

Der Hypophysenvorderlappen bei den kongenitalen adrenogenitalen Syndromen

KLAUS JENDRICKE

Pathologisches Institut des Kantonsspitals St. Gallen
(Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. R. SIEBENMANN)

Eingegangen am 18. September 1967

The Adenohypophysis in the Congenital Adrenogenital Syndromes

Summary. The adenohypophyses of 4 untreated and 6 glucocorticoid-treated infants with the salt-loosing form of congenital virilizing adrenal hyperplasia were examined, compared to those of 2 male infants with congenital adrenal hyperplasia and hypospadias (BONGIOVANNI's syndrome) and to those of 2 infants with congenital lipid hyperplasia of the adrenal cortex (Prader-Siebenmann-syndrome). Differential counts and classification of the pituitary cells were based on the PAS-Orange-G-stain of PEARSE. Results were compared to the Aldehyd-Thionin-PAS-procedure of EZRIN.

A significant relative increase in the total mucoid cells and the large chromophobes was found. Only in congenital *lipid hyperplasia* cytological evidence of a pure increase in ACTH-secretion due to adrenocortical insufficiency was found: the sparsely granulated mucoid cells and large chromophobes were significantly increased, whereas the fully granulated mucoid cells and acidophils were reduced in number.

In the other forms of *adrenal hyperplasia associated with virilization*, not only the sparsely granulated mucoid cells are increased but the fully granulated mucoid cells as well. This is possibly due to the androgen excess. Our findings support the assumption that ACTH is formed and secreted by one of the mucoid cells, probably in the beta-1-cell of EZRIN. The hypertrophic, sparsely granulated form seems to represent the actively secreting form, the fully granulated cell the storage form of the same cell-type. Our investigation supports the theory of an increased ACTH-secretion as an essential link in the pathogenesis of the three different forms of congenital adrenal hyperplasia.

Zusammenfassung. Es wurde das Zellbild des HVL bei 4 unbehandelten und bei 6 mit Glucocorticoiden behandelten Säuglingen und Kleinkindern mit virilisierendem adrenogenitalem Salzverlustsyndrom, bei 2 Säuglingen mit Bongiovanni-Syndrom und 2 Säuglingen mit kongenitaler Lipoidhyperplasie der NNR untersucht. Die Differentialzählung der Vorderlappenzellen mit Hilfe der PAS-Orange-G-Färbung nach PEARSE und der Aldehyd-Thionin-PAS-Färbung nach EZRIN ergibt bei allen Formen eine beträchtliche Vermehrung der Gesamtzahl der mucoiden Zellen, der großen Chromophoben und eine Verminderung der Acidophilen. Die Zellverschiebungen sind als relativ aufzufassen. Nur bei der kongenitalen Lipoidhyperplasie ergibt sich eindeutig ein zelliges Substrat für eine vermehrte ACTH-Bildung bei primärem Glucocorticoidmangel. Bei den anderen Formen des kongenitalen AGS ist zusätzlich eine beträchtliche Vermehrung der voll granulierten mucoiden Zellen nachweisbar, die sich wie das übrige Zellbild bei den mit Glucocorticoiden behandelten Säuglingen signifikant normalisiert. Es ist also bei diesen Formen, bei denen neben dem postulierten Cortisolmangel ein Mehrbildung androgener und oestrogener Steroide durch die NNR vorliegt, im HVL nicht das reine Bild der ACTH-Mehrbildung wie beim Morbus Addison nachzuweisen. Die gefundene Vermehrung der voll granulierten mucoiden Zellen fassen wir zwar ebenfalls als reaktiv auf, sie bleibt aber vorerst noch ungeklärt.

Andererseits bilden unsere Befunde eine weitere Stütze dafür, daß ACTH in einer der mucoiden Vorderlappenzellen gebildet wird, und zwar in der Beta-1-Zelle von EZRIN. Die Kernvergrößerung an den Mucoiden weist darauf hin, daß die spärlich granulierten Zellen metabolisch aktiver sind und wohl die Sekretionsform, die voll granulierten hingegen die ruhende Speicherform dieses Zelltypus darstellen.

Als kongenitale adrenogenitale Syndrome (kong. AGS) im weiteren Sinne bezeichnen wir jene hereditären Nebennierenrinden-(NNR-)Hyperplasien, welche mit morphologischen und funktionellen Störungen der Genitalorgane einhergehen (SIEBENMANN, 1968). Sie beruhen alle auf einem genetisch verankerten *Enzymdefekt*, der eine mehr oder weniger tiefgreifende Störung der Steroidsynthese zur Folge hat. Je nach seiner Lokalisation im Ablauf der Hormonsynthese führt er zu verschiedenen Sekretionsstörungen in der NNR und — wie wir mit guten Gründen annehmen müssen — in den Hodenzwischenzellen, die sich denn auch unterschiedlich auf die Genitalorgane auswirken. Nach dieser Auswirkung können wir zur Zeit folgende drei Gruppen dieser AGS unterscheiden.

