

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. W. BÜNGELER)

Morphologische Untersuchungen über herdförmige Epithelkörperchenhyperplasien

Von
MAX EDER

Mit 14 Textabbildungen

(Eingegangen am 11. Februar 1961)

Es war vor allem die experimentelle Geschwulstforschung, die dazu beigetragen hat, das Wesen maligner Wachstumsprozesse als autonome Zellproliferationen zu charakterisieren. Dagegen ist die Diskussion über die Natur und Abgrenzung gutartiger Geschwülste nie zur Ruhe gekommen. HAMPERL (1956) hat die besondere Problematik ausführlich dargestellt.

Es stehen sich hierbei vor allem die Meinungen von v. ALBERTINI und BÜNGELER gegenüber. v. ALBERTINI bezeichnet als wesentliches Merkmal echter Geschwülste die Autonomie sowie die Irreversibilität und betont, daß beide Eigenschaften nicht nur der bösartigen Geschwulst zukommen, sondern auch dem sog. gutartigen Tumor, der demzufolge auch als echte Geschwulstbildung bezeichnet wird. Seiner Meinung nach sind Hypertrophie und Hyperplasie dadurch gekennzeichnet, daß sie nach Abklingen des wachstumsstimulierenden Reizes zur Norm zurückgehen, während dies für den sog. gutartigen Tumor nicht zutrifft. BÜNGELER dagegen grenzt die bösartige Geschwulst als autonome Wachstumsbildung, deren Wachstumsprozesse nicht mehr vom Körper reguliert werden, ab gegen alle anderen Wachstumsvorgänge, die in irgendeiner Form den Regulationen des Körpers unterliegen. Der entscheidende Unterschied beider Auffassungen liegt darin, daß von BÜNGELER demnach nur die autonomen Wachstumsprozesse als echte Geschwülste bezeichnet werden, während das nicht maligne Zellwachstum, das nur so lange andauert, wie der stimulierende Reiz ein weiteres Wachstum unterhält, zum Begriff der Hyperplasien gerechnet wird. Gutartige Wachstumsvorgänge als Anpassung an den vermehrten tropen Wachstumsreiz werden als Anpassungshyperplasien bezeichnet. Daß die Irreversibilität eines Wachstumsprozesses (v. ALBERTINI) nicht zur wesensmäßigen Abgrenzung des sog. gutartigen Tumors von Hyperplasien herangezogen werden kann, erscheint durch die Tatsache belegt, daß Gewebsneubildungen, die sicher nichts mit einem gutartigen Tumor zu tun haben, wie etwa der Callus luxurians oder die Gewebsvergrößerungen bei der Akromegalie, gleichfalls weitgehend oder vollständig irreversibel sein können.

Mit der vor 10 Jahren von BÜNGELER zuerst als Arbeitshypothese vorgetragenen Auffassung, daß sog. gutartige Tumorbildungen als Anpassungshyperplasien aufzufassen seien, ergab sich die Möglichkeit und die Notwendigkeit, die Bearbeitung eines grundsätzlichen Problems der Pathologie des Wachstums zu versuchen, nämlich der Frage: Warum treten bei Einwirkung eines entsprechenden Reizes einmal diffuse Wachstumsvorgänge auf, die bereits immer als Hyperplasien bezeichnet wurden, in anderen Fällen jedoch herdförmige Wachstumsreaktionen, die unter Entwicklung eines neuen Strukturgefüges zu Knotenbildungen führen und in dieser Form zumindest morphologisch dem Begriff des sog. gutartigen Tumors entsprechen? Von HAMPERL (1956) ist in diesem Zusammenhang auch betont worden, daß Hyperplasien zwar häufig zu diffuser Gewebsproliferation führen, jedoch auch herdförmig auftreten können.

Bei der Bearbeitung der Frage, aus welchen Gründen ein Gewebe einmal mit einem diffusen Wachstum (= diffuse Hyperplasie), ein anderes Mal aber mit einem herdförmigen Wachstum (= knotige Hyperplasie) antwortet, erscheint bei der engen Verknüpfung hyperplastischen Wachstums mit gesteigerter Organfunktion die Berücksichtigung der funktionellen Leistung der betroffenen Organe besonders wesentlich. Aus diesem Grunde sind inkretorische Organe für das Studium dieser Probleme besonders geeignet.

Als Untersuchungsobjekt wählten wir das Epithelkörperchen. Während alle übrigen inkretorischen Organe aufs engste in Funktion und Wachstum untereinander verknüpft und gegenseitig abhängig sind, scheint dem Epithelkörperchen eine gewisse Sonderstellung zuzukommen.

Nach unseren heutigen Kenntnissen (TONUTTI, WERNLY) wird die Funktion des Epithelkörperchens nicht, wie früher angenommen, direkt von einem übergeordneten hormonellen Steuerungszentrum beeinflusst (ANSELMINO und HOFFMANN, GREEP, EGER und GÖTHE); die Regulation der Funktion ist im wesentlichen abhängig von der Ionenkonzentration im Blut, und zwar insbesondere von dem Verhältnis Calcium- zu Phosphat-Ionen (ALBRIGHT und REIFENSTEIN). Der steuernde Funktionskreis der Resorptions- und Exkretionsorgane sowie des Knochensystems gewinnt dabei besondere Bedeutung. Für das Studium herdförmiger Wachstumsprozesse bietet das Epithelkörperchen wesentliche Vorteile gegenüber anderen inkretorischen Organen, wie etwa der Nebenniere, in der die Beobachtung von Frühveränderungen im Sinne herdförmiger oder diffuser Wachstumsprozesse durch die zonale Gliederung erschwert wird. Schließlich bietet das Epithelkörperchen durch die Kenntnis der den verschiedenen Funktionszuständen entsprechenden Zellveränderungen günstige Voraussetzungen für eine gleichzeitig notwendige morphologische Funktionsdiagnostik.

Da ein so grundsätzliches Problem wie die Herdförmigkeit von Wachstumsreaktionen vielseitige Ursachen haben kann, die z.T. nur experimentell näher studiert werden können, erschien es uns notwendig, vorher zu prüfen, wie weit morphologisch faßbare Bedingungen, und zwar am menschlichen Untersuchungsgut, hierfür von Bedeutung sein können. — Aus dem Obduktionsgut wurden bei 173 Fällen 280 durchwegs obere Epithelkörperchen (EK) präpariert, eine Auslese fand nicht statt.

I. Untersuchung am normalen Epithelkörperchen

In unserem Untersuchungsgut fanden sich 130 Normalfälle, die nach den zur Zeit gültigen Erkenntnissen frei von wesentlichen pathologischen Veränderungen waren, mit Ausnahme umschriebener hyperplastischer Prozesse in einigen Fällen, auf die unten gesondert eingegangen wird. An diesen Vergleichsfällen untersuchten wir die Strukturen bzw. funktionellen Zustandsbilder, deren morphologische Untersuchung für die Klärung der formalen Genese herdförmiger Wachstumsprozesse und Hyperplasien wesentlich sein konnten.

Struktur. Zur Beurteilung des *Bindegewebes* in unserem Untersuchungsgut wurde zwischen Grob- und Feinstruktur unterschieden. Als Grobstruktur wurden dabei alle kollagenen sowie stärkeren azanpositiven Fasern bezeichnet, während als Feinstruktur lediglich die argyrophilen Fibrillen aufgefaßt wurden. Um die Verteilung und die Stärke der Grobstruktur näher zu untersuchen, wurden vier Gruppen unterschieden:

Gruppe 1: Geringe, jedoch deutliche Bindegewebsvermehrung entlang den Gefäßen, besonders im Bereich kleiner Arterien und Arteriolen, durch die stellenweise eine feinlobuläre Parenchymgliederung eintritt.

Gruppe 2: Auftreten feiner Septen, durch die eine beginnende lobäre Untergliederung bewirkt wird.

Gruppe 3: Entwicklung mittlerer und grober Septen mit stärkerer lobärer Parenchymuntergliederung.

Gruppe 4: Starke Bindegewebsvermehrung in Form zahlreicher Septen mit weitgehender und völliger Aufgliederung des gesamten EK.

Das Auftreten dieser vier Gruppen einer Bindegewebsvermehrung und Septenbildung zeigt eine deutliche Altersabhängigkeit (Abb. 1). Zum Zeitpunkt der Geburt sind alle EK bindegewebsfrei. Bereits zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr ist jedoch nur noch die Hälfte der untersuchten EK ohne eine deutliche Bindegewebsvermehrung. Bis zum 30. Lebensjahr zeigen nur noch $\frac{1}{3}$ aller Fälle keine stärkere Bindegewebsvermehrung, während in der Folgezeit, abgesehen von geringfügigen Schwankungen, dieser Prozentsatz auch bis zum hohen Lebensalter anzutreffen ist. Im frühkindlichen Lebensalter treten in rasch zunehmendem Maße schwache Bindegewebsvermehrungen (Gruppe 1) ein, so daß bis kurz nach dem 10. Lebensjahr bereits fast 40% aller Fälle eine schwache Bindegewebsvermehrung aufweisen. In den folgenden Lebensjahren sinkt dagegen die Zahl der Fälle mit schwacher Bindegewebsvermehrung etwa parallel dem Kur-

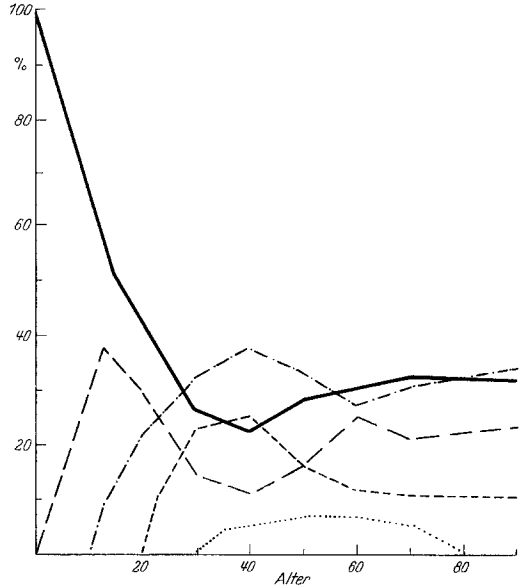


Abb. 1. Die bindegewebige Parenchymuntergliederung im normalen Epithelkörperchen (130 Fälle = 100%) in ihrer Abhängigkeit vom Lebensalter. Die verschiedenen Stärkegrade sind in Gruppen eingeteilt (s. Text). Bindegewebsfrei —; Gruppe 1 — — —; Gruppe 2 — · — · —; Gruppe 3 — — — — —; Gruppe 4 · · · · ·

venverlauf der bindegewebsfreien EK, so daß in den späteren Lebensjahren, bis zum hohen Lebensalter, etwa 15—20% aller EK diese schwache Bindegewebsvermehrung zeigen. Eine stärkere Bindegewebszunahme (Gruppe 2) findet sich erst vom 10. Lebensjahr ab. Die Zahl dieser Fälle nimmt rasch zu, um etwa mit dem 40. Lebensjahr einen Höhepunkt zu erreichen, während in den späteren Lebensjahren der Anteil wieder leicht absinkt. Noch stärkere Bindegewebsvermehrungen (Gruppe 3) beginnen erst mit dem 20. Lebensjahr, nehmen ebenfalls rasch an Häufigkeit zu und zeigen nach dem 40. Lebensjahr ebenfalls wieder eine Abnahme. Die stärksten Bindegewebsvermehrungen (Gruppe 4) finden sich dagegen erst vom 30. Lebensjahr ab und sind in den höheren Lebensjahrzehnten etwa in 8% der Fälle zu beobachten. Im hohen Lebensalter war diese stärkste Bindegewebsvermehrung in unseren Fällen jedoch nicht mehr feststellbar. Es ergibt sich also, daß mit zunehmendem Lebensalter in zahlreichen EK eine immer stärkere Septierung durch Bindegewebe eintritt. Auffallend ist, daß im höheren Lebensalter diese Septierung anscheinend wieder zurückgeht, zumindest was die stärkeren Grade einer Parenchymuntergliederung betrifft.

