

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

## Experimentelle und histochemische Untersuchungen über herdförmige Hyperplasien im Epithelkörperchen

Von  
MAX EDER

Mit 7 Textabbildungen

(Eingegangen am 29. März 1961)

Die Frage, warum hyperplastische Wachstumsprozesse teilweise diffus unter Vergrößerung eines gesamten Organgefüges, teilweise aber auch herdförmig unter Neuentwicklung eines Stromas bis zur Entwicklung von Mikroadenomen auftreten, ist an inkretorischen Organen besonders gut zu untersuchen. Hier ist die für die hyperplastische Zellneubildung einleitend notwendige Mehrleistung am Parenchym relativ gut beurteilbar. Das Epithelkörperchen mit seinem gleichmäßigen Aufbau bietet dabei ein besonders günstiges Studienobjekt. In früheren Untersuchungen am menschlichen Epithelkörperchen wurde gezeigt, daß neben diffusen Leistungssteigerungen und Hyperplasien herdförmige Funktionssteigerungen und Hyperplasien auftreten, wobei sich auffällige Beziehungen zu einem gleichzeitig stattfindenden Strukturumbau ergaben (EDER). Es ergab sich hierbei die Notwendigkeit, in einer experimentellen Untersuchungsreihe den zeitlichen Ablauf klarzustellen, obwohl das Epithelkörperchen bei Tieren sich im Aufbau z.T. von dem menschlichen unterscheidet.

Es kam uns darauf an, 1. nach erfolgter Stimulierung die Reaktion der Epithelkörperchen-Zellen, insbesondere des Cytoplasmas, nach Absetzen der Stimulierung zu untersuchen; 2. durch immer wieder gesteigerte Stimulierung mit eingeschalteten Pausen die Belastung des Epithelkörperchens der des Menschen ähnlich zu gestalten, da auch hier im Laufe des Lebens immer wieder stärkere Stimulierungen stattfinden. — Unser Augenmerk richtete sich dabei besonders auf das Auftreten herdförmiger Wachstumsreaktionen im Unterschied zu diffusen Hyperplasien und auch darauf, ob bei immer wieder eintretender Stimulierung mit zwischenzeitlicher Erholung Strukturumbauprozesse auftreten, wie sie normalerweise im tierischen Epithelkörperchen in diesem Alter noch nicht zu beobachten sind. Durch ergänzende histochemische Untersuchungen wurde versucht, funktionelle Unterschiede näher zu charakterisieren.

### Methodik

45 weiße weibliche Ratten, institutseigene Inzucht, Ausgangsgewicht 120—140 g, normales Körnerfutter:

1. 13 Tieren wurde 14 Tage lang täglich 0,2 ml Eisen-III-Glycerophosphat-Lösung (0,183 g/l ml H<sub>2</sub>O) s.c. injiziert, anschließend 9 Tage 2%ige Ammonphosphat-Lösung als Trinkwasser. Abschließend eine s.c.-Injektion von 0,5 ml 1%iger Ammonphosphat-Lösung, am nächsten Tag 0,5 ml 2%iger Ammonphosphat-Lösung. Tötung von 7 Tieren 2 Std nach der letzten Injektion, 5 Std später Tötung der restlichen Tiere (E 1—E 13).

2. 13 Tiere, Behandlung wie Versuchsgruppe 1, je 2 Tiere wurden 1, 3, 6, 7, 8, 9 Tage nach der letzten Injektion getötet. 1 Tier verstarb während des Versuchs (E 14—E 26).

3. Weitere 19 Tiere, Behandlung wie oben, jedoch 7 Tage länger die 2%ige Ammonphosphatinjektion. Danach 1 Tier getötet (E 27). Nach insgesamt 42tägiger Stimulierung und 27tägiger Pause 1 Tier getötet (E 28), nach erneuter Stimulierung von 2 Tagen mit der gleichen Ammonphosphatlösung 1 weiteres Tier (E 29). Nach weiterer Stimulierung von 39 Tagen durch tägliche Injektion von 0,5 ml 2%iger Ammonphosphatlösung verstarb ein Tier, zwei weitere wurden getötet (E 30—E 33). Erneute Behandlungspause von 43 Tagen, danach 14 Tage Injektionen von 0,5 ml 2%iger Ammonphosphatlösung und 17 Tage 0,5 ml 4%ige Ammonphosphatlösung + 0,2 ml Eisen-III-Glycerophosphat-Lösung. Tötung von 2 Tieren (E 34—E 35). Erneute Pause von 29 Tagen, Stimulierung 97 Tage lang durch tägliche Injektion von 0,5 ml 4%iger Ammonphosphatlösung abwechselnd mit 0,2 ml Eisen-III-Glycerophosphat-Lösung. Erneute Pause von 16 Tagen, neue Stimulierung während 59 Tagen mit Steigerung der täglichen Injektionsmenge auf 5%ige Ammonphosphatlösung. Tötung von 4 Tieren, 1 Tier verstorben (E 36—E 40). Die 5 letzten Tiere wurden in gleicher Weise weitere 60 Tage behandelt und dann getötet (E 41—E 45).

Entnahme von Trachea mit Schilddrüse, Serienschnitte durch den hinteren Schilddrüsenpol, bis beide Epithelkörperchen getroffen waren, H.-E.-Färbung.

*Histochemische Untersuchung.* Nativserienschnitte im Kryostaten durch den hinteren Schilddrüsenpol, bis beide Epithelkörperchen getroffen waren; Reaktionen: Leucylaminopeptidase nach NACHLAS, CRAWFORD und SELIGMAN; Inkubationszeit  $\frac{1}{2}$ , 1 und 2 Std; Saure Phosphatase a) nach GOMORI, Inkubationszeit 2 Std, b) Azofarbstoffmethode nach PEARSE, Inkubationszeit 45 min; Adenosintriphosphatase nach WACHSTEIN und MEISEL, Inkubationszeit 2 Std; Alkalische Phosphatase a) nach GOMORI, Inkubationszeit 1—2 Std, b) Azofarbstoffmethode nach PEARSE, Inkubationszeit 15, 30 min; Unspezifische Esterase a) nach PEARSE (Substrat  $\alpha$ -Naphthylacetat), Inkubationszeit 15 min, b) nach GÖSSNER (Substrat  $\alpha$ -Naphthyl-AS-D-acetat); Inkubationszeit 1—4 Std;  $\beta$ -Glucuronidase nach BURTON und PEARSE; DPN-Diaphorase nach SCARPELLI, HESS und PEARSE; Milchsäure-, Äpfelsäure-, Isocitronensäure-, Alkohol-, Glutamat-, Glucose-6-Phosphat-,  $\beta$ -Oxybuttersäure-Dehydrogenase nach HESS, SCARPELLI und PEARSE.

