oder resorbierendes Granulationsgewebe. Die erhaltenen Drüsenzellen zeigen oft deutliche Kernschwellungen. Die morphologischen Befunde werden zu den klinischen Beobachtungen sowie zu Höhe, räumlicher und zeitlicher Verteilung der Strahlendosis in Beziehung gesetzt.

Summary

By means of a case, the morphologic changes in the hypophysis after the implantation of radon seed are reported. A circular zone of coagulation necrosis develops around the source of irradiation. Preserved glandular parenchym lies immediately beyond, and reveals little inflammatory reaction. The cells of the preserved glandular tissue often show distinct nuclear swelling. The morphologic findings are related to the clinical observations, as well as to the intensity, the depth, and the duration of irradiation.

Tabelle

Dauer der Bestrahlung	Strahlendosis am Rand der Nekrose (r)	Radius der Nekrose mm
21 Tage	93600	2,4
31 Std	313750	0,9
119 Tage	68150	2,3
27 Tage	75900	3,34
32 Tage	72650	3,34

Literatur

- BAUER, K. H., u. E. KLAAR: Zur Technik der percutanen Hypophysenausschaltung durch radioaktives Gold. Chirurg **29**, 145 (1958).
- BECKER, J., u. K. E. SCHEER: Die Hypophysenausschaltung bei fortgeschrittenem Karzinom. In: Strahlenforschung und Krebsbehandlung, S. 130 (40. Tagg der dtsch. Röntgenges.). München u. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1959.
- BLOOM, W.: (1) Histopathology of irradiation from external and internal sources. New York: McGraw-Hill Book Comp. 1948.
- BLOOM, W.: (2) Histological changes after irradiation. In: Radiation biology, herausgeg. von H. HOLLAEENDER, Bd. I, Teil II. 1954.
- BLOOM, W.: (3) The cell. In: Histopathology of irradiation from external and internal sources. Nat. Nuclear Energy, Ser. Div. IV, 221.
- FORREST, A. P. M., D. W. BLAIR and J. M. VALENTINE: Screw-implantation of the pituitary with yttrium-90. Lancet **1958 II**, 192.
- FORREST, A. P. M., D. A. P. BROWN, S. R. MORIS and C. F. W. ILLINGWORTH: Pituitary radon implant for advanced cancer. Lancet **1956 I**, 399.
- FREY, E., u. V. COCCHI: Die percutane Hypophysenspickung mit Radiogoldseeds beim metastasierenden Mamma- und Prostatakarzinom. Schweiz. med. Wschr. **89**, 652 (1959).
- HICKS, S. P., K. A. WRIGHT and K. E. LEIGH: Time-intensity factors in radiation response. Arch. Path. (Chicago) **61**, 226—238 (1956).
- KELLY, W. A., J. P. EVANS, P. V. HARPER and E. M. HUMPREYS: The effect upon the hypophysis of radioactive yttrium. Surg. Gynec. Obstet. **106**, 600 (1958).
- MENTZEL, G., u. C. WINKLER: Kontrolle der Hypophysenausschaltung durch Radiogold mit Hilfe des Initialtestes der Schilddrüsenfunktion mit Jod-132. Atomkernenergie **1**, 14 (1960).
- RUF, H., u. W. HELLRIEGEL: Zur Behandlung von Hirntumoren und metastasierenden Geschwülsten durch radioaktives Gold. Strahlentherapie **106**, 123 (1958).
- RUSSEL, D. S.: Effects of dividing the pituitary stalk in man. Lancet **1956 I**, 466.
- SCHEER, K. E., F. GUDDEN u. M. BEKERUS: Zur Technik der Hypophysenausschaltung durch Radio-Isotope. Nuclear Med. **1**, 91 (1959).
- SCHEER, K. E., u. E. KLAAR: Die radiologische Hypophysenausschaltung durch Implantation von Au-198. Sonderbd. zur Strahlentherapie **38**, 262 (1958).
- SCHÜMMELFEDER, N.: (1) Der Verlauf der experimentellen Strahlenschädigung des Hirngewebes. Verh. dtsch. Ges. Path. **42**, 244—250 (1958).
- SCHÜMMELFEDER, N.: (2) Experimental irradiation damage of the brain. Proc. II. U.N. Int. Conf. on the Peaceful Uses of Atomic Energy, vol. 22, Biological effects of radiation, p. 287—291. Genf: United Nations 1958.
- SCHÜMMELFEDER, N., E. KROGH u. H. D. BERGEDER: (3) Morphologische und histochemische Untersuchungen zur experimentellen Strahlenschädigung des Hirngewebes. Tagg nord.-u. westdtsh. Pathologen, Bad Pyrmont 3.—7. 10. 1956. Ref. Zbl. allg. Path. path. Anat. **96**, 409 (1957).
- TONUTTI, E.: Normale Anatomie der endokrinen Drüsen und endokrinen Regulation. In: E. KAUFFMANN, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 11. u. 12. Aufl., Bd. I/II, S. 1285. Berlin: W. de Gruyter 1956.
- WINKLER, C.: (1) Initialtest der Schilddrüsenfunktion. Atompraxis **3**, 95 (1957).
- WINKLER, C.: (2) Reduktion der Strahlenbelastung bei Funktionsprüfungen der Schilddrüse mit radioaktivem Jod und Bedeutung des kurzlebigen Isotops Jod-132. Fortschr. Röntgenstr. **89**, 733 (1958).
- WOLMAN, L.: Pituitary necrosis in raised intracranial pressure. J. Path. Bact. **72**, 575 (1956).
- YOUNG, STR.: Pituitary necrosis due to implants of radioactive gold and yttrium. Lancet **1957 I**, 548.

Professor Dr. N. SCHÜMMELFEDER
Pathologisches Institut der Universität
Bonn a. Rh.-Venusberg