Auf die Erklärung dieser Erscheinung kommen wir bei der Besprechung des Fettgewebes zurück.

Die Feinstruktur (argyrophile Fasern) zeigt dagegen im Unterschied zur Grobstruktur keine altersabhängige Veränderung. Trotzdem ist das argyrophile Fasernetz in den EK keineswegs regelmäßig ausgebildet, sondern zeigt sehr deutliche Unterschiede. Nach unseren Beobachtungen hängt die Darstellung des argyrophilen Fasernetzes weitgehend vom Funktionszustand des umgebenden Parenchyms ab. In EK, die aus dicht nebeneinander liegenden dunklen Hauptzellen bestehen, sind nur wenig argyrophile Fibrillen darstellbar. Dagegen

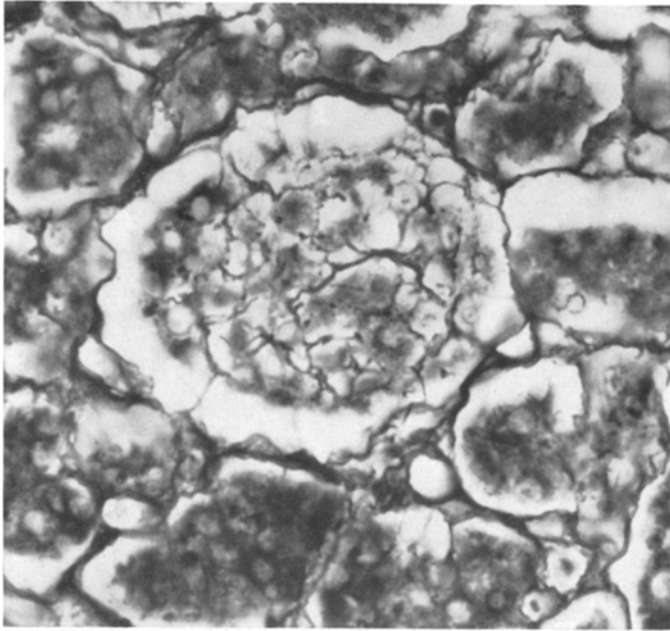


Abb. 2. Feinstruktur des Epithelkörperchenparenchyms: Im Zentrum ein Komplex heller Hauptzellen und kleiner wasserheller Zellen mit netzförmiger Umspinnung der Einzelzellen durch argyrophile Fasern. Bielschowsky-Pap. Vergr. 750 ×

findet sich in den EK-Abschnitten mit überwiegend hellen Hauptzellen eine kräftige Versilberung, besonders auch der hier meist entfalteten Capillarnetze. Bei der Umwandlung von EK-Zellen zu wasserhellen Zellen finden sich sowohl kräftige argyrophile Faserbündel, die z.T. mit dem Capillarnetz identisch sind, als auch argyrophile Faserumspinnungen einzelner wasserheller Zellen (Abb. 2). Hierbei handelt es sich nicht um die Mitversilberung von Zellmembranen. Auffälligerweise ist diese Einzelfaserumspinnung häufig bei wasserhellen Zellen dann nicht zu beobachten, wenn das gesamte EK aus diesem Zelltyp besteht.

Die Anordnung des *Fettgewebes* im EK wechselt sehr stark. Zum Teil finden sich lediglich subkapsulär angeordnete Fettgewebsinseln, z.T. strahlen diese in Form von Bändern in das Parenchym ein. In anderen Fällen findet sich jedoch Fettgewebe sowohl diffus zwischen den Parenchymzellen als auch in Form von kleinen runden Fettgewebsbezirken. Eine Aufschlüsselung nach bestimmten Typen gelang nicht. Dagegen zeigt sich zwischen der Stärke des Auftretens des Fettgewebes und dem Alter eine eindeutige Beziehung (s. Abb. 3). Mit dem 10. Lebensjahr beginnend, finden sich in den EK immer mehr an Stärke zunehmende Fettgewebsanteile. Durch diese tritt eine starke Untergliederung des EK-Gewebes ein. Die besondere strukturelle Anordnung dieser Fettgewebsbänder gab

uns den Hinweis, daß mit zunehmendem Fettgewebe, das durch die Aufnahme von Fett in Mesenchymzellen im EK zustande kommt, Veränderungen in der bindegewebigen Septierung des EK auftreten. Es hat sich gezeigt, daß durch zunehmenden Umbau in Fettgewebe die Septen nicht mehr in Form von Bindegewebssträngen vorliegen, sondern in Fettgewebsbänder umgewandelt werden können. Sowohl auf Grund dieser besonderen strukturellen Anordnung als auch durch den Vergleich mit der bindegeweblichen Septierung hat sich ergeben, daß die Verminderung starker Bindegewebssepten in den höheren Lebensaltern z. T. auf die Umwandlung dieser Septen in Fettgewebe zurückzuführen ist.

Zelltypen und Funktionszustand.

Für die Beurteilung des Funktionszustandes unserer sog. Normalfälle ist zu berücksichtigen, daß es sich um EK aus dem Obduktionsgut eines pathologischen Instituts handelt. Zur Beurteilung der Aktivität haben wir in Anlehnung an die Untersuchungen von ERDHEIM, HERXHEIMER, CASTLEMAN und MALLOY, WERNLY und BERDJIS-CHAMSI, RUCART und CHAMPY, ENGFELDT, EGER, SANDRITTER u. Mitarb. sowie eigene frühere Untersuchungen (EDER und HARTL) die verschiedenen Zelltypen bewertet und folgende Einteilung vorgenommen:

1. Schwache Aktivität: Überwiegend dunkle Hauptzellen.
2. Mittlere Aktivität: Vorhandensein von dunklen und hellen Hauptzellen.
3. Starke Aktivität: Vorherrschen von hellen und wasserhellen Zellen.

Bei den Fällen, bei denen jeweils mehrere EK zur Beurteilung zur Verfügung standen, stellt die Klassifizierung einen Mittelwert aus dem Zustandsbild der verschiedenen EK dar. In fast $\frac{1}{3}$ unserer Fälle, bei denen mehrere EK vorlagen, konnten wir feststellen, daß in den einzelnen EK z. T. stärker unterschiedliche Funktionszustände vorlagen. Etwa 60% aller Fälle wiesen einen mittleren Aktivitätszustand auf, 25% zeigten eine schwache Aktivität; nur in 15% wurde ein starker Funktionszustand beobachtet. Obwohl es sich bei unserer Untersuchungsreihe um eine Zufallsreihe aus dem normalen Obduktionsgut handelt, zeigten sich in den einzelnen Altersstufen beträchtliche Unterschiede in der Aktivität der EK. Die Hälfte aller frühkindlichen Fälle wiesen starke Aktivität auf, die andere Hälfte mittlere Aktivität. Schwache Aktivitäten haben wir bei Fällen, die aus der Wachstumsperiode stammen, nicht beobachtet. Erst zum 20. Lebensjahr hin, wo die Zahl unserer Beobachtungen sich häuft, fanden sich etwa in $\frac{1}{3}$ aller Fälle schwache Aktivitäten. In den folgenden Lebensjahren steigt die Anzahl etwas an und liegt im höheren Lebensalter bei etwa 30%. Der Prozentsatz starker und mittlerer Aktivitäten ändert sich nach dem frühkindlichen Lebensalter; starke Aktivitäten werden in unserem Untersuchungsgut etwa bis zum 40. Lebensjahr hin

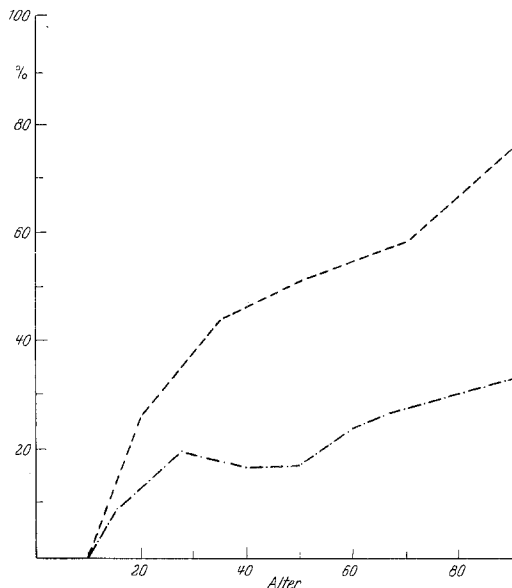


Abb. 3. Die Fettgewebsentwicklung (stärkere Grade) in ihrer Abhängigkeit vom Alter beim normalen (130 Fälle = 100%) und hyperplastischen (43 Fälle = 100%) Epithelkörperchen. Im normalen EK — — —; im hyperplastischen EK — — — — —

laufend weniger und sind dann ungefähr in 15% der Fälle in den folgenden Altersgruppen nachweisbar; die mittlere Aktivität fällt anfänglich ebenfalls ab, zeigt nach dem 20. Lebensjahr wieder eine Häufung und ist von der Hälfte des Lebens ab in etwa 55% der Fälle zu finden.

Neben dieser allgemeinen Bewertung des Funktionszustandes unserer Untersuchungsreihe von Normalfällen erschien von besonderem Interesse die Frage, ob die verschiedenen funktionellen Zustandsbilder gleichmäßig im gesamten EK zu finden sind oder aber ob beim normalen Organ örtliche, herdförmig-funktionelle

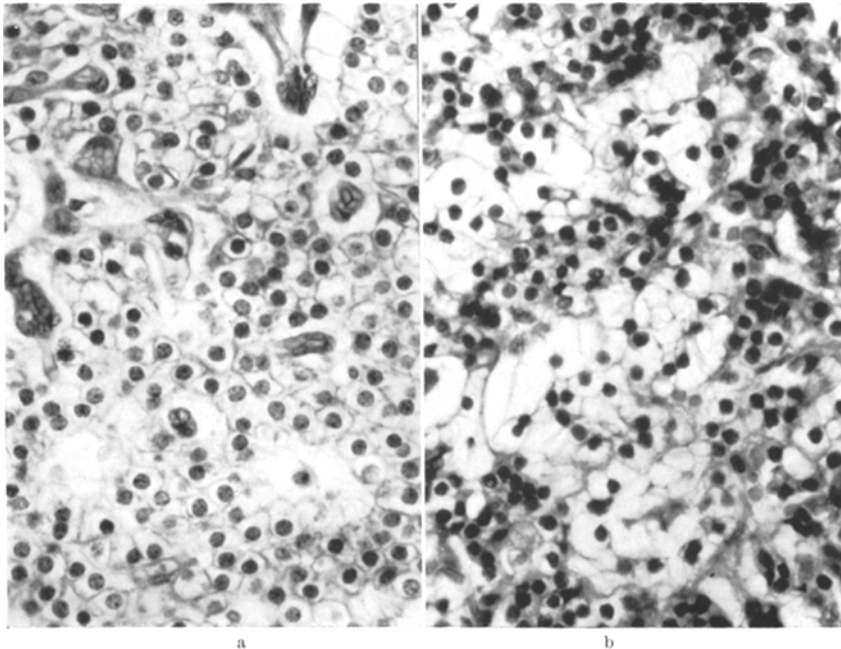


Abb. 4. a Gleichförmige (= diffuse) funktionelle Reaktion, Umwandlung aller Zellen in kleine wasserhelle Zellen; 24jährig, ♀, chronische Glomerulonephritis. b Herdförmige funktionelle Reaktion, gruppenförmige Umwandlung von Zellkomplexen in wasserhelle Zellen; 68jährig, ♂, Herzinfarkt. Vergr. 470 ×

Reaktionen zum Ausdruck kommen. Wir fanden, daß nur eine verhältnismäßig geringe Zahl von EK ein nahezu gleichförmiges Zell- und Funktionsbild aufwies. Der größte Teil der EK zeigte ein Nebeneinander von Zellen verschiedener Aktivitätsstufen, wobei jedoch meist eine Zellart deutlich überwog. In einem größeren Prozentsatz beobachteten wir jedoch, daß auffallend scharf umschriebene Zellgruppen mit deutlich unterschiedlicher funktioneller Reaktion überwiegen können. Die Tatsache, daß kindliche EK überwiegend gleichförmige, diffuse Reaktionen zeigten, veranlaßte uns, die verschiedenen Reaktionsstufen in Gruppen aufzuteilen und ihre Altersbeziehung zu untersuchen. Es wurden drei Gruppen unterschieden:

1. Diffuse Reaktionen, wenn ein gleichförmiger Funktionszustand, gleich welcher Aktivitätsstufe, im gesamten EK vorliegt (s. Abb. 4).
2. Herdförmige Reaktionen, wenn umschriebene Zellgruppen eine eindeutig andere, am Zellbild beurteilte, Aktivitätsstufe aufweisen (s. Abb. 4).

