

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. C. KRAUSPE)

**Karyometrische Befunde
an der diffus hyperplastischen Nebennierenrinde bei Cushing-Syndrom***

Von
J. KRACHT

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 27. Oktober 1961)

Die diffuse Rindenhyperplasie ist das häufigste Nebennierensubstrat bei Cushing-Syndrom und wurde im eigenen Material der letzten 5 Jahre in 16 von 20 Fällen festgestellt. Sie kann mit Bezirken knotiger Hyperplasie kombiniert sein. Zu diesem Typ gehören auch makroskopisch und gewichtsmäßig unauffällige Nebennieren mit progressiver Rindentransformation [TONUTTI (1), (2)] als Ausdruck überhöhter corticotroper Stimulierung. Während im angloamerikanischen Schrifttum überwiegend die These von der funktionellen Zonierung der Rinde akzeptiert wird (Lit.: KRACHT u. SENGENHOFF) und sich als Stütze hierfür unter anderem die besondere Entfaltung der Z. fasciculata bei Glucocorticoid-Mehrsekretion anführen ließe, betrachten YOFFEY sowie SYMINGTON u. Mitarb. (1), (2) die Z. reticularis als funktionstragende, die Z. fasciculata dagegen als Reserveschicht. In einem neueren, sich auf neun Fälle stützenden Beitrag zur Kenntnis der Struktur der hyperplastischen Nebennierenrinde bei Cushing-Syndrom unterscheiden TONUTTI und BAYER (4) wie andere Autoren das Vorherrschen der Z. fasciculata, heben aber auch die Identität der progressiven Rindentransformation bei Cushing-Syndrom und kongenitalem adrenogenitalem Syndrom hervor. Sie betonen mit Recht, daß die Rindenstruktur bei beiden Krankheitsbildern nur eine vermehrte corticotrope Stimulierung des Rindenorgans anzeigen, und daß hieraus Rückschlüsse auf eine qualitativ differente Steroidsekretion nicht möglich seien.

Auf dieser und der Basis eigener Untersuchungen zur corticotropen Steuerung des Rindenorgans [s. KRACHT (1), (2), (3)] interessierten wir uns für die Gültigkeit experimenteller Befunde für die menschliche Nebennierenrinde und legten für den hier gesteckten Rahmen Fälle diffuser Rindenhyperplasie bei Cushing-Syndrom zugrunde.

Material und Methodik

Nebennierenoperationsmaterial entsprechender Fälle von Cushing-Syndrom wurde lebensfrisch jeweils zwischen 7 und 8 Uhr morgens in Bouinscher Flüssigkeit fixiert, unter Einhaltung gleicher Zeiten in den Medien in Paraffin eingebettet, mit der HOPA-Färbung gefärbt und in der Form karyometrisch ausgewertet, daß pro Nebenniere und Zone je 200 Kerne am Lanameter/Reichert bei Ölimmersion gezeichnet und mit einem Kompensationsplanimeter mit Summationseinrichtung (OTT) in Gruppen zu je 100 Kernen ausplanimetriert wurden.

* Herrn Prof. Dr. ZUKSCHWERDT, Chirurgische Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, zum 60. Geburtstag gewidmet.

Das Material setzt sich aus 11 Fällen zusammen, die sich durch einzeitige bilaterale Adrenalectomie oder durch Zweitoperationen am gleichen Fall auf insgesamt 16 ausgewertete und verwertbare Nebennieren erhöhen (Tabelle). Zum Vergleich dienten zwei operativ gewonnene Fälle sekundärer Rindenatrophie bei Cushing-Syndrom auf Grund bilateraler kleinknotiger Rindenadenomatose bzw. solitärem Rindenadenom und als relativer Maßstab der „Norm“ neebennierenrindengesundes Gewebe von zwei Phäochromocytomfällen und einer klinisch

Tabelle. *Falldokumentation über das karyometrisch ausgewertete Nebennierenoperationsmaterial*

Lfd. Nr.	Journal-Nr.	Name	Alter	Ge- schlecht	Art des operativen Eingriffs	Prä- operative Hormon- behandlung
I. „Norm“						
1	Ch 4099/58	Fr.	35	♂	Phäochromocytomentfernung	0
2	Ch 2016/56	M.	34	♂	Phäochromocytomentfernung	0
3	E 3528/57	H.	?	♀	Probelaparotomie	0
II. Rindenhyperplasie bei Cushing-Syndrom						
4	Ch 1143/57	Kr.	39	♀	Adrenalektomie re. Zweitoperation nach Adrena- lektomie li.	?
5	Ch 1144/57	Gue.	33	♀	Adrenalektomie re., subtotal	0
6	Ch 400/57	Ko.	45	♀	Adrenalektomie re.	0
7	Ch 401/57	v. Coe.	38	♀	Adrenalektomie re.	0
8	Ch 3371/57	v. Coe.	38	♀	Adrenalektomie li.	0
9	Ch 3124/58	Ma.	36	♀	Adrenalektomie li.	0
10	Ch 3433/58	Roe.	32	♀	Adrenalektomie li.	0
11	Ch 432/59	Sta.	53	♂	Adrenalektomie li.	0
12	Ch 433/59	Sta.	53	♂	Adrenalektomie re.	0
13	Ch 923/59	Bla.	30	♂	Adrenalektomie li.	0
14	Ch 924/59	Bla.	30	♂	Adrenalektomie re.	0
15	Ch 2175/59	Schr.	38	♀	Adrenalektomie bds.	0
16	Ch 3778/59	He.	31	♂	Adrenalektomie re.	0
17	Ch 3779/59	He.	31	♂	Adrenalektomie li.	0
18	Ch 1087/60	Ko.	19	♂	Adrenalektomie re.	0
19	Ch 1088/60	Ko.	19	♂	Adrenalektomie li.	0
III. Sekundäre Rindenatrophie bei Cushing-Syndrom						
20	Ch 884/57	Bu.	20	♀	Adrenalektomie re. (kleinknotige Adenomatose)	0
21	Ch 2036/60	Ku.	32	♀	Adrenalektomie li. (Rindenadenom 11,5 g)	0