### Ergebnisse

Nach 14tägiger Stimulierung mit Phosphat- bzw. acidotischen Verbindungen findet sich eine diffuse Funktionssteigerung aller Epithelkörperchenzellen. Dabei vergrößert sich das Cytoplasma der normalerweise außerordentlich dicht liegenden, kleinen, dunklen Zellen (E 1—2). Nach 24tägiger Stimulierung findet sich eine weitere Steigerung der Aktivität, wobei nunmehr größere cytoplasmareiche Zellen vorliegen, ähnlich den hellen Hauptzellen sowie den kleinen wasserhellen Zellen beim Menschen (s. Abb. 1; E 3—17). Bereits 24 Std nach Absetzen des stimulierenden Reizes läßt sich ein deutlicher Rückgang der Aktivität feststellen. Mit diesem Rückgang wird das vorher stark aufgehellte Cytoplasma zunehmend eosinophil (E 18—27). 9 Tage nach Absetzen des stimulierenden Reizes und Beendigung des Hochfunktionszustandes im Epithelkörperchen hat die überwiegende Mehrzahl der Zellen das eosinophile Cytoplasma verloren und sich wieder in kleine, dunkle, relativ cytoplasmaarme Zellen umgewandelt, die etwa dem Ausgangsbild entsprechen (E 28—29). Einzelne Zellen dagegen machen diese Rückumwandlung offenbar nicht durch, sondern behalten ein deutliches eosinophiles Cytoplasma, unter Bildung eines aufgeblähten runden Zelleibs. Diese Zellen sind den eosinophilen Zellen des menschlichen Epithelkörperchens vergleichbar. Mit dem Rückgang der Aktivität treten etwa zu diesem Zeitpunkt erstmals vereinzelt Bindegewebsfasern auf, die das Epithelkörperchen der Ratte durchziehen, das in diesem Lebensalter sonst bindegewebsfrei ist (E 26—29).

Nach erneuter 42tägiger Stimulierung und anschließender 27tägiger Pause zeigt das Epithelkörperchen entsprechend der länger zurückliegenden Behandlung

nur eine geringe funktionelle Aktivität (E 30). Dagegen finden sich jetzt deutlich stärkere Bindegewebssepten, die das Epithelkörperchen unterteilen. Werden der-

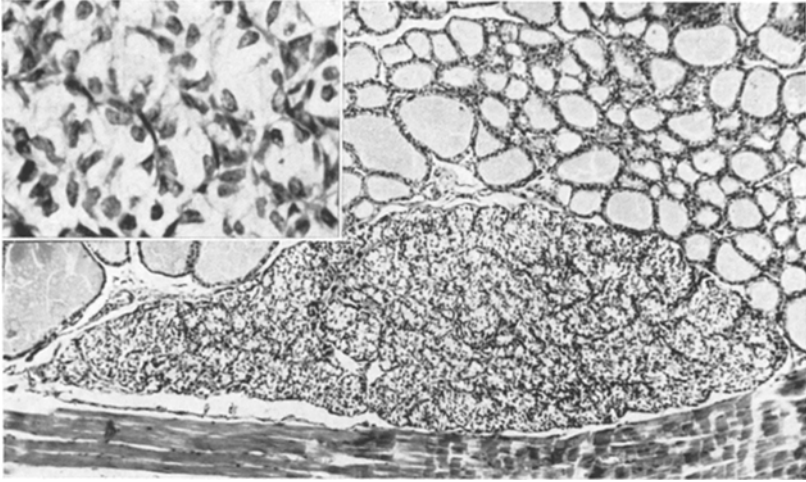


Abb. 1. Gleichmäßige Hyperplasie des Ratten-Epithelkörperchens (auf das Doppelte der Norm vergrößert). Vergr. etwa 50  $\times$ . (Links oben): vergrößerter Ausschnitt. Diffuse Umwandlung aller Zellen in wasserhelle Zellen (vgl. Abb. 2). Vergr. 500  $\times$

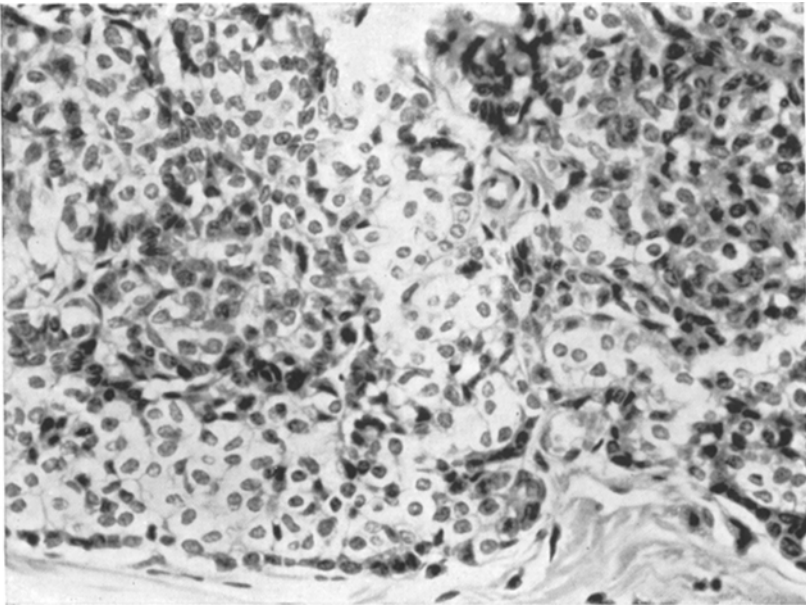


Abb. 2. Gruppenförmige Umwandlung in wasserhelle Zellen (= herdförmige funktionelle Reaktion). Vergr. 450  $\times$

artige Epithelkörperchen erneut kurzfristig stimuliert, so tritt rasch wieder eine starke Aktivierung ein, die zu diesem Zeitpunkt jedoch nicht alle Epithelkörperchenzellen diffus betrifft, so daß zwischen dunklen und hellen Hauptzellen Gruppen wasserheller Zellen liegen (E 31; s. Abb. 2). 108 Tage nach Versuchsbeginn