3. Intermediäre Reaktionen, wenn weder eine gleichförmige funktionelle Reaktion noch ausgesprochen abgegrenzte herdförmige Funktionszustände erkennbar sind.

Es zeigte sich, daß die beim EK des Kindes und Jugendlichen vorherrschende diffuse Reaktionsform mit fortschreitendem Alter rasch abnimmt (Abb. 5). Sie ist vom 3. Lebensjahr ab nur noch in durchschnittlich $\frac{1}{4}$ aller Fälle aufzufinden und sinkt im hohen Lebensalter noch weiter ab. Umgekehrt nimmt die intermediäre Reaktionsform mit fortschreitendem Lebensalter prozentual zu, so daß sie zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr in über $\frac{2}{3}$ der EK anzutreffen ist. Die herdförmige Reaktion tritt erstmals zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr auf. Nach dem 4. Lebensjahrzehnt nimmt sie prozentual eindeutig zu und ist vom 50. Lebensjahr ab in etwa $\frac{1}{3}$ der EK feststellbar. Entsprechend ist im gleichen Zeitraum die intermediäre Reaktionsform abgesunken, kann aber bis ins hohe Lebensalter immer noch bei 40% der EK beobachtet werden.

Eine gesonderte Besprechung benötigt das Verhalten der in der Literatur bereits vielseitig bearbeiteten eosinophilen Zellen. Im Sinne unserer Fragestellung erschien es dabei notwendig, zwischen dem Verhalten der einzeln liegenden *eosinophilen Zellen* und dem Auftreten zusammenhängender Komplexe aus eosinophilen Zellen zu unterscheiden. Die eosinophilen Einzelzellen sind im jugendlichen Alter nicht oder nur in geringer Zahl, beim Erwachsenen dagegen vermehrt anzutreffen. In unserem Untersuchungsgut fand sich in keinem Fall einer starken Aktivität, gleich welchen Alters, ein reichliches Vorkommen eosinophiler Einzelzellen. Die Untersuchung dieser Zellen in Beziehung zum Lebensalter ergibt (Abb. 6), daß vom

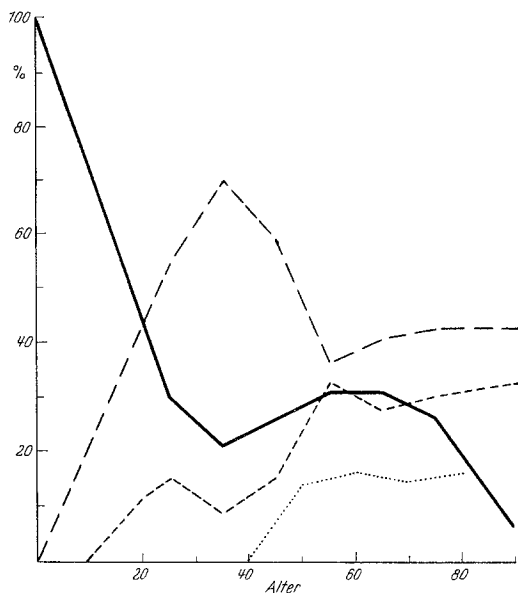


Abb. 5. Die Häufigkeit diffuser und herdförmiger funktioneller Reaktionen des Epithelkörperchenparenchyms in den verschiedenen Lebensaltern beim normalen EK; Vergleich mit herdförmigen Wachstumsvorgängen (130 Fälle = 100 %). Diffuse funktionelle Reaktion —; intermediäre funktionelle Reaktion — — —; herdförmige funktionelle Reaktion - - - - -; herdförmige Wachstumsvorgänge

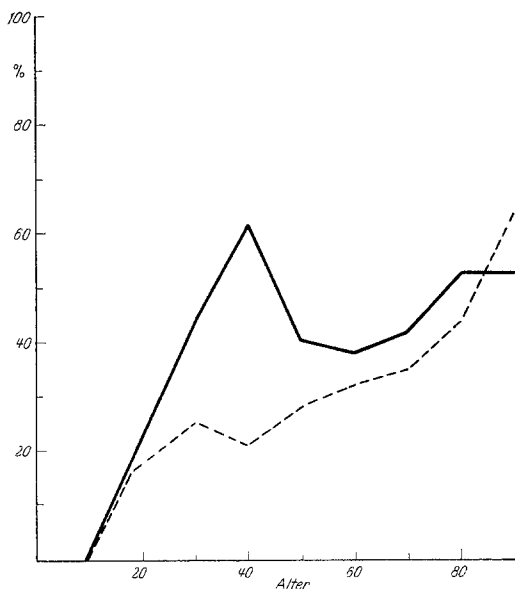


Abb. 6. Die Häufigkeit eosinophiler Einzelzellen und sog. eosinophiler Komplexe in verschiedenen Lebensaltern (130 Fälle = 100 %). Eosinophile Einzelzellen —; Komplexe eosinophiler Zellen - - - - -

10. Lebensjahr ab reichlich eosinophile Einzelzellen auftreten, die an Häufigkeit rasch zunehmen, so daß zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr das Maximum erreicht ist, während die EK der höheren Altersstufen auch in etwa 40–50% aller Fälle reichlich eosinophile Einzelzellen aufweisen, wobei jedoch diese Zahl 10–20% unter dem Maximum liegt. Vergleicht man hiermit die Häufigkeit eosinophiler Komplexe des gleichen Untersuchungsmaterials, dann zeigt sich auffallenderweise eine Abweichung vom Kurvenverlauf der prozentualen Häufigkeit der eosinophilen Einzelzellen. Die eosinophilen Komplexe finden sich zwar gleichfalls vom 10. Lebensjahr ab, an Häufigkeit rasch zunehmend, jedoch steigt hier die Häufigkeit in den späteren Lebensaltern relativ stetig, ohne daß etwa, wie bei den eosinophilen Einzelzellen, ein Maximum im Bereich des 30. und 40. Lebensjahres ausgeprägt wäre. Eine Deutung dieser Befunde erfolgt im Rahmen der Besprechung, da sie im wesentlichen von der Bewertung der eosinophilen Zellen abhängt.

Besprechung

Ziel der Untersuchungen dieses ersten Abschnittes war die Feststellung von Veränderungen der Struktur sowie des Funktionszustandes und ihre exakte zahlenmäßige Aufschlüsselung, da deren Vergleich mit den Befunden im hyperplastischen EK zur Bearbeitung der Frage der herdförmigen Hyperplasien bedeutungsvoll schien. Die von GETZOWA und DANISCH betonte Feststellung, daß das Bindegewebe im EK im Alter zunehme, wurde von HERXHEIMER dahingehend eingeschränkt, daß zwar im Alter vermehrt Bindegewebe im EK zu finden sei, daß jedoch nur $\frac{1}{5}$ der EK der Erwachsenen eine starke bindegewebige Untergliederung aufweise. Unsere Untersuchungen haben die Notwendigkeit gezeigt, zwischen der aus kollagenen Fasern bestehenden Grobstruktur und der Feinstruktur aus argyrophilen Fasern zu unterscheiden. Nach unseren Befunden zeigt die Grobstruktur eine eindeutige altersabhängige Vermehrung der kollagenen Fasern, meist in Form einer septalen Untergliederung, wobei die prozentuale Häufigkeit in unserem Untersuchungsgut mit den von HERXHEIMER erhobenen Befunden übereinstimmt. Hierdurch wird, wie auch SCHALL feststellte, das homogene EK-Parenchym untergliedert, jedoch nur in etwa 20% der Fälle in ausgeprägter Form.

Die Veränderungen der Feinstruktur dagegen zeigen keine altersabhängigen Beziehungen. Der von uns im Gegensatz zu ALLARA und in Übereinstimmung mit PLENK festgestellte Wechsel zwischen der Umspinnung größerer Zellgruppen und der Ausbildung von Fasernetzen zwischen den einzelnen EK-Zellen scheint nach unseren Beobachtungen in Beziehung zum jeweiligen Funktionszustand zu stehen.

Während BENJAMINS, ERDHEIM, PETERSEN, v. VEREBÉLY und GOSSMANN eine Zunahme von *Fettgewebe* im EK im Alter beobachteten, stellten vor allem DANISCH sowie WERNLY und BERDJIS-CHAMSI die Abhängigkeit vom Ernährungszustand in den Vordergrund, eine Annahme, die von SCHALL abgelehnt wird. Nach HERXHEIMER entspricht die Stärke der Fettgewebsentwicklung etwa dem Grad der Bindegewebsmenge, von der das EK durchzogen ist. Wir haben gezeigt, daß mit zunehmendem Lebensalter auch die Zahl der EK mit reichlichem Fettgewebe zunimmt, wobei die Ausbildung des Fettgewebes in Zusammenhang mit der septalen Untergliederung des EK steht. Dies gilt nicht uneingeschränkt, da bei extremen Graden von Fettgewebsentwicklung die stärkeren Bindegewebssepten in Fettgewebe umgewandelt werden und somit nicht mehr nachweisbar sind. Daraus erklärt sich, daß in hohen Altersgruppen eine starke septale Unterglie-

rung kaum mehr nachweisbar ist. Aus dieser Beobachtung folgt, daß hier die bandförmige Ausbreitung des Fettgewebes Ausdruck der septalen Aufgliederung des EK ist. Mit einer Altersinvolution (ZUCKERKANDL) hat diese Veränderung nichts zu tun, da auch im hohen Lebensalter stärkste Aktivitätssteigerungen beobachtet werden können. — Obwohl bei der Entwicklung des Fettgewebes Zusammenhänge mit dem allgemeinen Ernährungszustand außer Zweifel stehen, wurden stärkste Grade einer Lipomatose der EK auch bei hochgradig kachektischen Menschen beobachtet. Der enge Zusammenhang in der Entwicklung des Fettgewebes mit dem Grad der septalen Untergliederung scheint uns besonders wichtig.

Ebenso wie bei NOODT, HERXHEIMER, BARGMANN, WERNLY und BERDJIS-CHAMSI, EGER und VAN LESSEN zeigte in unserem Untersuchungsgut die Altersverteilung der verschiedenen Funktionszustände, daß im Wachstumsalter fast kein EK schwache Aktivität aufwies, sondern sich etwa zur Hälfte starke und mittlere Aktivität fanden. Nach dem Wachstumsalter zeigt dagegen die Mehrzahl der EK schwache und mittlere Aktivitäten, während nur in einem geringen Prozentsatz starke Aktivität nachweisbar war, die, was wesentlich ist, auch im höchsten Lebensalter eintreten kann. Damit entspricht die Verteilung der verschiedenen Funktionszustände bezüglich des Lebensalters dem auch von anderen Autoren gefundenen Verhalten. Von besonderem Interesse für die weitere Untersuchung ist jedoch die Feststellung, daß nur im jugendlichen Alter die Mehrzahl der EK eine gleichmäßige, alle Zellen betreffende schwache, mittlere oder starke Aktivität aufweisen, d. h. also, das EK funktionell gleichmäßig und diffus reagiert. Mit zunehmendem Lebensalter fanden sich nämlich, wie dargestellt, umschriebene Bezirke im EK, die funktionell andersartig reagierten, d. h. herdförmig-funktionelle Reaktionen (s. Abb. 4). Die prozentuale Aufschlüsselung nach diesen Gesichtspunkten weist darauf hin, daß diese Verschiebung von der diffusen zur herdförmig-funktionellen Reaktion nur in einem kleinen Prozentsatz der Fälle auftritt, so daß es sich hier nicht um eine generelle altersabhängige Erscheinung handeln kann. Auf die Erklärung dieses Phänomens wird unten ausführlicher eingegangen, jedoch sei bereits hier darauf hingewiesen, daß sich eine gewisse Parallelität zwischen dem Auftreten der herdförmigen funktionellen Reaktionen und dem Auftreten der septalen Untergliederung des EK-Parenchyms ergibt.