1. *Das virilisierende kongenitale AGS.* Es ist die weitaus häufigste Gruppe und tritt in verschiedenen Sonderformen mit zusätzlichen metabolischen Störungen auf, denen aber allen eine mehr oder weniger ausgeprägte, pränatale Maskulinisierung oder erst postnatale Virilisierung der Mädchen und eine Pseudopubertas praecox bei den Knaben gemeinsam ist. Es kommt in der NNR infolge eines Mangels an 21- oder 11-Hydroxylase zur Anreicherung und Mehrsekretion androgener Vorstufen und ihrer Metaboliten, wahrscheinlich zur Hauptache Abkömmlinge des Progesterons und des 17-OH-Progesterons. Am häufigsten sind die unkomplizierte Form und das adrenogenitale Salzverlustsyndrom (agSVS), während die übrigen Sonderformen wesentlich seltener sind und uns hier nicht weiter beschäftigen.

2. *Das Bongiovanni-Syndrom.* Bei diesem 1962 von BONGIOVANNI klinisch beschriebenen AGS konnte seither der von ihm vermutete Mangel an *3-Beta-Hydroxysteroiddehydrogenase* nachgewiesen werden (SIEBENMANN, 1964; GOLDMAN, BONGIOVANNI, JAKOVAK und PRADER, 1964). Er führt in der NNR zu einer wesentlich früheren Synthesestörung mit Anreicherung und Mehrsekretion von ebenfalls schwach androgen wirkenden Abkömmlingen der Vorstufe Pregnenolon, insbesondere Dehydroepiandrosteron. Beim Mädchen führt denn auch diese Form der NNR-Sekretionsstörung zur Maskulinisierung, beim Knaben aber wird eine mangelhafte Maskulinisierung des äußeren Genitale beobachtet mit einer hochgradigen *penisscrotalen Hypospadie*, so daß ein ähnliches intersexuelles Genitale resultiert wie bei den Mädchen. Die beste Erklärung dafür ist eine endokrine Insuffizienz des fetalen Hodens. Die unvollständige Maskulinisierung wäre dann, wie bei den erkrankten Mädchen, lediglich durch die von den defekten NNR- und Leydig-Zellen gebildeten schwach wirksamen Androgene bewirkt.

3. *Die kongenitale Lipoidhyperplasie der NNR.* Bei dieser von PRADER und SIEBENMANN (1957) beschriebenen Sonderform muß eine bisher nicht erwiesene, noch frühere Synthesestörung der Steroidhormone angenommen werden, bei der weder in der NNR noch in den Leydig-Zellen genügend spezifisch wirksame Steroidhormone und auch keine androgenen Vorstufen gebildet werden. Jedenfalls werden bei dieser Form des AGS nicht nur die Mädchen mit normalem weiblichen äußeren Genitale geboren, sondern es zeigen auch die Knaben ein weibliches äußeres Genitale, also eine vollständig fehlende Maskulinisierung.

Allen diesen Syndromen ist eine hochgradige *Hyperplasie* der *Nebennierenrinde* gemeinsam. Bei allen Formen stellen wir uns *pathogenetisch* heute vor, daß die ungenügende Bildung von Cortisol über den bekannten Funktionskreis mit dem Hypophysenvorderlappen eine vermehrte Ausschüttung von adrenocorticotropem Hormon (ACTH) zur Folge hat. Durch die dadurch bewirkte Rindenhyperplasie kann entweder trotz der abnormen, gestörten Steroidsynthese genügend Cortisol gebildet werden (kompensierte Form des AGS), oder aber die Cortisolbildung bleibt trotz der Hyperplasie ungenügend und die Mangsituuation besteht fort (dekompensierte Form des AGS). Diese für das virilisierende kongenitale AGS erstmals von ALBRIGHT und seinen Mitarbeitern postulierte Pathogenese wird auch für die beiden anderen Formen des AGS angenommen. Sie findet ihre Stütze hauptsächlich in der bekannten erfolgreichen Behandlungsmöglichkeit mit Glucocorticoiden, mit der nicht nur der Cortisolmangel behoben,