Abb. 3. Hyperplasie des Epithelkörperchens mit bindegewebiger Untergliederung und bandförmiger Anordnung wachsender Parenchymzellen (vgl. Abb. 1). Vergr. 105 ×

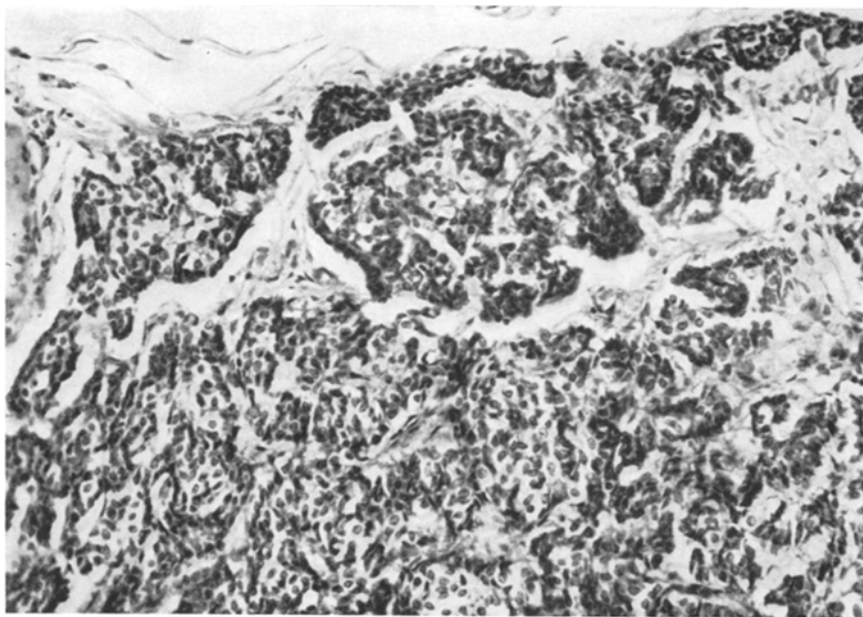


Abb. 4. Bandförmiges Wachstum von Epithelkörperchenzellen bei Hyperplasie. Vergr. 280 ×

(nach erneuter Stimulierung von 39 Tagen) findet sich eine beträchtliche bindegewebige Untergliederung der Epithelkörperchen, wobei besonders auffallend ist, daß neben wasserhellen Zellen, als Ausdruck einer hohen Funktion, deutliche

schmale dunkle Zellbänder an Capillaren sowie Gruppen dunkler Zellen beobachtet werden (E 32—34).

Eine weitere, 31 Tage dauernde Stimulierung mit höheren Konzentrationen von Phosphatverbindungen führt nunmehr zu einer außerordentlich starken Aktivität (E 35—36). Diese bleibt bei weiterer Belastung erhalten, bei gleich-

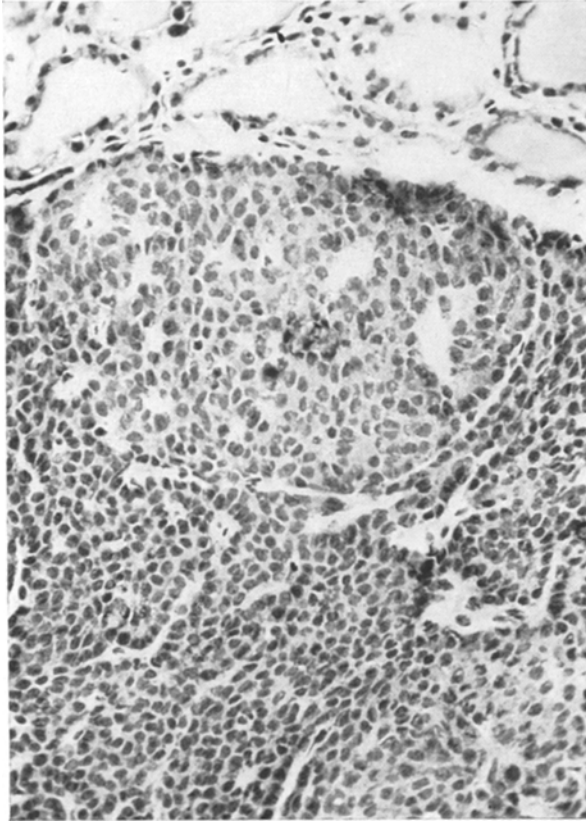


Abb. 5. Knotige, abgegrenzte Hyperplasie, in der die Parenchymzellen einen anderen Funktionszustand zeigen, als das übrige Parenchym. Vergr. 300 ×

zeitigem Zellwachstum in Form von Zellbändern entlang den Septen und Capillaren, durch welche das stark hyperplastische Epithelkörperchen untergliedert ist (E 37—40; Abb. 3 und 4).

Die an 5 weiteren Tieren (E 41—45) fortgeführte gleichbleibende Stimulierung führt zu einem Ausgleich dieses unregelmäßigen Zellbildes aus hochaktiven Parenchymzellen und kleinen Wachstums-herden, so daß alle Parenchymzellen im Zustand hoher Aktivität vorliegen (helle Hauptzellen bzw. wasserhelle Zellen). In 3 Fällen dieser letzten Untersuchungsgruppe fanden sich in diesen hyperplastischen Epithelkörperchen scharf umschriebene, weitgehend oder vollständig durch schmale Bindegewebssepten abgegrenzte Parenchymknoten. Diese

heben sich nicht nur durch ihre Abgrenzung vom übrigen Epithelkörperchenparenchym ab, sondern vor allem dadurch, daß in ihnen die Zellen und Kerne größer sind, als im übrigen Parenchym, sie entsprechen sehr hellen Hauptzellen (Abb. 5). Es liegen damit hier im hyperplastischen Epithelkörperchen Parenchymknoten vor, die sowohl strukturell abgegrenzt sind, als auch einen anderen Funktionszustand, nämlich noch höhere Funktion als das übrige Parenchym, aufweisen.