Von besonderem Interesse in diesem Zusammenhang ist das Verhalten der *eosinophilen Zellen*, deren Alterszunahme zwar seit langer Zeit bekannt ist, deren funktionelle Bedeutung jedoch unterschiedlich interpretiert wurde (HERXHEIMER, BARGMANN, WERNLY und BERDJIS-CHAMSI, RUCART, EGER und VAN LESSEN). Diese unterschiedlichen Deutungsversuche — von der Annahme einer spezifischen sekretorischen Leistung bis zu der Auffassung, daß es sich hier um Involutionsveränderungen handle — sind seit der Einreihung in die onkocytären Zellformen durch HAMPERL (1936) dahingehend eingeengt worden, daß es sich bei diesen Zellen um eine besondere Zustandsform von EK-Zellen handelt. Neuere Untersuchungen (EGGER und VAN LESSEN, EDER und HARTEL) haben gezeigt, daß EK-Zellen in dieser Zustandsform keinen Anteil an der aktiven Hormonproduktion des EK haben; gegen die Annahme, daß alle diese Zellen einem Absterbevorgang anheimfallen, sprechen jedoch sowohl die statistischen Untersuchungen wie auch die histochemischen Befunde (TREMBLAY und PEARSE) und elektronenoptischen Ergebnisse (TRIER). Der Nachweis zahlreicher Mitochondrien sowie zahlreicher Fermente im Cytoplasma der eosinophilen Zellen spricht dafür, daß öfter zu beobachtende Schrumpfungsvorgänge am Kern nicht ohne weiteres als Kernpyknose gedeutet werden dürfen. Aus ähnlichen Gründen wurde bereits früher (BARGMANN, WERNLY und BERDJIS-CHAMSI, RUCART u. a.) versucht, zwischen verschiedenen Formen von eosinophilen Zellen zu unterscheiden, wohl ebenfalls unter dem Eindruck, daß die eosinophilen Zellen keine in

jeder Hinsicht gleichzusetzende einheitliche Zellform bzw. Zustandsform darstellen. Ob die Deutung von EGER und VAN LESSEN regelmäßig zutrifft, der besondere Cytoplasmazustand in diesen Zellen sei darauf zurückzuführen, daß diese vorher eine hohe Stoffproduktion vollbracht haben, erscheint uns offen. Wesentlich im Rahmen der vorliegenden Besprechung ist jedoch die Feststellung, daß es sich bei den eosinophilen Zellen um einen besonderen, anscheinend z.T. reversiblen Zustand handelt, mit dem eine Funktionsänderung (nämlich ein Ruhezustand) verknüpft ist. Wertet man unter dieser Voraussetzung unsere Befunde, so ist die Unterscheidung zwischen eosinophilen Einzelzellen und eosinophilen Komplexen bedeutungsvoll. Daß wir mit steigendem Lebensalter eine Zunahme der eosinophilen Einzelzellen beobachteten, entspricht den Feststellungen fast aller anderen Untersucher. Daß wir hierbei

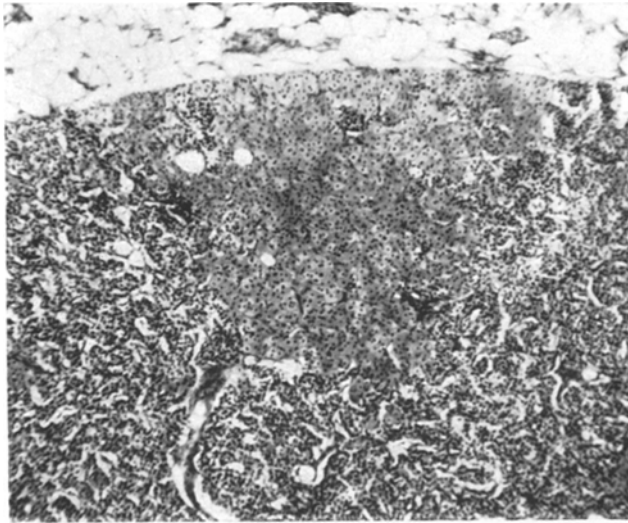


Abb. 7. Keilförmiger Komplex aus eosinophilen Zellen. Vergr. 105 ×

in Fällen starker Aktivität in keinem Lebensalter reichlich eosinophile Einzelzellen fanden entspricht der Deutung der Funktion dieser Zellen. Wenn wir aber unter diesen Voraussetzungen zeigen konnten, daß Komplexe eosinophiler Zellen ebenfalls mit dem Alter zunehmen, wobei der Kurvenverlauf nicht ganz dem der eosinophilen Einzelzellen entspricht, so folgt daraus, daß mit zunehmendem Lebensalter immer häufiger geschlossene Teile des EK-Parenchyms diesen besonderen, auch funktionell andersartigen Zellzustand aufweisen. Sie sind damit der morphologisch leicht faßbare Ausdruck herdförmiger Zustands- und Funktionsänderungen von EK-Zellen. Die häufig zu beobachtende Anordnung etwa in Keilform (Abb. 7) oder entlang eines durch Septen abgegrenzten EK-Abschnittes weist darauf hin, daß bei dem Übergang in diese besondere Zustandsform der eosinophilen Komplexe Durchströmungsverhältnisse eine Rolle spielen müssen, wenn man zum Vergleich nur die häufig keilförmige Anordnung von Infarkten heranzieht. Ebenso wie die mit dem Alter zunehmend beobachtbaren herdförmigen Funktionssteigerungen bei Aktivierungsprozessen stellen auch die eosinophilen Zellkomplexe den Ausdruck herdförmiger funktioneller Reaktionen der EK-Zellen dar.

II. Untersuchungen am hyperplastischen Epithelkörperchen

In 43 Fällen aus unserem Untersuchungsgut fanden wir EK mit einer offenkundigen Hyperplasie, wobei hierzu nur Fälle gerechnet wurden, bei denen aus der Größenzunahme oder aber aus dem Zellbild ein Wachstumsprozeß angenommen werden konnte. Zweifelhafte Fälle im Zustand funktioneller Hochleistung wurden nicht mit einbezogen. In 13 Fällen lagen Nierenerkrankungen (chronische Glomerulonephritis, Schrumpfnieren verschiedener Genese) vor, in fünf Fällen Leukämien oder Plasmocytome, in zehn Fällen fanden sich verschiedene maligne Geschwülste, in drei Fällen mit ausgedehnter Knochenmetastasierung.

Struktur. An diesen hyperplastischen EK wurden diejenigen Strukturanteile untersucht, deren Verhalten im vorstehenden Abschnitt am normalen EK dargestellt wurden. Die Untersuchung der Grobstruktur des Bindegewebes ergab (Abb. 8), daß die EK vor dem 20. Lebensjahr bindegewebsfrei waren. Die Zahl bindegewebsfreier hyperplastischer EK verringerte sich bis zum 60. Lebensjahr bis auf 25% und blieb im hohen Lebensalter bei etwa 30%. Nach dem 2. Jahrzehnt wird zum ersten Mal Bindegewebe der Stärkestufe 2 (s. Abschnitt I) beobachtet. Die Zahl der EK mit diesem Bindegewebsanteil steigt bis zum 30. Lebensjahr auf etwa 20% an und erreicht um das 60. Lebensjahr eine Höhe von 33%. Erst zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr finden sich EK mit Bindegewebe der Gruppe 3, die ihren höchsten Wert etwa mit 20% um das 40. Lebensjahr erreichen. Die Anzahl der EK mit dieser Bindegewebsstärke verringert sich von da an und beträgt um das 80. Lebensjahr nur noch 7%. Die schwächste Bindegewebsstufe erscheint zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr, steigt dann rasch an und ist im 5. Lebensjahrzehnt in etwa $\frac{1}{4}$ aller EK zu finden. Die stärkste Bindegewebsgruppe wurde nur in 8% zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr beobachtet.

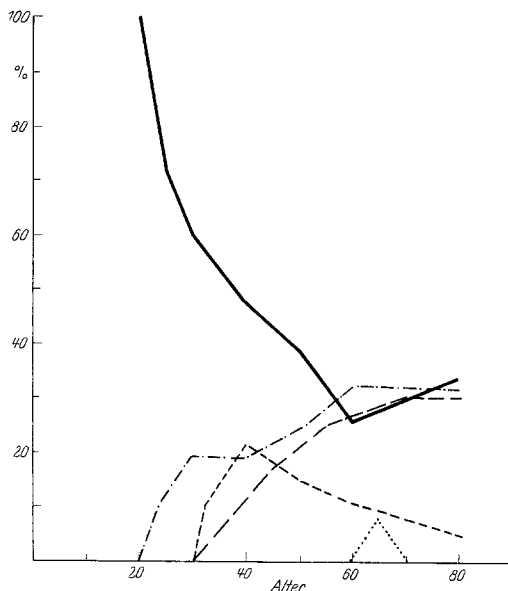


Abb. 8. Die bindegewebige Parenchymuntergliederung im hyperplastischen Epithelkörperchen (43 Fälle = 100%) und ihre Abhängigkeit vom Lebensalter (vgl. Abb. 1). Gruppeneinteilung s. Text. Bindegewebsfrei —; Gruppe 1 — — —; Gruppe 2 — — — —; Gruppe 3 — — — — —; Gruppe 4 — — — — —.

Ein Vergleich mit den entsprechenden Kurven der Normalfälle zeigt, daß mit Ausnahme des Bindegewebes der Gruppe 1 bei den hyperplastischen EK ein ähnliches Verhalten bindegewebsfreier und bindegewebshaltiger EK erkennbar ist und daß bei letzteren ebenfalls eine deutliche Altersbeziehung im Auftreten der einzelnen Stärkekassen des Bindegewebes feststellbar ist. Allerdings treten die Bindegewebsanteile bei den hyperplastischen EK wesentlich später und auch in geringerer Anzahl auf; daraus ergibt sich, daß im Unterschied zu den normalen EK bis zum 5. Jahrzehnt ein großer Teil der hyperplastischen EK frei von Bindegewebe ist. Allerdings findet sich unter den durch Bindegewebe unterteilten hyperplastischen EK die Mehrzahl der herdförmigen Hyperplasien (s. unten).

CASTLEMAN und MALLORY waren der Meinung, daß die EK selbst im Falle der Hyperplasie eine gleiche, unveränderte Menge von Fettgewebe enthalten, während WERNLY und BERDJIS-CHAMSI feststellten, daß bei Hyperplasie eine deutliche Verminderung des interstitiellen Fettgewebes eintritt. Wie bei den Normalfällen fanden sich in unserem Untersuchungsgut bei den hyperplastischen EK erstmals zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr Fälle mit stärkeren Fettgewebsanteilen. Mit zunehmendem Lebensalter ließ sich gleichfalls eine deutliche,

stetig ansteigende Häufigkeit von EK mit Fettgewebe bei der Hyperplasie feststellen, jedoch verläuft die Alterskurve hier (s. Abb. 3) wesentlich flacher als bei den Normalfällen. Bei den Hyperplasien ist der Anteil stärker fettgewebshaltiger EK nur etwa halb so groß wie bei den Normalfällen.