sondern auch die pathologische Mehrbildung androgener Vorstufen gedrosselt werden kann. Andererseits ist es bisher nur selten gelungen, den Cortisolmangel und einen gesteigerten ACTH-Gehalt im zirkulierenden Blut direkt nachzuweisen (SIEBENMANN, 1968, Lit.). Für den Morphologen bietet sich mit der Untersuchung des Zellbildes des Hypophysenvorderlappens (HVL) eine weitere Möglichkeit zur Prüfung der postulierten Pathogenese. Nachdem schon 1956 bei einer kleineren Zahl von Säuglingen, die einem agSVS erlegen waren, Zellverschiebungen im HVL nachgewiesen werden konnten, die mit einer vermehrten ACTH-Produktion vereinbar waren (SIEBENMANN, 1956), haben wir bei einer größeren Zahl verstorbener Säuglinge mit unbehandeltem und behandeltem AGS die Frage mit Differentialzählungen der Vorderlappenzellen erneut aufgegriffen. Wir haben uns dabei bewußt auf die schweren dekompensierten Formen des virilisierenden kong. AGS, nämlich das agSVS, beschränkt und vergleichend je zwei Fälle von Bongiovanni-Syndrom und kongenitaler Lipoidhyperplasie untersucht.

Normale Cytologie und Nomenklatur der Vorderlappenzellen

Morphologie, färberisches Verhalten und relative Häufigkeit der verschiedenen HVL-Zellen und schon gar ihre funktionelle Bedeutung sind noch keineswegs vollständig geklärt und gerade in den letzten Jahren wiederum Gegenstand von Kontroversen (DHOM, 1963; DAHLER, 1966). Dies ergibt sich auch aus der Publikation eines kürzlich abgehaltenen internationalen Kolloquiums über die Cytologie des HVL (BENOIT und DA LAGE, 1963), an dem trotz intensiver Bemühungen keine Einigkeit über die zweckmäßigste Färbemethode und über eine Nomenklatur der Vorderlappenzellen erzielt werden konnte. Es scheint uns auch deshalb notwendig, daß man sich bei der Anwendung einer Färbemethode auch an die jeweils angegebene Nomenklatur hält.

Die von PEARSE eingeführte Perjodsäure-Leucofuchsin-(PAS-)Orange G-Färbung gibt klare Resultate und ist auch weitgehend unabhängig von der vorangegangenen Fixationsmethode. Es lassen sich damit wie früher und in gleicher Proportion acidophile Zellen mit Orange G gefärbten Granula, chromophobe Zellen mit granulafreiem Cytoplasma und insbesondere verschiedenartig mit PAS-positiven Granula beladene Zellen, sog. *mucoid* Zellen unterscheiden. Diese Zelltypen kommen in allen Lebensaltern und auch beim Feten bereits vor. PEARSE hat die mucoiden Zellen weiter unterteilt in 5 Normaltypen (maximal, intermediate, punctate, disperse, vesiculate) und 3 pathologische Zelltypen (hyaline Crooke-Zelle, Crooke-Russel-Zelle und die polar bigranulare). Was die *Funktion* betrifft, so werden Wuchshormon (STH) und Prolactin bzw. luteotropes Hormon (LTH) in den acidophilen Zellen gebildet und eventuell gespeichert. Die Gonadotropine (FSH und LH) und das thyreotrope Hormon (TSH) werden sicher, das adrenocorticotrope Hormon (ACTH) sehr wahrscheinlich in den mucoiden Zellen gebildet.

Die Zuordnung dieser 4 Hormone zu einem bestimmten mucoiden Zelltypus steht für den Menschen immer noch zur Diskussion. Mit der *Perameisensäure-Alcianblau-PAS-Orange G-Färbung* (ADAMS und SWETTENHAM, 1958 und ADAMS und PEARSE, 1959) konnten die mucoiden Zellen zunächst einmal aufgeteilt werden in solche, welche die PAS-Granulation beibehalten (sog. R-Zellen) und solche, welche sich wahrscheinlich infolge ihres hohen Cystingehaltes mit Alcianblau anfärbten (sog. S-Zellen). Nach neueren Untersuchungen von PEARSE und VAN NOORDEN (1963) soll die ACTH-Bildung in den R-Zellen erfolgen, da die spärlich granulierte Crooke-Russel-Zelle bei Morbus Addison und akutem Stress R-Granula enthält. Auch die hyaline Crooke-Zelle beim endogenen und exogenen Hyperadrenocorticismus gehört zu den R-Zellen. Die S-Zellen werden in einen bevorzugt zwischen den Acidophilen liegenden und oft spärlich granulierten S-1-Typus und einen größeren in den mucoidzellreichen Abschnitten lokalisierten S-2-Typus aufgeteilt. Zu diesem gehört auch die vesikulierte mucoid Zelle. Es wird vermutet, daß die S-1-Zelle für die Gonadotropinbildung, die S-2-Zelle für die Thyreotropinbildung verantwortlich sei (BENOIT und DA LAGE, 1963). Die Erstbeschreiber fanden gelegentlich aber Übergangsformen zwischen den beiden mucoiden Zelltypen, und in unseren