Es zeigte sich, wie in früheren Untersuchungen am Menschen, auch hier, daß derartige Knotenbildungen im Rahmen hyperplastischen Wachstums dann kaum auffallen, wenn keine erhebliche funktionelle Differenz zwischen dem Parenchym im Knoten und dem übrigen Epithelkörperchen-Parenchym vorliegt. Es erschien möglich, daß derartige Knotenbildungen bei *histochemischen Untersuchungen* deut-

licher zum Vorschein kommen, und notwendig, festzustellen, ob die Parenchymzellen in derartigen Knotenbildungen eine andere fermenthistochemische Ausstattung besitzen. Deshalb wurden neben zahlreichen Epithelkörperchen der früh getöteten Tiere auch noch jene drei Epithelkörperchen, in denen wir diese Knotenbildungen festgestellt hatten, in Nativschnittserien untersucht und histochemische Fermentreaktionen durchgeführt. Mit den Nachweismethoden für DPN-Diaphorase, Succinodehydrogenase, Milchsäuredehydrogenase und Äpfelsäuredehydrogenase zeigte sich, daß die beschriebenen Parenchymknoten sich im Fermentbild deutlich von dem übrigen

Epithelkörperchen-Parenchym abgrenzten (Abb. 6). Die im Rattenepithelkörperchen regelmäßig positive Reaktion für Milchsäuredehydrogenase ist auch in den Parenchymzellen derartigen Knotenbildungen deutlich positiv. Die Fermentverteilung ist jedoch insofern anders, als die Granula des Tetrazoliumfarbstoffs wesentlich weniger dicht liegen, in ihrer Farb-

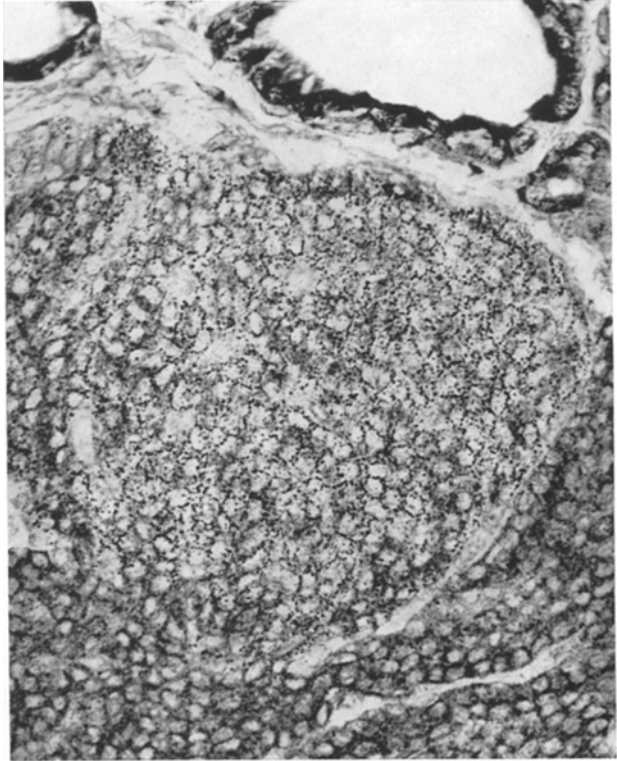


Abb. 6. Die gleiche knotige Hyperplasie wie Abb. 5 in einer Nativschnittserie. Nachweis für Äpfelsäuredehydrogenase: Die einem Mikroadenom entsprechende Knotenbildung hebt sich im Fermentbild deutlich vom übrigen Parenchym ab. Vergr. etwa 600 ×

intensivität aber wesentlich stärker sind. Auf Grund anderer Untersuchungen können wir sagen, daß eine derartige Reaktion dem Fermentbild sehr heller Hauptzellen entspricht. Die Befunde mit den Reaktionen für Äpfelsäuredehydrogenase und Succinodehydrogenase entsprechen im Prinzip denjenigen der Milchsäuredehydrogenase. Aus diesen Befunden ergibt sich, daß die im H.-E.-Bild feststellbare strukturelle Abgrenzung und funktionelle Differenz auch im Fermentbild deutlich wird. Grundsätzliche Unterschiede im Fermentverteilungsbild finden sich jedoch nicht. So sind alle im übrigen Epithelkörperchen-Parenchym schwach oder negativ ausfallenden Fermentreaktionen hier gleichfalls schwach oder ganz negativ. Die andere Fermentverteilung bei den stark positiven Reaktionen ist gleichfalls auf keinen grundsätzlichen Unterschied zurückzuführen, sondern nur auf den bereits im H.-E.-Bild festgestellten andersartigen Funktionszustand.

Im Zusammenhang hiermit wurde auch das fermenthistochemische Verhalten herdförmiger Wachstumsvorgänge an menschlichen Epithelkörperchen untersucht. Bezüglich Einzelheiten sei auf unsere vorhergehende Publikation verwiesen. In 4 Fällen konnten wir deutlich abgegrenzte herdförmige Wachstumsprozesse