Funktionszustand. Obwohl bei den hyperplastischen EK in der Regel eine Hochfunktion vorlag, konnte ebenso wie bei den Normalfällen eine Unterteilung in diffuse, intermediäre und herdförmige Reaktionen vorgenommen werden. Eine Aufteilung der prozentualen Häufigkeit ergab folgendes: Die diffuse Reaktion

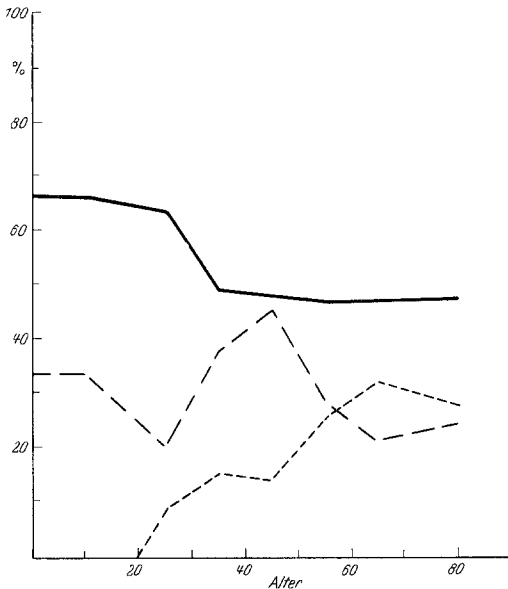


Abb. 9. Die Häufigkeit diffuser und herdförmiger funktioneller Reaktionen des Epithelkörperchenparenchyms in den verschiedenen Lebensaltern beim hyperplastischen Epithelkörperchen (43 Fälle = 100 %). Diffuse funktionelle Reaktion ———; intermediäre funktionelle Reaktion — — —; herdförmige funktionelle Reaktion - - - - -

ist in durchschnittlich 53 %, die intermediäre in 29 %, die herdförmige in 18 % der Fälle anzutreffen. Vergleicht man hiermit die Durchschnittswerte der normalen EK, bei denen sich die diffuse Reaktion in 34 %, die intermediäre in 47 % und die herdförmige in 19 % findet, so zeigt sich, daß die Verschiebung der Reaktionshäufigkeit zugunsten der diffusen Reaktion fast völlig auf Kosten der intermediären erfolgt. Auffallend ist, daß die herdförmige Reaktion bei den hyperplastischen EK in fast dem gleichen Prozentsatz anzutreffen ist wie bei dem normalen EK. Eine altersmäßige Aufschlüsselung zeigt (Abb. 9), daß im Fall der Hyperplasie die Zahl der EK mit diffuser Reaktion im jugendlichen Lebensalter in etwa $\frac{2}{3}$ aller Fälle anzutreffen ist und danach langsam abfällt; mit dem 40. Lebens-

jahr ist sie noch bei der Hälfte der EK nachweisbar. Die intermediäre Reaktion wird im jugendlichen Lebensalter in $\frac{1}{3}$ der Fälle beobachtet, sie findet sich später (40.—50. Lebensjahr) in etwa 40 % und fällt zum Alter hin deutlich ab. Die herdförmige Reaktion wird erstmalig ab dem 20. Lebensjahr beobachtet, ihre Zahl nimmt mit dem Alter stetig zu und ist zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr in etwa 30 % aller Fälle feststellbar.

Die diffuse Hyperplasie. Die diffuse Hyperplasie ist in der Regel durch eine Volumenvergrößerung (mit Zellvermehrung) gekennzeichnet, wobei alle EK-Zellen in hochaktive Zellformen umgewandelt sind. Häufig findet sich dabei eine Mischung von hellen Hauptzellen und wasserhellen Zellen, z.T. jedoch auch überwiegend nur eine der beiden Zellformen. In dieser Gruppe findet sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Literatur (s. ÜHLINGER, OHNTRUP) die Mehrzahl der Fälle, die an Urämie verstarben oder bei denen Entmineralisierungsvorgänge am Skelettsystem vorlagen (Metastasen). Auffallend ist, daß bei sicherer

Hyperplasie nur ganz vereinzelt Mitosen oder sonstige Anhaltspunkte für Zellneubildungen zu beobachten sind. Dieses Verhalten steht in Übereinstimmung mit Beobachtungen an Hyperplasien anderer inkretorischer Organe. Wesentlich für die vorliegende Bearbeitung ist die sich daraus ergebende Schlußfolgerung, daß anscheinend neugebildete Zellen rasch in das Stadium der Hochfunktion übergeführt werden, so daß das Bild der diffusen Hyperplasie mit Hochfunktion entsteht. Nur an Einzelfällen läßt sich an Hyperplasien, die noch nicht als herdförmige Wachstumsreaktionen bezeichnet werden können, feststellen, daß im

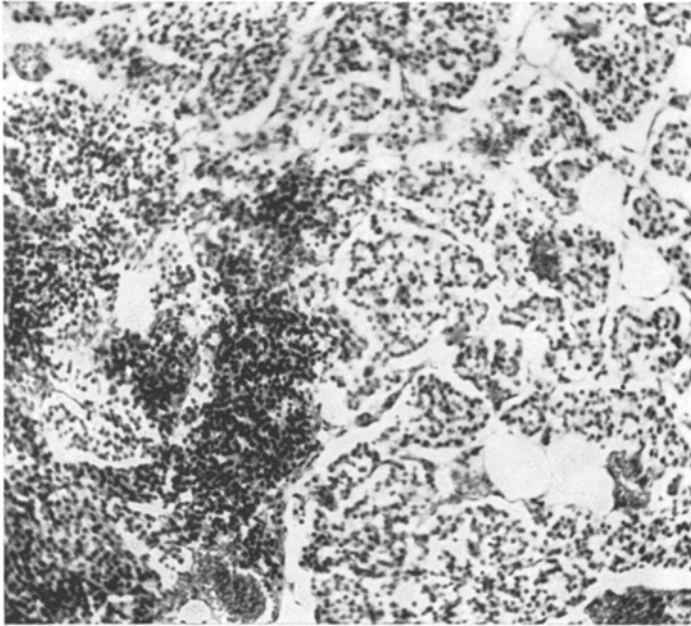


Abb. 10. Gruppenförmige Anordnung kleiner jugendlicher Parenchymzellen, keine strukturelle Abgrenzung; das übrige Epithelkörperchen besteht vorwiegend aus hellen Hauptzellen. Vergr. 175 ×

EK Zellgruppen kleiner dunkler Zellen vorliegen, die sich jedoch deutlich von den sog. Hauptzellen unterscheiden (Abb. 10).

Wir deuten diese Beobachtungen als Wachstumszentren jugendlicher Zellen, die anscheinend vornehmlich in der Umgebung von Gefäßen auftreten. Ob diese Veränderungen mit den von WERNLY und BERDJIS-CHAMSI festgestellten dunklen Zellbändern übereinstimmen, können wir nicht sagen. Diese Autoren haben dieses sog. „Toile d'araignée“ ebenfalls in einigen hyperplastischen EK beobachtet, deuten diese Veränderungen jedoch als komprimierte EK-Zellen, die durch den Druck von wasserhellen Zellen auf noch nicht stimulierte Zellen entstanden sind. Für unsere Beobachtungen ist zu betonen, daß es sich hierbei nicht, wie bei WERNLY und BERDJIS-CHAMSI um Frühformen einer sich entwickelnden Hyperplasie gehandelt hat und daß die beobachteten Zellherde nicht in Form eines Spinnennetzes vorliegen. Lediglich für diese Einzelbeobachtungen muß somit mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß bei einer diffusen Hyperplasie größere umschriebene Zentren wachsender EK-Zellen vorliegen. Bei der Überlegung, wie ein EK beschaffen sein wird, in dem derartige Gruppen wachsender Zellen in die Hochfunktion überführt werden, liegt die Annahme nahe, daß hier die normalen Strukturen, insbesondere die Gefäßversorgung des EK, nicht mehr ausreichen, so daß neue Gefäßbäume und Capillaren gebildet werden müssen. Möglicherweise liegen hier Frühveränderungen vor, die später zu EK-Bildern mit ausgesprochen herdförmigem hyperplastischem Wachstum führen.

Die herdförmige Hyperplasie. Vor der Darstellung unserer Befunde an EK mit herdförmigen hyperplastischen Wachstumsvorgängen erscheint es notwendig, auf die Schwierigkeiten bei der Erfassung dieser Wachstumsprozesse sowie ihre begriffliche Abgrenzung kurz einzugehen.

Als herdförmige Hyperplasie sind alle Wachstumsvorgänge zu bezeichnen, die in einem umschriebenen Abschnitt des EK-Parenchyms stattgefunden haben, so daß dieser Bezirk deutlich von dem umgebenden Parenchym abgegrenzt ist. Bei der engen Verknüpfung des hyperplastischen Wachstumsvorganges mit der funktionellen Mehrleistung muß die Beurteilung des Funktionszustandes besonders berücksichtigt werden. Besonders wesentlich erscheint dabei die Feststellung, daß der Begriff „herdförmige Hyperplasie“ lediglich besagt, daß zu Beginn des hyperplastischen Wachstumsvorganges als auslösende Ursache eine Mehrleistung bzw. Hochfunktion der Zellen vorgelegen hat. Er besagt nicht, daß nach erfolgter Hyperplasie zum Zeitpunkt der Untersuchung die neugebildeten Zellkomplexe noch in diesem Zustand der Mehrfunktion vorliegen müssen. Damit ist klargestellt, daß hiermit auch keinerlei Aussagen über die funktionelle Leistung des übrigen EK-Parenchyms außerhalb des hyperplastischen Prozesses verknüpft sind.

Wie oben dargestellt wurde, sind im sog. normalen EK in einem gewissen Prozentsatz umschriebene herdförmige Funktionssteigerungen anzutreffen. Dabei ergibt sich die grundsätzliche Schwierigkeit, zu beurteilen, ob eine derartige umschriebene funktionelle Reaktion lediglich durch eine lokal begrenzte Funktionssteigerung zustande gekommen ist oder aber, ob in ihrem Rahmen bereits Zellteilungen eingetreten sind. Soweit herdförmig-funktionelle Reaktionen in EK mit dunklen Hauptzellen, d.h. Zellen in der Ruheform, mit einer Umwandlung zu hellen Hauptzellen vorliegen, entstehen keine besonderen Schwierigkeiten. Wenn jedoch die umschriebene Funktionssteigerung in einem sonst funktionell nicht stimulierten EK bis zur Entwicklung höchster Leistungssteigerung (wasserhelle Zellen) führen kann, ist mit der Möglichkeit eines Wachstumsprozesses jederzeit zu rechnen. Worauf diese umschriebenen Funktionssteigerungen zurückzuführen sind, ist bis heute weitgehend unklar, obwohl die Vorstellung naheliegt, daß Durchströmungsverhältnisse hierfür wesentlich verantwortlich sind. Hierfür sprechen auch unsere oben dargestellten Beobachtungen an den eosinophilen Zellkomplexen, die darüber hinaus zeigen, daß derartige herdförmige Funktionsänderungen anscheinend den gesamten Cyclus der Funktionssteigerung bis zur Überführung in den besonderen Zustand der eosinophilen Zellen herbeiführen können. Wenn zwar erhebliche Schwierigkeiten in der Abgrenzung herdförmiger funktioneller Reaktionen gegenüber herdförmig-hyperplastischen Wachstumsvorgängen bestehen können, so ergibt sich jedoch eine völlig andere Sachlage, wenn Parenchymkomplexe bei der Neubildung in Form von Knotenbildungen (Abb. 11) durch eine Kapsel von dem übrigen Strukturgefüge abgetrennt werden. Die Entwicklung eines hierbei häufig zu beobachtenden offenkundig anders aufgebauten Capillarnetzes zeigt, daß damit ein Wachstumsvorgang stattgefunden hat, der nicht nur in einer einfachen umschriebenen Zellvermehrung besteht, sondern gleichzeitig zu einem neuen „Stroma“ geführt hat. Mit der Feststellung eines umschriebenen Wachstums von Parenchym- und Gefäßgerüst mit zunehmender capsulärer Abgrenzung liegen unseres Erachtens alle morphologischen Kriterien vor, die dem in der Wachstumspathologie gebrauchten Begriff des Adenoms entsprechen.