Händen hat sich die Methode auch bei gut erhaltenem und gut fixiertem Material nicht als sehr befriedigend erwiesen. Durch die sehr intensive Perameisensäure-Oxidation scheint das Cytoplasma der Vorderlappenzellen erheblich zu leiden. Das ergibt sich übrigens schon aus den reproduzierten Abbildungen der Originalbeschreibung (ADAMS und PEARSE, 1959).

Auch die von EZRIN, SWANSON, HUMPHREY, DAWSON und HILL (1959) eingeführte Färbung, bei der die Hale-Reaktion und die PAS-Orange G-Methode kombiniert werden, hat keine konstant reproduzierbaren Ergebnisse geliefert. Sie färbt wahrscheinlich ebenfalls die R-Zellen rot und die S-Zellen blau. Hingegen scheint uns die neue *Aldehyd-Thionin-PAS-Orange G-Färbung* von EZRIN (1963) eine zuverlässige Aufteilung der mucoiden Zellen in rote, nur PAS-positive, und blaue Aldehyd-Thionin-positive Zellen zu ermöglichen. Leider ist dabei die Nomenklatur der Vorderlappenzellen nicht klarer geworden. EZRIN hat für seine beiden neuen Färbemethoden wiederum die Romeis-Nomenklatur aufgegriffen und hat bei seiner neuen Einteilung nicht nur auf den Granulagehalt, sondern auch auf Zellform und -größe abgestellt. Mit der Untersuchung nicht nur normaler, sondern auch funktionsgestörter Drüsen hat er auch schon eine weitgehende Zuteilung der einzelnen Vorderlappenhormone zu seinen Zelltypen postuliert. Er unterscheidet folgende Zelltypen: 1. die Orange G-positive Alpha-Zelle (STH und Prolactin), 2. die PAS-positive Beta-1-Zelle (MSH und ACTH), 3. die Aldehyd-Thionin-positive größere Beta-2-Zelle (TSH), 4. die kleinere Aldehyd-Thionin-positive Delta-1-Zelle (LH), 5. die kleine PAS-positive Delta-2-Zelle (FSH), 6. die großen chromophoben Gamma-Zellen, von denen eine den vollständig degranulierten chromophilen Zellen entsprechen soll und eine Beta-3-Zelle mit Aldehyd-Thionin-positiven spärlichen Granula einer ACTH-Bildnerin. Die kleinen Chromophoben schließlich werden als Stammzellen oder Ruhezellen bezeichnet. Für die Färbungen nach PEARSE und nach EZRIN wurde auch die relative Verteilung der einzelnen Zelltypen unter normalen und pathologischen Bedingungen in verschiedenen Lebensaltern angegeben.

Untersuchungsgut

A. Vier unehandelte Fälle von agSVS (Fall 1—4). Bei keinem dieser Säuglinge wurde die endokrine Störung zu Lebzeiten überhaupt oder frühzeitig genug erkannt, so daß eine Cortico-steroidbehandlung ausblieb, sie ihrem Salzverlustsyndrom erlagen und die Diagnose erst autoptisch gestellt wurde. Bezeichnenderweise handelt es sich durchwegs um männliche Säuglinge im Alter von 3—5 Wochen, von denen nur einer (Fall 1) eine beginnende Makrogenitosomie aufwies.

B. Behandelte Fälle von agSVS (Fall 5—10). Sechs Säuglinge und Kleinkinder im Alter von $3\frac{1}{2}$ Wochen bis $2\frac{9}{12}$ Jahren. Das SVS wurde bei diesen Säuglingen in der 1.—3. Lebenswoche erkannt und entsprechend mit Hydrocortison, Cortison, Prednisolon, Ultracorten oder Hostacortin, meistens auch mit Percorten und NaCl-Zulagen möglichst adäquat behandelt. Eine Sonderstellung nimmt Fall 6 ein mit einem sich erst mit $7\frac{1}{2}$ Monaten manifestierenden SVS. Der Tod trat unerwartet und meist nach perakuter Verschlechterung des Allgemeinzustandes ein, wobei sich meistens eine ungenügende Substitutionsbehandlung (Fall 9, 10) bzw. eine ungenügende Dosiserhöhung in besonderen Stress-Situationen (Infekte, Untersuchungen, Operationen) nachweisen ließ. Ein gewisses Maß für die erfolgreiche Cortico-steroidbehandlung bietet in diesen Fällen die Rückbildung der NNR-Hyperplasie mit entsprechender Reduktion des Nebennierengewichtes. Dabei ist anzunehmen, daß auch eine terminale ungenügende Corticosteroidbehandlung das Nebennierengewicht rasch wieder ansteigen läßt.