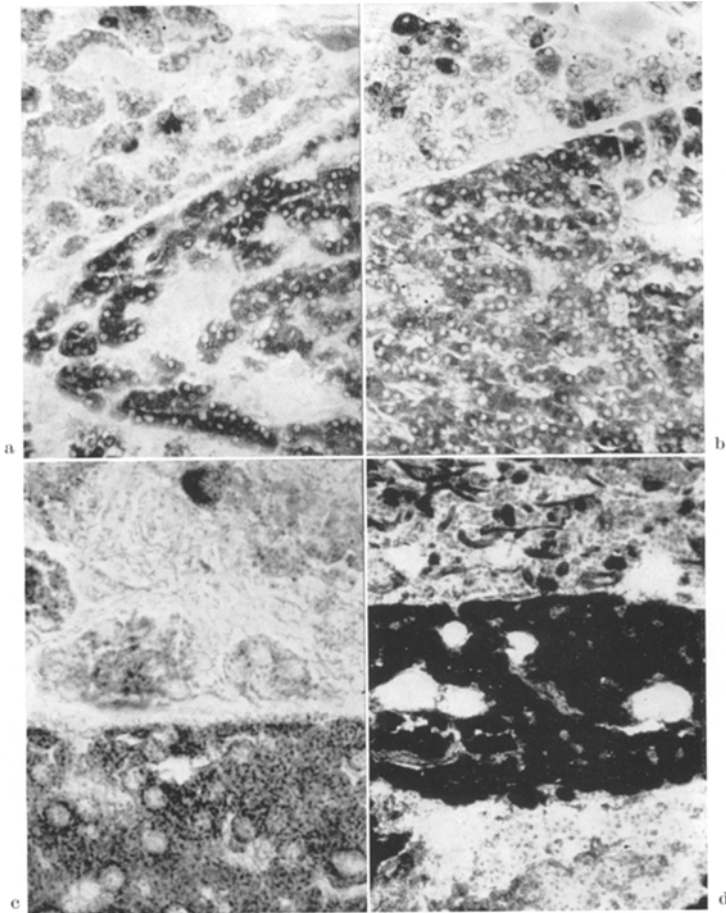


Abb. 7. 54jähr. ♀, Magen-Ca. Randabschnitt eines großen eosinophilen Adenoms im Epithelkörperchen: a Succinodehydrogenase-Nachweis: Starke Reaktion im Adenom sowie in den eosinophilen Einzelzellen im Parenchym. Vergr. 175  $\times$ . b Reaktion für Äpfelsäuredehydrogenase, ähnlicher Befund wie bei a. Vergr. 175  $\times$ . c Reaktion für DPN-Diaphorase: Starke Reaktion im Adenom, oben eine stark positive eosinophile Einzelzelle im übrigen Parenchym. Vergr. 500  $\times$ . d Kleines eosinophiles Adenom. Oben zahlreiche positive eosinophile Einzelzellen sowie starke Reaktion im Adenom beim Nachweis für ATP-ase. Vergr. 120  $\times$

untersuchen. Es zeigte sich dabei, daß die Parenchymzellen, die in diesen Fällen keine stärkere Differenz zum umgebenden Parenchym aufwiesen und ebenso wie dieses aus hellen Hauptzellen bestanden, sich fermenthistochemisch vollkommen gleichartig verhielten wie das übrige Epithelkörperchenparenchym. In 2 Fällen wurden von uns eosinophile Adenome untersucht. Es fand sich eine außerordentlich starke Reaktion bei dem Nachweis für DPN-Diaphorase, Succinodehydrogenase, Äpfelsäuredehydrogenase, Adenosintriphosphatase, Milchsäuredehydrogenase (Abb. 7). Hierdurch grenzen sich diese Mikroadenome im Fermentbild

scharf von dem übrigen Epithelkörperchen-Parenchym ab. Da jedoch hiermit vergleichbare einzeln liegende eosinophile Zellen sowie Komplexe eosinophiler Zellen, die wir in verschiedenen Fällen untersuchen konnten, genau die gleichen starken Fermentreaktionen zeigten, ist dieser Unterschied nur auf das Vorliegen eosinophiler Zellen zu beziehen und hängt nicht mit dem knotigen Wachstumsprozeß selbst zusammen.

### Besprechung

In zahlreichen Experimenten sind Epithelkörperchen-Hyperplasien auf verschiedene Weise erzeugt worden, meist zum Studium des Hyperparathyreoidismus und der dabei auftretenden Knochenveränderungen.

KATASE versuchte durch Bleiacetat, Ammoniumchlorid, Traubenzucker und Salzsäurelösungen über eine Acidose eine entsprechende Mineralstoffwechselstörung zu erzeugen; die Befunde wurden mit unterschiedlichem Ergebnis nachgeprüft (GAETHGENS, HANKE, EGER<sup>1</sup>). Ähnliche Versuche wurden von GAETHGENS mit langanhaltender Chloroform- oder Äthernarkose durchgeführt. EGER<sup>1,3,5</sup> stellte in zahlreichen Untersuchungen die renale Auslösung z. B. bei der Bleiacetatvergiftung in den Vordergrund. Epithelkörperchen-Überfunktionen und Knochenveränderungen wurden durch verschiedenartig ausgelöste renale Ausscheidungsstörungen erzeugt (RUTISHAUSER an Hunden durch Platinchlorid; MACH und RUTISHAUSER an Hunden durch Urannitrat; EGER<sup>1-3</sup> an Ratten durch Bleiacetat, Sublimat, Urannitrat, Chrom- und Cystinschädigung der Nieren; PELLEGRINI und ROSSI an Ratten durch Tartrate). Operative renale Ausscheidungsstörungen mit entsprechenden Epithelkörperchen-Veränderungen wurden durch JARETT u. Mitarb., PAPPENHEIMER, HIGHMAN und HAMILTON, PAPPENHEIMER und JOHNSON, OPPER und THALE, EGER<sup>4</sup>, TALMAGE u. Mitarb. und WEYMOUTH hervorgerufen. In zahlreichen Experimenten wurden durch direkte Beeinflussung des Calciumphosphat-Spiegels eine Epithelkörperchen-Stimulierung sowie Knochenveränderungen erzeugt (calciumfreie Diät an Hühnern durch MARINE; an Ratten durch LUCE, BAUMANN und SPRINSON, HAM u. Mitarb., ENGFELDT, ENGFELDT u. Mitarb., HANNSSLER). Auch eine erhöhte Zufuhr von Phosphat mit Anstieg des Phosphorspiegels im Blut wurde sowohl diätetisch als auch durch Injektionen erfolgreich angewandt (DRAKE u. Mitarb., PIERRE u. Mitarb., CARNES u. Mitarb., ENGFELDT u. Mitarb., SANDREITER u. Mitarb., EDER und HARTL).

Sowohl bei der experimentellen Acidose (KATASE, GAETHGENS, FAZEKAS) als auch bei den erwähnten Experimenten mit Änderung des Calciumphosphatspiegels im Plasma sowie bei der renalen Ausscheidungsstörung wurde eine Epithelkörperchen-Stimulierung mit Umwandlung des Parenchyms in hochaktive Zellen erreicht. Daß hierbei eine Hyperplasie eintritt, wies ENGFELDT durch planimetrische Messungen sowie Mitosezählungen nach. Trotzdem wurde in keiner dieser Untersuchungen über eine den Befunden am Menschen vergleichbare Adenombildung berichtet.