Bei der Untersuchung unserer sog. normalen EK haben wir mehrfach (19 Fälle) derartige herdförmige Wachstumsvorgänge, die ebensogut als Mikroadenome bezeichnet werden könnten, beobachtet. Nur bei drei Fällen finden sich in den durch den Strukturumbau gekennzeichneten herdförmigen Hyperplasien Zellen gleicher Funktion wie im übrigen Parenchym. Es besteht jedoch die Gefahr, daß bei funktionsgleichem Parenchym derartige Neubildungen relativ leicht übersehen werden, solange nicht eine eindeutige strukturelle Abgrenzung vorliegt. Bei zwölf der von uns eindeutig diagnostizierten herdförmigen Hyperplasien mit capsulärer Abgrenzung fand sich eine wesentlich stärkere Funktion als im übrigen EK, meist in Form heller oder wasserheller Zellen. Bei vier Fällen beobachteten wir in solchen sog. Mikroadenomen neben einzelnen wasserhellen Zellen eosino-

phile Zellen. In Anlehnung an die oben näher dargestellte Deutung der eosinophilen Zellen glauben wir, daß hier zuerst eine Hochfunktion vorlag, wobei zum Zeitpunkt der Untersuchung die Mehrzahl der Zellen in (funktionell inaktive) eosinophile Zellen umgewandelt wurde. Daraus ergibt sich, daß die Frage des herdförmigen Wachstums zwar eng mit der funktionellen Leistung des EK verknüpft ist, daß jedoch herdförmige Wachstumsreaktionen und Adenome je nach den Anforderungen des Organismus und dem Zeitpunkt der Untersuchung einen unterschiedlichen Funktionszustand aufweisen können. Darauf weist auch be-

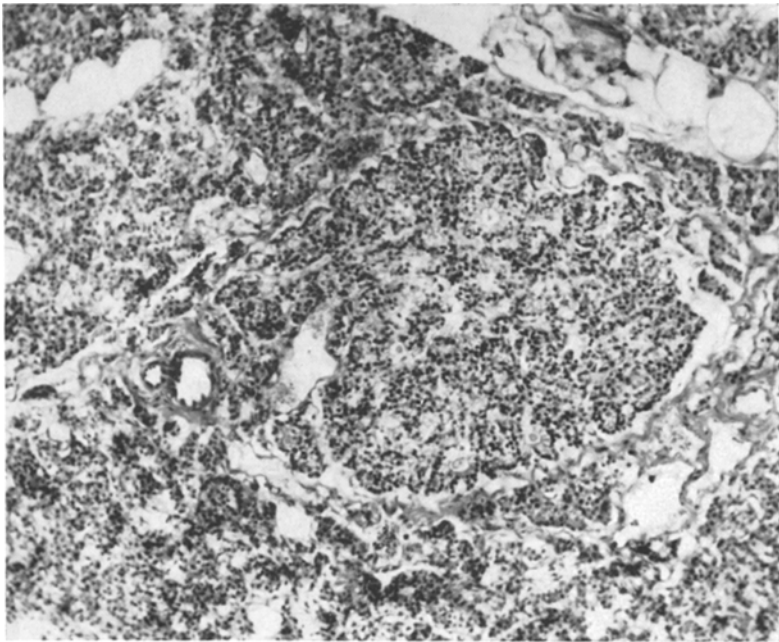


Abb. 11. Herdförmige Hyperplasie im funktionell nicht aktiven Epithelkörperchen mit deutlicher struktureller Abgrenzung und andersartigem Parenchymaufbau. Vergr. 200 ×

reits die Tatsache hin, daß bei diesen Fällen das übrige EK-Parenchym keine gesteigerte Funktion zeigt. Anhaltspunkte für einen Hyperparathyreoidismus lagen in dieser Untersuchungsgruppe nicht vor.

Bei 43 Fällen mit EK-Hyperplasie fanden sich sieben als Mikroadenome zu bezeichnende herdförmige Hyperplasien. Die herdförmige Hyperplasie im hyperplastischen EK unterscheidet sich in einigen Punkten von den Befunden herdförmiger Hyperplasien im sog. normalen EK. Da hier in der Regel das EK-Parenchym im Stadium einer Hochfunktion vorliegt, ist es verständlich, daß sich herdförmige Wachstumsreaktionen nur zu einem geringen Teil durch unterschiedliche funktionelle Leistung gegenüber dem restlichen Parenchym erkennen lassen. Andererseits ist hier die Schwierigkeit einer Abgrenzung herdförmiger Hyperplasien von herdförmigen funktionellen Reaktionen wesentlich geringer. Herdförmige Hyperplasien im hochfunktionierenden, z.T. diffus hyperplastischen EK machen sich fast ausschließlich durch die strukturelle Abgrenzung geltend. Trotz weitgehender funktioneller Gleichheit im EK-Parenchym sowie in der herdförmigen Hyperplasie lassen sich jedoch in einigen Fällen geringe funktionelle

Differenzen feststellen, und zwar in dem Sinne, daß in der herdförmigen Hyperplasie noch größere wasserhelle Zellen vorliegen als im übrigen EK. Ein besonders deutlicher funktioneller Unterschied liegt dann vor, wenn das Parenchym der adenomatösen Hyperplasie bereits Übergänge zu eosinophilen Zellen aufweist, um

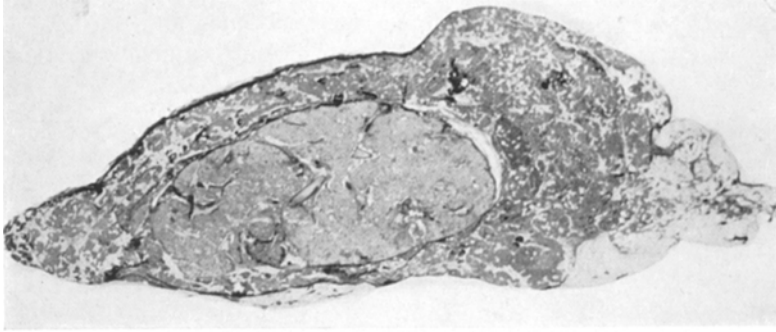


Abb. 12. Mikroadenom mit deutlicher Kapsel (s. Abb. 14 und 13). 63jährig, ♂, Gallenblasencarcinom. Vergr. etwa 4 ×

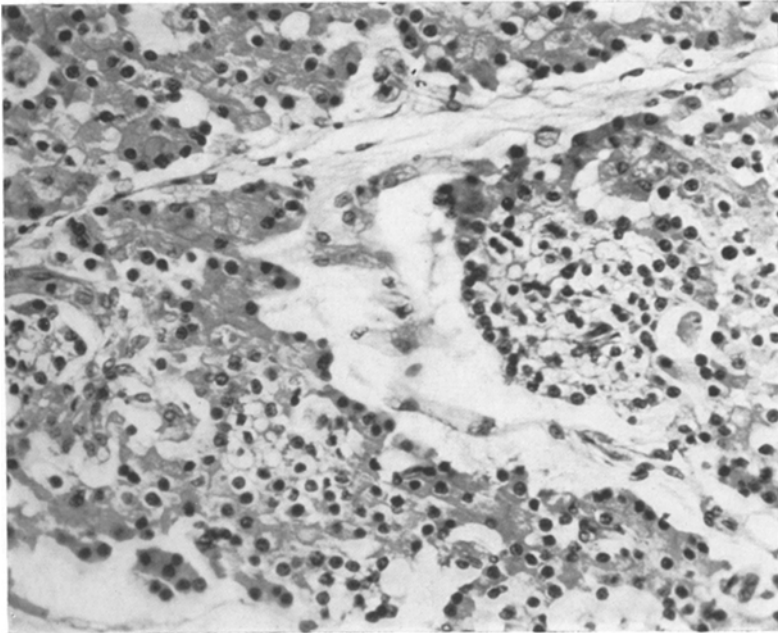


Abb. 13. Ausschnitt aus Abb. 12, das Mikroadenom besteht neben eosinophilen Zellen aus wasserhellen Zellen. Vergr. 260 ×

schließlich das Vollbild des sog. eosinophilen Adenoms zu erreichen. Zwei von unseren Fällen (63jährige Frau, Gallenblasencarcinom; 59jähriger Mann, Endarteriitis) sind in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse (Abb. 12). In beiden Fällen fanden sich jeweils in einem EK ein größeres Adenom, das vorwiegend aus dunklen und hellen eosinophilen Zellen bestand, dazwischen jedoch größere und kleinere Gruppen wasserheller Zellen (Abb. 13). Daraus geht hervor, daß diese eosinophilen Adenome nicht aus einer besonderen (eosinophilen) Zellart,

sondern durch Umwandlung einer ursprünglich hochaktiven Hyperplasie entstanden sind. Bezeichnend ist dabei, daß sowohl das umgebende Parenchym als auch die anderen EK höchste Aktivität mit hellen und wasserhellen Zellen aufwiesen. Dabei ist besonders auffallend, daß auch das übrige Parenchym der anderen EK durch starke bindegewebige Septen untergliedert war und sich darüber hinaus weitere deutlich abgegrenzte adenomatöse Bezirke aus wasserhellen Zellen fanden (Abb. 14). Das Vorkommen derartiger Mikroadenome mit unterschiedlichem Funktionszustand in verschiedenen EK desselben Falles weist auf das zeit-

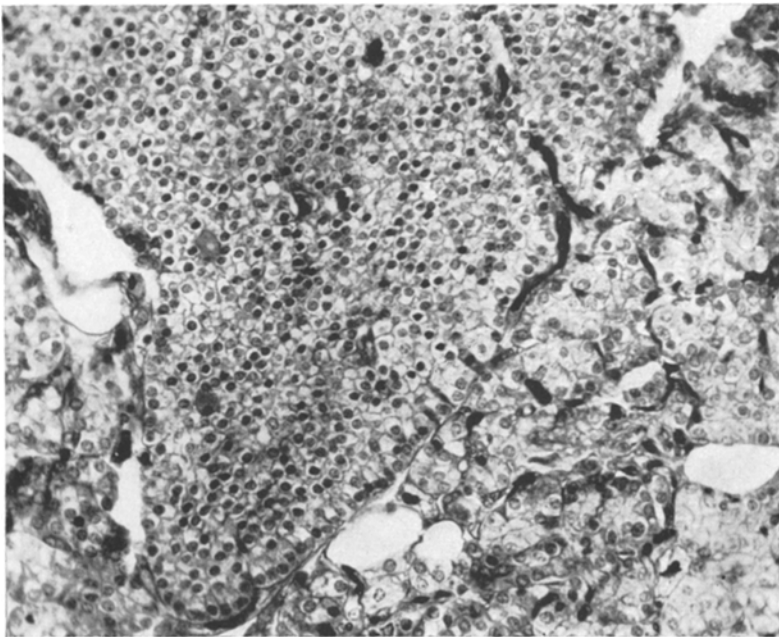


Abb. 14. Anderes Epithelkörperchen des gleichen Falles wie Abb. 12 und 13. Bei Hochfunktion finden sich hier deutliche strukturell abgegrenzte Parenchymkomplexe, die gleichfalls Hochfunktion aufweisen, sich jedoch auch funktionell vom übrigen Parenchym abgrenzen. Vergr. 300 \times

liche Nacheinander von Funktion und Entstehung herdförmiger Hyperplasien hin. Im übrigen zeigen beide Beobachtungen, bei denen die Adenome runde bis ovale Gestalt haben, daß auch in hyperplastischen EK knotige Hyperplasien mit dieser typischen Form entwickelt werden können, obwohl alle übrigen Parenchymzellen vergrößert sind und einen starken Druck ausüben. Das ist deshalb zu betonen, weil die Druckentfaltung auf das übrige Parenchym von seiten eines Adenoms mehrfach als Zeichen eines expansiven Wachstums und damit als Argument für die Geschwulstnatur der EK-Adenome angeführt worden ist.