Anmerkung: Bei den Fällen 11/12, 13/14, 15, 16/17 und 18/19 handelt es sich um einzeitige Operationen.

phäochromocytomverdächtigen, operativ aber negativen Beobachtung. Die an diesen Nebennieren gewonnenen Ergebnisse sind nicht verbindlich für den Normalzustand, da sich sowohl Grundleiden als auch mit der Operation in Zusammenhang stehende Faktoren als unspezifische Reize an der Nebennierenrinde ausgewirkt haben könnten. Obwohl Zeichen eines Rindenumbaus nicht feststellbar waren, muß die Relativität dieser „Normalwerte“ nachdrücklich betont werden. Ebenso dürfen die in den beiden Fällen mit sekundärer Rindenatrophie gewonnenen Werte auch auf Grund der kleinen Zahl nicht als absolut, sondern nur als allgemein richtungweisend angesehen werden.

Befunde und Besprechung

Die Kernflächenbestimmungen fielen uneinheitlich aus, so daß an Hand des Einzelfalles keine, am Kollektiv jedoch prinzipielle Aussagen möglich sind (Abb. 1). Die im Vergleich zum Tierversuch größere Schwankungsbreite dürfte,

abgesehen von den skizzierten, auch mit individuellen Faktoren in Zusammenhang stehen. Substratmodifikationen durch präoperative Behandlung mit Rindenhormonen scheiden indessen aus. Ganz allgemein kann festgestellt werden, daß die Kernflächen der Z. fasciculata und reticularis in allen Fällen von bilateraler diffuser Rindenhyperplasie durchschnittlich eindeutig größer sind als bei Involution der beiden Innenzonen. In der Z. fasciculata übersteigen sie in Fällen mit diffuser Rindenhyperplasie den oberen durch stress-Faktoren zweifellos zusätzlich erhöhten Bereich der „Norm“ in 10 von 16 und in der Z. reticularis in 14 von 16 Beobachtungen. Eine Mittelstellung nimmt die Z. glomerulosa ein, wo zwar auch in der Mehrzahl der Fälle die „Norm“ deutlich überschritten wird,

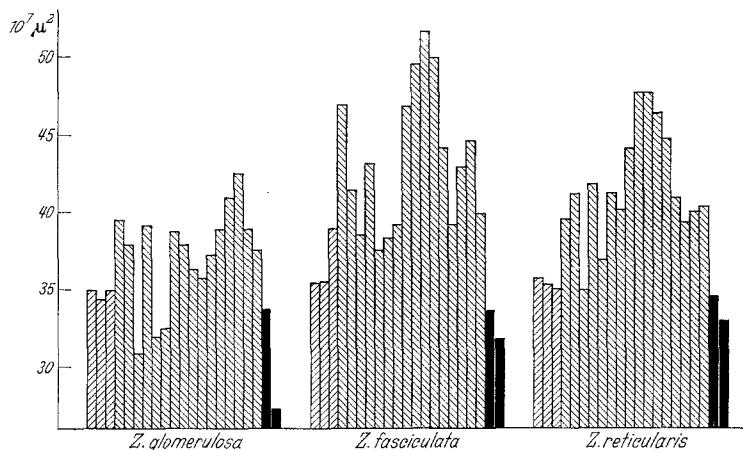


Abb. 1. Planimetrisch bestimmte Kernflächen der menschlichen Nebennierenrinde bei corticotroper Prävalenz und Mindersekretion (nach BOUIN fixiertes Operationsmaterial, Summe von je 100 Kernen in μ^2). Die Reihenfolge der Säulen entspricht der laufenden Nummer 1—21 der Tabelle.). ■ Kontrolle („normale“ Nebennierenrinde), ▨ diffuse Rindenhyperplasie bei M. Cushing, ■ sekundäre Rindenathropie bei Cushing-Syndrom