Nur EGER<sup>1,2</sup> gibt an, daß bei Vergiftungsversuchen der Niere mit Urannitrat und Bleiacetat an Ratten Epithelkörperchenvergrößerungen mit knotigen Hyperplasien bzw. adenomatösen Wucherungen aufgetreten seien. Die entsprechenden Abbildungen gleichen jedoch nicht den Ergebnissen am menschlichen Epithelkörperchen. Bemerkenswert ist, daß BLUMENTHAL bei der Untersuchung von Alterungsvorgängen an 12 und 18 Monate alten Mäusen bestimmter Stämme in nicht stimulierten Epithelkörperchen adenomähnliche Bildungen beobachtete. Wesentlich ist weiterhin, daß bei langdauernder Zufuhr von Wachstumshormon (SIMPSON, EVANS und LI, ENGFELDT) der Blutphosphorspiegel gering erhöht wird und Mitosevermehrungen in Epithelkörperchen auftreten; Adenome oder adenomähnliche Bildungen in Form herdförmiger Hyperplasien wurden jedoch nicht festgestellt.

In unseren eigenen Experimenten wurde das bereits früher von uns (EDER und HARTL) mit Erfolg zur Epithelkörperchen-Stimulierung angewandte Eisen-III-Glycerophosphat sowie Ammonphosphat zugeführt. Wie dargestellt wurde, wird



hierdurch sehr rasch eine starke Überfunktion der Epithelkörperchenzellen bewirkt. Sobald diese länger andauert, tritt eine Hyperplasie ein, die jedoch regelmäßig zu einer gleichförmigen Vergrößerung des Epithelkörperchens führt. Während der eingelegten Behandlungspausen tritt an den Epithelkörperchenzellen innerhalb weniger Tage ein funktioneller Ruhezustand ein, der bei erneuter Stimulierung rasch wieder zur Hochfunktion führt, wobei die gleichzeitige Hyperplasie neben einzelnen Mitosen vor allem durch die Gesamtvergrößerung des Epithelkörperchens zur Geltung kommt. Diese ist nicht nur auf eine Volumenzunahme der einzelnen Zellen zurückzuführen. Die in unseren Versuchen immer wieder durchgeführte Stimulierung entspricht weitgehend den Verhältnissen bei der Überfunktion menschlicher Epithelkörperchen, da hier, abgesehen von den Krankheitsfällen mit einer Dauerstimulierung, die Belastung ebenfalls periodenweise erfolgt. Während das Epithelkörperchen jugendlicher Tiere oder bei gleichbleibender Dauerstimulierung nur ganz vereinzelt durch stärkere Bindegewebssepten untergliedert ist, führt eine periodenweise erzeugte Überfunktion mit auffällender Regelmäßigkeit zu einer immer stärker werdenden septalen Untergliederung. Daraus folgt, daß die von uns bei einem Teil menschlicher Epithelkörperchen festgestellte, im Alter zunehmende Untergliederung kein reiner Alterungsvorgang sein muß, sondern den Ausdruck *wiederholter Belastungen* darstellen könnte. Eine immer erneut einsetzende Stimulierung führt dabei am Parenchym zu erheblichen Funktionsunterschieden, so daß neben hellen bis wasserhellen Zellen dunkle Hauptzellen zu beobachten sind. Derartige herdförmige Funktionsunterschiede treten also auch im Experiment auf, nachdem wir sie bereits beim Menschen im normalen und hyperplastischen Epithelkörperchen beobachtet hatten. Parallel hierzu finden sich in den derartig untergliederten Epithelkörperchen bei langsamer weiterer Stimulierung zahlreiche kleine Parenchymzellen, die meist kein Cytoplasma erkennen lassen, und die wir als jugendliche wachsende Zellen auffassen. Sie sind in auffälliger Weise band- und strangförmig, häufig entlang den Septen, angeordnet. Hier handelt es sich bereits um Wachstumsprozesse, die nicht mehr diffus gleichmäßig das ganze Parenchym betreffen. Derartige Veränderungen sind von EGER<sup>1,2</sup> abgebildet worden. Erst bei sehr langer Versuchsdauer fanden sich darüber hinaus bei einigen Versuchstieren Parenchymbezirke, die weitgehend oder vollständig durch schmale Bindegewebssepten abgegrenzt sind. Wie aus den Befunden hervorgeht, sind hier im hyperplastischen Epithelkörperchen knotige Wachstumsprozesse entstanden, die den Mikroadenomen menschlicher Epithelkörperchen entsprechen.

Es erscheint besonders wesentlich, darauf hinzuweisen, daß sich diese Mikroadenome aus einer reinen, durch Überfunktion ausgelösten Hyperplasie entwickelt haben. Diese wurde nur durch eine Störung des Ionengleichgewichts bzw. direkte Stimulierung durch Phosphat erzeugt. Damit unterscheiden sich diese knotigen Wachstumsprozesse von jenen knotigen Wachstumsvorgängen, die in zahlreichen Organen durch hochdosierte *Hormonzufuhr* ausgelöst wurden. Während bei unseren Befunden das Zellwachstum ausschließlich aus der Zellteilung bei Überfunktion zustande kam, muß bei hormonell ausgelösten Wachstumsvorgängen mit direkten Wachstumsreizen etwa des Follikelhormons selbst gerechnet werden. In diesem Zusammenhang ist besonders wesentlich, daß der Wachstumsreiz einer langdauernden STH-Zufuhr (SIMPSON u. Mitarb., ENGFELDT) nicht zu einer

starken Hyperplasie, geschweige denn zu knotigen Wachstumsvorgängen am Epithelkörperchen führt. Auch indirekte Störungen im Hormongleichgewicht scheiden bei der von uns gewählten Versuchsanordnung weitgehend aus. Es ist wichtig, auf diesen Unterschied zwischen hormonal ausgelösten Wachstumsprozessen und knotigen Wachstumsvorgängen bei einer reinen Hyperplasie, die durch Störung des Ionengleichgewichts hervorgerufen wurde, hinzuweisen.