Besprechung

Die Frage nach der Ursache herdförmiger Hyperplasien berührt ein Grundproblem der Pathologie, das als „Rätsel des Herdförmigen in der Biologie des Wachstums“ (FEYRTER) bezeichnet wurde. Daß dieses Problem nicht nur durch morphologische Untersuchungen geklärt werden kann, geht unter anderem aus der engen Verknüpfung von Funktionssteigerung und Zellwachstum hervor. —

Es schien jedoch notwendig, die morphologisch faßbaren Bedingungen zu klären, und zwar in Untersuchungen am Menschen, um somit eine Vergleichsgrundlage für die beim Tier andersartigen Verhältnisse zu schaffen und Ansatzpunkte für gerichtete experimentelle Untersuchungen zu gewinnen. Da eine herdförmige Hyperplasie eine funktionell ausgelöste Neubildung parenchymatöser und mesenchymaler Strukturen darstellt, stand im Mittelpunkt unserer Untersuchungen die Frage nach der Entstehung einer herdförmigen Hyperplasie mit ihren Wechselbeziehungen zu Struktur und Funktion. Dabei erschien es notwendig, zuerst zu klären, ob eine funktionelle Mehrleistung des EK-Parenchyms, die den induzierenden Reiz für die nachfolgende Zellteilung darstellt, grundsätzlich diffus erfolgt oder ob im Bereich der normalen Funktionssteigerungen herdförmig-funktionelle Reaktionen zu beobachten sind. Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß stärkere Funktionssteigerungen im Kindesalter regelmäßig zu diffusen Leistungssteigerungen des gesamten Parenchyms führen, vom 10. Lebensjahr ab jedoch in zunehmendem Maße ausgesprochen herdförmige, umschriebene Funktionssteigerungen auftreten. Auffallend an dieser Beobachtung ist, daß im Rahmen dieser herdförmigen Funktionssteigerungen außerordentliche Unterschiede in der funktionellen Leistung auftreten können. Mit rein funktionellen Durchströmungsänderungen, wie sie in jedem Organ vorkommen, können diese Beobachtungen nicht erklärt werden. (So wäre es unverständlich, wieso umschriebene Komplexe wasserheller Zellen, dem Stadium funktioneller Höchstleistung, entwickelt werden, ohne daß auch das übrige EK-Parenchym wenigstens teilweise entsprechend mit stimuliert wird.) Diese Schlußfolgerung wird durch die Untersuchungen an den Komplexen aus eosinophilen Zellen bekräftigt. Wie dargestellt wurde, handelt es sich dabei gleichfalls um umschriebene Änderungen des Funktionszustandes, die ebenfalls zu weitreichend sind, um auf rein funktionelle Durchströmungsänderungen zurückgeführt zu werden. Der fast vollkommen identische Kurvenverlauf im Auftreten funktioneller herdförmiger Reaktionen mit Leistungssteigerungen und eosinophiler Komplexe mit steigendem Lebensalter bekräftigt diese Auffassung. Als erstes Ergebnis unserer Untersuchungen stellen wir damit fest: Bereits im normalen EK treten nicht nur diffuse Leistungssteigerungen, sondern auch herdförmig-funktionelle Reaktionen auf, die von starken Funktionssteigerungen bis zu einer Umwandlung von Zellen in sog. onkocytäre Zellformen reichen können. Auch im hyperplastischen EK treten derartige herdförmige funktionelle Reaktionen auf. Obwohl die Zahl diffuser Reaktionen hierbei größer ist als im normalen EK, und zwar auf Kosten sog. Mischformen (intermediäre Reaktion), findet sich ein etwa gleich großer Prozentsatz herdförmiger Reaktionen.

Die Mehrzahl der herdförmigen Reaktionen besteht nur in Funktionsunterschieden. Es erscheint uns jedoch sicher, daß zumindest in einem Teil dieser Fälle bei dem Ausmaß der Funktionssteigerung auch einzelne Zellteilungen aufgetreten sind. Morphologisch faßbar wird eine herdförmige Hyperplasie jedoch erst dann, wenn die Neubildung der Parenchymzellen gleichzeitig die Entwicklung neuer Gefäßverzweigungen fordert oder aber zu einer bindegewebigen capsulären Abgrenzung gegenüber dem übrigen Drüsenkörper führt. Erst dann liegen eindeutige herdförmige Hyperplasien vor, die zugleich dem Begriff des Mikroadenoms entsprechen. Das zweite Ergebnis unserer Untersuchungen ist die Feststellung, daß derartig begrenzte, herdförmige Hyperplasien sowohl im funktionell normalen

wie im hochfunktionierenden hyperplastischen EK vorkommen. Obwohl für einen zahlenmäßigen Vergleich das Untersuchungsgut relativ gering ist, erscheint die Aussage berechtigt, daß herdförmige Hyperplasien im hochfunktionierenden EK häufiger vorkommen als im normalen EK (Zahlenverhältnis: Normale EK 237:19; hyperplastische EK 43:7), im Unterschied zu den herdförmig-funktionellen Reaktionen. Darüber hinaus ergibt sich hinsichtlich des zeitlichen Auftretens insofern eine Differenz, als bei EK mit Hochfunktion herdförmige Hyperplasien bereits ab dem 20. Lebensjahr zu beobachten sind und mit dem Alter häufiger auftreten, während herdförmige Hyperplasien im ruhenden EK erst ab dem 40. Lebensjahr zunehmend zahlreicher zu finden sind. Der Vergleich zwischen dem Auftreten herdförmig-funktioneller Reaktionen und dem Auftreten herdförmiger Hyperplasien zeigt, daß erstere zwar früher und auch häufiger als herdförmige Hyperplasien auftreten, die Alterskurve jedoch etwa parallel verläuft. Diese Beobachtung weist darauf hin, daß ein Teil der herdförmig-funktionellen Reaktionen in herdförmige Hyperplasien unter Strukturumbau und Kapselbildung übergeht. Darüber hinaus ergibt sich, daß unter dem stimulierenden Reiz im hochfunktionierenden EK diese herdförmigen Hyperplasien früher und häufiger realisiert werden. Somit erhebt sich die Frage, welche Bedingungen sowohl für die Herdförmigkeit funktioneller Reaktionen als auch ganz besonders für die Herdförmigkeit hyperplastischer Vorgänge von Bedeutung sein können. Daß dies nicht der Wachstumsreiz bei der Hyperplasie allein sein kann, zeigen die Befunde am normalen EK sowie die gleiche Häufigkeit herdförmig-funktioneller Reaktionen im normalen und hyperplastischen EK. Nachdem, wie gezeigt, funktionelle Bedingungen hierfür nicht allein verantwortlich sein können, stand die Untersuchung möglicher struktureller Bedingungen im Vordergrund. Es wurde gezeigt, daß mit dem Lebensalter eine sowohl an Umfang als auch an Stärke zunehmende bindegewebige Untergliederung eintritt, wobei diese Septen sich z.T. in Fettgewebsbänder umbilden können, welche also gleichfalls Ausdruck einer septalen Untergliederung sind. Zwischen dem Auftreten herdförmiger Reaktionen und starker Parenchymuntergliederung findet sich hierbei eine auffällige Parallelität, und zwar sowohl hinsichtlich des Zeitpunktes ihres Auftretens als auch hinsichtlich der Häufigkeit. Dabei zeigt die prozentuale Verteilung dieser starken Bindegewebsuntergliederungen auf diffuse und herdförmig-funktionelle Reaktionen sowie auf diffuse und herdförmige Hyperplasien, daß es sich hier anscheinend nicht um die Parallelität zweier voneinander unabhängiger Erscheinungen handelt, sondern daß diese wesensmäßig miteinander zusammenhängen. Bei 60% aller herdförmig-funktionellen Reaktionen fand sich nämlich eine stärkere und starke Untergliederung durch Bindegewebe (bzw. Fett), bei den herdförmigen Hyperplasien bei 70%. Da die beginnende Strukturumbildung zeitlich früher einsetzt als das Auftreten der herdförmig-funktionellen Reaktionen und erst recht als das Auftreten der herdförmigen Hyperplasien, scheint der Strukturumbau eine wesentliche Bedeutung für das Auftreten herdförmig-funktioneller und hyperplastischer Reaktionen zu besitzen. Die mit dem Strukturumbau eintretende Umgestaltung des Kreislaufes sowie die Untergliederung des ursprünglich homogenen EK-Parenchyms sind dabei der gestaltliche Ausdruck dafür, daß die hiermit in Zusammenhang stehende funktionelle Beanspruchung und Leistung der EK-Zellen gleichfalls unterschiedlich wird, d.h. daß eine funktionelle

Aufgliederung eintritt. Mit einem reinen Alterungsprozeß ist die bindegewebige Unterteilung des EK-Parenchyms nicht gleichzusetzen, da wir in experimentellen Untersuchungen gesehen haben (auf die wir an anderer Stelle eingehen), daß derartige Septenbildungen besonders dann entstehen, wenn immer wiederkehrende Belastungen das EK-Gewebe betreffen. Daraus erklärt sich unseres Erachtens auch, daß nur ein Teil der EK derartige Veränderungen aufweist.

Wenn, wie dargestellt wurde, eine herdförmige Hyperplasie durch Zellneubildung unter Entwicklung eines neuen Strukturgefüges zustande kommt, so folgt daraus, daß zwar im Beginn einer derartigen Hyperplasie (zumindest im vorliegenden Fall) die Leistungssteigerung als Wachstumsreiz steht, jedoch nicht, daß die Zellen der Hyperplasie zum Zeitpunkt der Untersuchung das Stadium der Hochfunktion aufweisen müssen. Herdförmige Hyperplasien können demnach je nach der augenblicklich wirksamen funktionellen Leistungsforderung aus hellen Hauptzellen, wasserhellen Zellen oder auch eosinophilen Zellen bestehen. Je stärker die funktionelle Differenz gegenüber dem übrigen Parenchym ist, um so eindrucksvoller grenzt sich die herdförmige Hyperplasie ab. Das entscheidende Merkmal ist jedoch nicht die funktionelle Differenz, sondern ausschließlich das geänderte Strukturgefüge. Zwischen umschriebenen funktionellen Leistungssteigerungen (ohne und mit Zellteilung), der langsam einsetzenden Neubildung von Capillaren und der Entwicklung einer Kapsel besteht morphologisch ein absolut fließender Übergang. Wenn gezeigt wurde, daß herdförmig-funktionelle Reaktionen im normalen und funktionell hochaktiven EK etwa gleich häufig sind, die herdförmigen Wachstumsprozesse jedoch bei gesteigertem Zellwachstum im hyperplastischen EK vermehrt realisiert werden, dann muß die Ursache für die Herdförmigkeit in einer zusätzlichen gemeinsamen Bedingung liegen. Eine wesentliche Bedingung ist nach unseren Untersuchungen im Strukturgefüge begründet. Damit erscheint eine Abgrenzung diffuser hyperplastischer Wachstumsprozesse von herdförmigen Wachstumsvorgängen nach Art von Mikroadenomen unberechtigt.