aber auch drei Beobachtungen zu verzeichnen sind, in denen nicht nur dieser Bereich, sondern sogar die Kernflächenwerte bei extremer Rindeninvolution (Restrinde bei kleinknotiger Adenomatose) unterschritten werden. Sieht man von gewissen Schwankungen ab, so ist ganz allgemein die Feststellung zulässig, daß ausgeprägte Kernschwellungszustände in Fasciculata und Reticularis mit einer entsprechenden, quantitativ aber geringeren und uneinheitlichen Reaktion der Z. glomerulosa einhergehen. Ohne Überforderung der Methodik ergeben sich damit prinzipielle Parallelen zu experimentellen Befunden bei Corticotropin-überangebot und -mangel im Sinne der Kernschwellung oder -schrumpfung einerseits und der Feststellung einer hinsichtlich der corticotropen Partialfunktion synchronen, trizonalen Reaktion mit quantitativen Abstufungen andererseits. Damit werden am Naturmodell experimentell gewonnene Erfahrungen über corticotrop vermittelte Kerngrößenschwankungen [BOGUTH u. Mitarb., TONUTTI (3), KRACHT (1), KRACHT u. SENGENHOFF (3)] bestätigt. Die Verbindung von progressiver Rindentransformation und Kernschwellung in allen Zonen, vornehmlich aber in der Z. fasciculata und reticularis, wird als morphologisches Kriterium vermehrter corticotroper Stimulierung der Rinde in Fällen von Cushing-Syndrom mit diffuser bilateraler Rindenhyperplasie gewertet.

Zusammenfassung

An lebensfrisch fixierten Nebennieren von Fällen mit bilateraler diffuser Rindenhyperplasie bei Cushing-Syndrom wurden planimetrische Kerngrößenbestimmungen durchgeführt. Sie hatten das Ergebnis einer durchschnittlichen, wenn auch nicht einheitlichen Kerngrößenzunahme in allen Zonen, vornehmlich in der Z. fasciculata und reticularis im Vergleich zur „Norm“ und zu Fällen mit sekundärer Rindenatrophie. Die Verbindung von Kernschwellung und progressiver Rindentransformation wird als symptomatisch für eine vermehrte corticotrope Stimulierung dieser Formen von Cushing-Syndrom angesehen und entspricht im Prinzip experimentellen Befunden bei exogenem und endogenem Corticotropin-Überangebot.

Summary

Planimetric measurements of nuclear size were carried out on freshly fixed adrenals from cases of Cushing syndrome with bilateral, diffuse cortical hyperplasia. The nucleus in all zones was found to be enlarged (although not uniformly so), especially in the zona fasciculata and reticularis, when compared with the "Norm" and with cases with secondary cortical atrophy. The association of nuclear enlargement and progressive transformation of the cortex is interpreted as evidence of an increased corticotropic stimulation in these forms of Cushing syndrome. In principle, it corresponds to the experimental findings of exogenous and endogenous overdose of corticotropin.

Literatur

- BOGUTH, W., H. LANGENDORFF u. E. TONUTTI: Zellkerngröße als Indikator der Funktionsbeziehung Hypophyse-Nebennierenrinde. Med. Welt 1951, 408.
KRACHT, J.: (1) Zur Dauer der Nebennierenrinden-Aktivierung nach ACTH und ACTH-Depot. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 223, 355 (1954).
—, u. M. SPAETHE: (2) Die Karyometrie der Nebennierenrinde und ihre Fehlerquellen. Z. wiss. Mikr. 62, 227 (1955).
—, u. I. SENGENHOFF: (3) Trizonale Histometrie der Nebennierenrinde. Verh. dtsch. Ges. Path. 44, 246 (1960).
—, u. J. TAMM: (4) Bilaterale kleinknotige Adenomatose der Nebennierenrinde bei Cushing-Syndrom. Virchows Arch. path. Anat. 333, 1 (1960).
SYMINGTON, T.: (1) The human adrenal cortex in disease. In: Modern trends in pathology. London: Butterworth & Co. 1958.
— A. R. CURRIE, V. J. O'DONNELL, J. K. GRANT, E. G. OASTLER and W. G. WHYTE: (2) Hyperplasia and tumours of the human adrenal cortex: Histology, enzymic changes and corticoid production. Ciba Found. Coll. Endocr. 12, 102 (1958).
TONUTTI, E.: (1) Die Umbauvorgänge in den Transformationsfeldern der Nebennierenrinde als Grundlage der Beurteilung der Nebennierenrindenarbeit. Z. mikr.-anat. Forsch. 52, 32 (1942).
— (2) Experimentelle Untersuchungen zur Pathophysiologie der Nebennierenrinde. Verh. dtsch. Ges. Path. 36, 123 (1953).
— F. BAHNER u. E. MUSCHKE: (3) Die Veränderungen der Nebennierenrinde der Maus nach Hypophysektomie und nach ACTH-Behandlung, quantitativ betrachtet am Verhalten der Zellkernvolumina. Endokrinologie 31, 266 (1954).
—, u. J. M. BAYER: (4) Beitrag zur Kenntnis der Struktur der hyperplastischen Nebennierenrinde beim Cushing-Syndrom. Endokrinologie 41, 17 (1961).
YOFFEY, J. M.: The suprarenal cortex edit. YOFFEY, p. 31. London: Butterworth & Co. 1953.