Besonders wichtig erscheint ferner, daß derartige Knotenbildungen nicht nur durch die strukturelle Abgrenzung gekennzeichnet sind, sondern auch durch einen mehr oder weniger deutlichen *Funktionsunterschied* der Parenchymzellen in diesen Knoten. Während dieser erfahrungsgemäß an Ratten-Epithelkörperchen bei einfachen Färbungen oft nur schwer erfaßbar ist, zeigen die *fermenthistochemischen Untersuchungen* so deutlich ein anderes Fermentverteilungsbild, daß sich die Knoten eindeutig abheben. Durch diese andersartige Fermentverteilung werden jedoch keine grundsätzlich neuen biologischen Zelleigenschaften gekennzeichnet; die gleichen Fermentbilder finden sich auch in nicht hyperplastischen Epithelkörperchen, wenn durch Stimulierung die jeweils entsprechenden Funktionssteigerungen der Parenchymzellen erzeugt werden. Durch diese Befunde wird damit nur die Tatsache gekennzeichnet, daß in diesen knotigen Hyperplasien ein geschlossener Parenchymkomplex einen anderen Funktionszustand aufweist. Daraus folgt, daß diese Zellen gegenüber dem stimulierenden Reiz funktionell anders reagieren; grundsätzlich neue Zell- und Wachstumseigenschaften werden dadurch nicht gezeigt. Jedoch erscheint uns bereits diese Tatsache von grundsätzlicher Bedeutung, da wir sie an anderen Organen noch ausgeprägter gefunden haben.

Zur Überprüfung, ob diese Verhältnisse des Experiments auch für *herdförmige Hyperplasien beim Menschen* zutreffen, wurden strukturell abgegrenzte herdförmige Hyperplasien in einigen Fällen von menschlichen Epithelkörperchen sowie eosinophile Mikroadenome ebenfalls fermenthistochemisch untersucht. Soweit die Parenchymzellen in herdförmigen Hyperplasien keine Funktionsdifferenz gegenüber den übrigen Parenchymzellen aufwiesen, zeigte sich kein fermenthistochemischer Unterschied. Eosinophile Mikroadenome wiesen jedoch gegenüber dem übrigen Parenchym einen deutlichen Unterschied auf. Es zeigte sich aber, daß das Fermentbild sich nicht von dem einzeln liegender eosinophiler Zellen bzw. eosinophiler Zellkomplexe unterscheidet, was auch von TREMBLAY und PEARSE bereits dargestellt wurde. Daraus geht hervor, daß auch hier das histochemisch faßbare Fermentmuster nur dem jeweiligen Funktionszustand der Zellen entspricht so daß sich die Parenchymzellen in der knotenförmigen Hyperplasie nicht grundsätzlich vom übrigen Epithelkörperchen-Parenchym unterscheiden.

Es ergibt sich somit, daß die beim menschlichen Epithelkörperchen festgestellten Unterschiede zwischen diffusen und umschriebenen Funktionssteigerungen und diffusen und umschriebenen Wachstumsprozessen auch im Experiment bei immer wiederkehrender Stimulierung zu erzeugen sind: Gleichzeitig findet sich, ebenso wie beim menschlichen Epithelkörperchen, eine zunehmende Untergliederung des ursprünglich homogenen Epithelkörperchen-Parenchyms durch bindegewebige Septen. Die experimentellen Befunde weisen darauf hin, daß mit dem Beginn dieser Untergliederung das hyperplastische Zellwachstum gruppen- und herdförmig eintritt, meist in Form von Zellsträngen und -bändern. Durch die

Tatsache, daß letztlich im hyperplastischen Epithelkörperchen auch abgegrenzte Parenchymknoten mit unterschiedlicher Zellfunktion auftreten, zeigt sich, daß bei den experimentellen Befunden alle Veränderungen aufgetreten sind, die auch am menschlichen Epithelkörperchen beobachtet wurden. Die experimentellen Untersuchungen zeigen, daß für die *Herdförmigkeit hyperplastischer Wachstumsprozesse die immer wiederkehrende Belastung*, die dabei entstehende Parenchymuntergliederung und die bei erneuter Belastung eintretende nunmehr abgegrenzte Zellteilung wesentlich verantwortlich sind. Länger dauernde Stimulierungen führen dann bis zu abgegrenzten Knotenbildungen, die den Mikroadenomen beim Menschen vergleichbar sind. Die dabei in den Knotenbildungen auftretenden Funktionsunterschiede, die auf eine andere Ansprechbarkeit der Zellen gegenüber dem stimulierenden Reiz hinweisen, stellen u. E. den Schlüssel für die Erklärung sog. gutartiger Tumoren, die sich aus Hyperplasien entwickelt haben, dar.

### Zusammenfassung

Durch wiederholte experimentell erzeugte Funktionssteigerungen entsteht bei der Ratte zuerst eine gleichmäßige Epithelkörperchenhyperplasie, dann eine zunehmende bindegewebige Untergliederung der hyperplastischen Epithelkörperchen mit herdförmigen Funktionsunterschieden. Das weitere hyperplastische Wachstum erfolgt in zunehmendem Maße in Zellgruppen. Nach langer Versuchsdauer treten bindegewebig abgegrenzte Parenchymknoten („Mikroadenome“) auf, die eine andere Funktion als das übrige Epithelkörperchenparenchym aufweisen. Im Experiment waren somit die gleichen herdförmigen Veränderungen zu beobachten wie an menschlichen Epithelkörperchen (s. dieses Archiv S. 301). Die herdförmigen Hyperplasien bei der Ratte unterscheiden sich auch fermenthistochemisch vom übrigen Parenchym, was auf einen verschiedenen Funktionszustand zurückzuführen ist.

### Summary

Uniform hyperplasia of the parathyroid in rats occurs initially with repeated, experimentally induced functional demands. This is followed by a subdivision of the hyperplastic glands by increasing amounts of connective tissue, with focal variations in function. Further hyperplasia takes place by an increase in groups of cells. In prolonged experiments parenchymatous nodules appear surrounded by connective tissue (microadenoma) indicating functional differences from the remaining glandular substance. Focal changes were observed in the experimental animals similar to those seen in human parathyroids (see this Archive S. 301). In the rat the focal hyperplasia may be differentiated from the remaining parenchyma by histochemical means as well. This is attributed to different states of function.