In der Diskussion über die Bedeutung der Wachstumsvorgänge am EK spielt die Abgrenzung des sog. primären Hyperparathyreoidismus vom sog. sekundären Hyperparathyreoidismus eine wesentliche Rolle (s. ÜHLINGER, WERNLY), da mit dem ersteren die Vorstellung verknüpft ist, daß ein sog. „autonomes“ EK-Adenom vorliegt. Klinisch sowie pathogenetisch hat die Abgrenzung dieser beiden Erscheinungsformen der Überfunktion der EK außerordentliche Bedeutung. In unserem Untersuchungsgut, bei dem es uns auf die Klärung der Herdförmigkeit von Wachstumsprozessen am EK ankam, haben wir uns im wesentlichen auf Fälle mit sog. sekundären Hyperparathyreoidismus beschränkt, da nur bei dieser Krankheitsform die Möglichkeit bestand, die entscheidenden Frühveränderungen zu untersuchen. Für das Problem der Herdförmigkeit von Wachstumsprozessen am EK erscheint eine Anwendung dieser beiden funktionellen Reaktionsformen nicht zutreffend. Trotzdem stellt sich auch im vorliegenden Fall die Frage, ob nicht die EK-Veränderungen beim primären Hyperparathyreoidismus etwas vollkommen anderes darstellen als die hier untersuchten Vorgänge. Ohne diese Frage im vorliegenden Rahmen ausführlich zu besprechen, ist der folgende Hinweis notwendig. Im Rahmen des sekundären Hyperparathyreoidismus treten am EK Wachstumsreaktionen in Form einer diffusen Hyperplasie

heller Hauptzellen, einer diffusen Hyperplasie aus wasserhellen Zellen sowie in Form kleinerer Adenome (Mikroadenome) auf (WERNLY). Beim primären Hyperparathyreoidismus finden sich EK-Adenome, darüber hinaus aber auch diffuse Hyperplasien aus wasserhellen Zellen (ALBRIGHT u. Mitarb.) und auch aus hellen Hauptzellen (COPE, KEYNES, ROTH und CASTLEMAN). Von seiten des EK besteht der Unterschied lediglich darin, daß einmal die Adenome wesentlich größer sind als die sog. Mikroadenome und daß die Häufigkeitsverteilung der drei Wachstumsreaktionen bei sekundärem und primärem Hyperparathyreoidismus umgekehrt ist (COPE u. Mitarb.). Dies weist unseres Erachtens mit aller Deutlichkeit darauf hin, daß die Wachstumsvorgänge am EK nicht grundsätzlich anderer Art sind, sondern daß für die Unterschiede im wesentlichen funktionelle Bedingungen verantwortlich sind. Diese Feststellung schließt nicht aus, daß hierbei, und zwar sowohl beim sekundären wie beim primären Hyperparathyreoidismus, funktionelle Änderungen etwa in der Ansprechbarkeit oder der Leistungsfähigkeit der Zellen vorliegen können; grundsätzliche Unterschiede in der Wachstumsreaktion selbst sind unseres Erachtens hieraus nicht abzuleiten.

Wenn wir gezeigt haben, daß für die Unterschiede zwischen diffusen Hyperplasien und herdförmigen Wachstumsreaktionen am EK des Menschen strukturelle Bedingungen eine maßgebliche Rolle spielen, so sind demnach hierdurch bedingte herdförmige Hyperplasien lediglich ein Sonderfall der allgemeinen Anpassungshyperplasie (BÜNGELER).

Zusammenfassung

Da im Epithelkörperchenparenchym herdförmige Funktionsänderungen und Wachstumsreaktionen gut zu beobachten sind, wurde versucht, die morphologisch faßbaren Bedingungen zu klären, warum neben diffusen Hyperplasien auch herdförmige Hyperplasien auftreten. Im *normalen* menschlichen Epithelkörperchen ist mit dem Alter zunehmend häufiger eine herdförmig wechselnde Zellzusammensetzung zu beobachten, die als Zeichen einer herdweise verschiedenen Funktion angesehen wird; sie kann bis zum Auftreten besonders aktiver Zellen führen. Daneben finden sich später und seltener auch herdförmige Wachstumsvorgänge, die unter Entwicklung eines neuen Strukturgefüges zu abgekapselten Herden führen. Im *hochfunktionierenden* und *hyperplastischen* EK finden sich etwa gleich häufig wie im normalen herdförmig unterschiedliche Funktionszustände, jedoch wesentlich häufiger herdförmige Hyperplasien bis zu Mikroadenomen. Da im Alter eine zunehmende bindegewebige Untergliederung sowohl bei den EK mit herdförmigen funktionellen Reaktionen als auch mit herdförmigen Hyperplasien (bis zu $\frac{2}{3}$ aller Fälle) zu finden war, wird angenommen, daß diese wohl auch funktionelle Aufgliederung eine wesentliche Bedingung für die Herdförmigkeit von Wachstumsvorgängen darstellt.

Summary

In the parathyroid gland focal changes in function and growth reactions may be readily observed. Attempts were made, therefore, to clarify the morphologic prerequisites as to why focal hyperplasia occurs in addition to diffuse hyperplasia. In *normal* human parathyroid glands focal aggregates of cells may be observed that increase in frequency with age. These cell clusters are regarded as representing

focally different functions. They may lead to the occurrence of especially active cells. In addition, in the older ages and occurring less frequently are focal growth processes, which, with the formation of a new connective tissue structure, lead to encapsulated foci. In *highly functioning* and *hyperplastic* parathyroids varying focal states of function are found in about the same frequency as in normal glands. Generally, however, focal hyperplasia leading to microadenomas is seen in them. With advancing age a variation in the increase of connective tissues was evident in the parathyroid glands with focal functional reactions as well as with focal hyperplasia (up to $\frac{2}{3}$ of all cases). It is postulated, therefore, that this also represents a functional division and an essential prerequisite for the focal quality of the growth processes.

Literatur

- ALBERTINI, V., A.: Histologische Geschwulstdiagnostik. Stuttgart: Georg Thieme 1955.
- ALBRIGHT, F., E. BLOOMBERG, B. CASTLEMAN and E. D. CHURCHILL: Hyperparathyroidism due to a diffuse hyperplasia of all parathyroid glands rather than to a parathyroid adenoma of one gland. Clinical studies on three such cases. Arch. intern. Med. **54**, 315 (1934).
- , and E. C. REIFENSTEIN: The parathyroid glands and metabolic bone diseases. Baltimore: Williams & Wilkins Company 1948.
- ALLARA, E.: Lo stroma delle paratiroidi nelle varie età. Anat. Anz. **80**, 401 (1935).
- ANSELMINO, K., und F. HOFFMANN: Die Wirkstoffe des Hypophysenvorderlappens. In Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Erg.-Werk, Bd. 9. Berlin: Springer 1941.
- BARGMANN, W.: Innersekretorische Drüsen I, Schilddrüse — Epithelkörperchen — Langerhanssche Inseln. In v. MÖLLENDORF: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, S. 137. Berlin: Springer 1939.
- BENJAMINS, C. E.: Über die Glandulae parathyroideae. Beitr. path. Anat. **31**, 143 (1902).
- BÜNGELER, W.: Die Definition des Geschwulstbegriffes und die Abgrenzung der Hyperplasien gegenüber den Geschwülsten. Verh. dtsch. path. Ges. **1951**, 10.
- CASTLEMAN, B., and T. B. MALLORY: The pathology of the parathyroid gland in hyperparathyroidism. Study of 25 cases. Amer. J. Path. **11**, 1 (1935).
- Parathyroid hyperplasia in chronic renal insufficiency. Amer. J. Path. **13**, 553 (1937).
- COPE, O., W. M. KEYNES, S. I. ROTH and B. CASTLEMAN: Primary chief-cell hyperplasia of the parathyroid glands: A new entity in the surgery of hyperparathyroidism. Ann. Surg. **148**, 3 (1958).
- DANISCH, F.: Die menschlichen Epithelkörperchen im Senium. Frankfurt. Z. Path. **30**, 443 (1924).
- Die menschlichen Epithelkörperchen im Senium. Frankfurt. Z. Path. **32**, 188 (1925).
- EDER, M., u. F. HARTL: Zur funktionellen Morphologie der Epithelkörperchen. Beitr. path. Anat. **115**, 471 (1955).
- EGER, W.: Der experimentelle Hyperparathyroidismus. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **62**, 403 (1956).
- EGER, W., u. H. D. GÖTHE: Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen der Epithelkörperchen zur Hypophyse unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Nebennieren und Nieren. Z. ges. exp. Med. **124**, 310 (1954).
- , u. H. VAN LESSEN: Beiträge zu einer funktionellen Deutung der Zelltypen menschlicher Epithelkörperchen mit der Wertung ihres Verhaltens bei den verschiedenen Funktionszuständen. Beitr. path. Anat. **114**, 323 (1953).
- ENGFELDT, B.: Studies on the parathyroid function. Acta endocr. (Kbh.) Suppl. **6**, (1950).
- ERDHEIM, J.: Zur normalen pathologischen Histologie der Glandula thyroidea, parathyroidea und Hypophysis. Beitr. path. Anat. **33**, 158 (1903).
- GETZOWA, S.: Über die Glandula parathyroidea, intrathyrooidale Zellhaufen derselben und Reste des postbranchialen Körpers. Virchows Arch. path. Anat. **188**, 181 (1907).
- GOSSMANN, H. P.: Über das Vorkommen von Fettgewebe und Lipoiden im Epithelkörperchen, Schilddrüse und Nebenniere des Menschen. Virchows Arch. path. Anat. **265**, 137 (1927).
- GREEP, R. O.: The physiology and chemistry of the parathyroid hormone. In G. PINCUS and K. V. THIMAN, The hormones, I, p. 255. New York: Akad. Press 1948.

- HAMPERL, H.: Über das Vorkommen von Onkozyten in verschiedenen Organen und ihren Geschwülsten (Mundspeicheldrüse, Bauchspeicheldrüse, Epithelkörperchen, Hypophyse, Schilddrüse und Eileiter). *Virchows Arch. path. Anat.* **298**, 327 (1936).
- Die Morphologie der Tumoren. In BÜCHNER-LETTERER-ROULET, *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. VI/3, S. 18. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
- HERXHEIMER, G.: Die Epithelkörperchen. In HENKE-LUBARSCH' *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. 8. Berlin: Springer 1926.
- NOODT, K.: Zur normalen und pathologischen Histologie der Epithelkörperchen. *Virchows Arch. path. Anat.* **238**, 262 (1922).
- OHNRUP, H.: Untersuchungen über Epithelkörperchen-Veränderungen bei chronischer Niereninsuffizienz. *Beitr. path. Anat.* **105**, 489 (1941).
- PETERSEN, H.: Anatomische Studie über die Glandulae parathyroideae des Menschen. *Virchows Arch. path. Anat.* **174**, 413 (1903).
- RUCART, G.: Classification et valeur fonctionnelle des cellules parathyroïdiennes des mammifères. *Arch. Anat. micr. Morph. exp.* **38**, 1 (1949).
- , et C. CHAMPY: Valeur fonctionnelle des cellules parathyroïdiennes. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **141**, 253 (1947).
- SANDRITTER, W., K. FEDERLIN u. D. GERATZ: Zur Morphologie und Funktion der Epithelkörperchen. I. Quantitative und qualitative histochemische Untersuchungen an Epithelkörperchen von Ratten. *Frankfurt. Z. Path.* **66**, 290 (1955).
- SCHALL, E.: Epithelkörperchenbefunde bei 150 Kriegssektionen. Inaug.-Diss. Freiburg 1919.
- TONUTTI, E.: Normale Anatomie der endokrinen Drüsen und endokrinen Regulationen. In E. KAUFMANN und M. STAEMMLER, *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, Bd. I/2, S. 1285. Berlin: De Gruyter 1956.
- TREMBLAY, G., and A. G. E. PEARSE: A cytochemical study of oxidative enzymes in the parathyroid oxyphil cell and their functionell significance. *Brit. J. exp. Path.* **40**, 66 (1959).
- TRIER, J. St.: The fine structure of the parathyreoid glands. *J. biophys. biochem. Cytol.* **4**, 13 (1958).
- UEHLINGER, E.: Pathogenese des primären und sekundären Hyperparathyreoidismus und der renalen Osteomalacie. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **62**, 368 (1956).
- VEREBÉLY, J. v.: Beitrag zur Pathologie der branchialen Epithelkörperchen. *Virchows Arch. path. Anat.* **187**, 80 (1907).
- WERNLY, M.: Parathyreoidae. In A. LABHARDT, *Klinik der inneren Sekretion*. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
- , et CH. BERDJIS-CHAMSI: *Les parathyreoides humaines*. Basel: Benno Schwabe & Co. 1946.
- ZUCKERKANDL, E.: Die Epithelkörperchen von *Didelphys azara* nebst Bemerkungen über die Epithelkörperchen des Menschen. *Anat. H.* **19**, 61 (1902).

Priv.-Doz. Dr. MAX EDER
 Pathologisches Institut der Universität, München 15
 Thalkirchner Str. 36