### Literatur

- BAUMANN, E. J., and D. B. SPRINSON: Hyperparathyroidism produced by diet. Amer. J. Physiol. **125**, 741 (1939).  
 BLUMENTHAL, H. T.: Aging processes in the endocrine glands of various strains of normal mice: relationship of hypophyseal activity to aging changes in other endocrine glands. J. Geront. **10**, 3 (1955).  
 CARNES, W. H., A. M. PAPPENHEIMER and H. C. STOERK: Volume of parathyroid gland in relation to dietary calcium and phosphorus. Proc. soc. exp. Biol. (N.Y.) **51**, 514 (1942).

- DRAKE, T. G., F. ALBRIGHT and B. CASTLEMAN: Parathyroid hyperplasia in rabbits produced by parenteral phosphate administration. *J. clin. Invest.* **16**, 203 (1937).
- EDER, M.: Morphologische Untersuchungen über herdförmige Epithelkörperchenhyperplasien. *Virchows Arch. path. Anat.* **334**, 301 (1961).
- , u. F. HARTL: Zur funktionellen Morphologie der Epithelkörperchen. *Beitr. path. Anat.* **115**, 471 (1955).
- EGER, W.: (1) Über Ostitis fibrosa und Epithelkörperchen im Experiment. *Beitr. path. Anat.* **100**, 19 (1938).
- (2) Weitere Untersuchungen zur experimentellen Ostitis fibrosa. *Virchows Arch. path. Anat.* **306**, 183 (1940).
- (3) Die experimentelle Ostitis fibrosa generalisata und ihre Stellung zur renalen Rachitis. *Klin. Wschr.* **1941**, 353.
- (4) Ein Beitrag über die Beziehungen der chronischen Niereninsuffizienz zu innersekretorischen Drüsen an Hand experimenteller Untersuchungen. *Klin. Wschr.* **1953**, 409.
- (5) Der experimentelle Hyperparathyreoidismus. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **62**, 403 (1956).
- ENGELFELDT, B.: Studies on the parathyroid function. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* **6** (1950).
- S. O. HJERTQUIST and J. R. E. STRANDH: The parathyroid function in long term dietary experiments. *Acta endocr. (Kbh.)* **15**, 119 (1954).
- FAZEKAS, I. GY.: Vergrößerung der Nebenschilddrüsen durch einfache acidotische Verbindungen. *Virchows Arch. path. Anat.* **324**, 531 (1954).
- GÄRTGENS, G.: Über experimentelle Erzeugung von Ostitis fibrosa durch Bleiacetat-, Narkose- und Glukosebehandlung an Ratten. *Frankfurt. Z. Path.* **45**, 543 (1933).
- HAM, A. W., V. LITTNER, T. G. DRAKE, E. C. ROBERTSON and F. F. TISDALL: Physiological hypertrophy of the parathyroids, its cause and its relation to rickets. *Amer. J. Path.* **16**, 277 (1940).
- HANKE, H.: Über experimentelle Osteodystrophia fibrosa. *Frankfurt. Z. Path.* **48**, 171 (1935).
- HANSSLER, H.: Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten der Nebenschilddrüse bei diätetisch erzeugter Rachitis und Tetanie. *Z. ges. exp. Med.* **123**, 91 (1954).
- HIGHMAN, W. J., and B. HAMILTON: Hyperparathyroidism secondary to experimental renal insufficiency. *Arch. Path. (Chicago)* **26**, 1029 (1938).
- JARETT, W. A., H. L. PERTERS and A. M. PAPPENHEIMER: Parathyroid enlargement in rats following experimental reduction of kidney substance. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **32**, 1211 (1935).
- KATASE, A.: Einfluß von Ernährung auf die Konstitution der Organe. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1931.
- LUCE, E. M.: The size of the parathyroids of rats and the effect of a diet deficient in calcium. *J. Path. Bact.* **26**, 200 (1923).
- MACH, R. S., et E. RUTISHAUSER: Les ostéodystrophies rénales, études expérimentales et cliniques des lésions osseuses en cours des néphrites. *Helv. med. Acta* **4**, 423 (1937).
- MARINE, D.: Parathyroid hypertrophy and hyperplasia in fowls. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **11**, 117 (1913/14).
- OPFER, L., and T. THALE: The influence of pregnancy, hypervitaminosis-D and partial nephrectomy on the volume of the parathyroid glands in rats. *Amer. J. Physiol.* **139**, 406 (1943).
- PAPPENHEIMER, A. M.: The effect of experimental reduction of kidney substance upon the parathyroid glands and skeletal tissue. *J. exp. Med.* **64**, 965 (1936).
- , and J. W. JOHNSON: Effect of the parathyroid-extract upon volume of parathyroid glands in normal and partially nephrectomized rats. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **38**, 777 (1938).
- PELLEGRINI, G., e L. ROSSI: Iperplasia paratireoidea nella nefropatia sperimentale da tartrati. *Boll. Soc. ital. Pat.* **2**, 13 (1951).
- PIERRE, M., P. DE BOISSEZON et CH. LOMBARD: Variations pondérales des parathyroides externes du lapin et du chien sous d'influence d'injections parentérales répétées de phosphate de sodium et du gluconate de calcium. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **130**, 341 (1939).
- RUTISHAUSER, E.: Über experimentelle Erzeugung von Ostitis fibrosa. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **53**, 305 (1932).

- 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).
- SIMPSON, M. E., H. M. EVANS and CH. H. LI: The growth of hypophysectomized female rats following chronic treatment with pure Pituitary growth hormone. Growth **13**, 151 (1949).
- TALMAGE, R. V., J. R. ELLIOT and A. C. ENDERS: Parathyroid function as studied by continued peritoneal lavage in nephrectomized rats. Endocrinology **61**, 256 (1957).
- TREMBLAY, G., and A. G. E. PEARSE: A cytochemical study of oxidative enzymes in the parathyroid oxiphil cell and their functional significance. Brit. J. exp. Path. **40**, 66 (1959).
- WEYMOUTH, R. J.: The cytology of the parathyroid glands of the rat after bilateral nephrectomy, administration of parathyroid hormone and hypophysectomy. Nat. Rec. **127**, 509 (1957).

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