C. Zwei Fälle von Bongiovanni-Syndrom (Fall 11 und 12). Während bei Fall 11 die einen Tag vor dem Tode begonnene Behandlung mit Hostacortin und Percorten weder klinisch, noch gemessen am Nebennierengewicht die endokrine Störung zu normalisieren vermochte, liegt bei Fall 12 wohl eine geringgradigere Funktionsstörung vor, kam der Säugling doch erst vom 70. Lebenstag an zur adäquaten hormonalen Behandlung. Diese wurde im Verlaufe der letzten Lebenswoche stufenweise abgebaut.

D. Zwei Fälle von kongenitaler Lipoïdhyperplasie des NNR (Fall 13 und 14). Während bei dem 46 Tage alten Säugling (Fall 13) jede endokrine Behandlung ausblieb, wurde bei dem Mädchen (Fall 14) eine NNR-Insuffizienz klinisch diagnostiziert und eine zeitlang mit Cortison und DCA behandelt, während der letzten Lebenswoche jedoch war es unbehandelt.

Wir beschränken uns bei allen Fällen auf die Untersuchung der Hypophyse, da der übrige pathologisch-anatomische Befund andernorts mitgeteilt wird oder bereits dargestellt wurde (SIEBENMANN, 1968, Lit.). Die Autopsien wurden im Pathologischen Institut der Universität Zürich (Prof. Dr. E. UEHLINGER) durchgeführt. Im Fall 12 verdanken wir das Autopsiematerial Herrn Prof. Dr. HEDINGER, Pathologisches Institut Winterthur. Wir danken Herrn Prof. Dr. E. UEHLINGER für die freundliche Erlaubnis, dieses Untersuchungsgut hier zu verwerten.

Die für unsere Fragestellung wichtigen Angaben sind in der Tabelle 1 aufgeführt. Die Diagnose ist in allen Fällen durch den Autopsiebefund und bei den behandelten Fällen 5—10 und bei Fall 12 auch klinisch gesichert.

Methodik

Die *Hypophysen* waren makroskopisch unauffällig, auch die in einzelnen Fällen durchgeführte Gewichtsbestimmung ergab keine Abweichung von der Norm. Die Organe wurden meistens in *Formol sublimé*, selten (Fall 3, 4 und 13) in Formalin 4%, fixiert, in Paraffin eingebettet und zu engen horizontalen Stufenschnitten verarbeitet.

Färbungen. PAS-Orange G nach PEARSE (PEARSE, 1960), Perameisensäure-Alcianblau-PAS-Orange G nach ADAMS und SWETTENHAM (1958) und Aldehyd-Thionin-PAS-Orange G nach EZRIN (1963).

Für die Differentialzählung benutzten wir die Pearse-Färbung, denn nur damit konnten genügend zuverlässige Resultate erzielt werden. Dabei konnten wir uns auch auf die mit der gleichen Färbung von DHOM und FISCHER (1961) erarbeiteten Normalwerte für das uns interessierende Säuglingsalter stützen. Quantitative Differenzierungen mit der Adams-Pearse-Färbung und mit der Ezrin-Färbung liegen nur für das Kindesalter, nicht aber für das frühere Säuglingsalter vor. Nach eigenen Untersuchungen sind die S-Zellen und auch die Aldehyd-Thionin-positiven Beta-2- und Delta-1-Zellen von EZRIN bei Säuglingen ausgesprochen spärlich. Leider gelang es uns nicht, auch mit der sonst zuverlässigen Aldehyd-Thionin-PAS-Färbung, an unserem Untersuchungsgut gleichförmige Ergebnisse zu erzielen, so daß wir uns auf eine qualitative Beurteilung und einzelne quantitative Differenzierungen mit dieser Färbung beschränken müssen.

In Übereinstimmung mit DHOM und FISCHER (1961) unterscheiden wir:

1. Acidophile.
2. Voll granulierte Mucoide (maximale Zellen).
3. Spärlich granulierte Mucoide (intermediate, punctate und disperse-Zellen).
4. Hypertrophe spärlich granulierte Mucoide.
5. Chromophobe.
6. Stammzellen.

Wir haben der Pearse-Einteilung noch die hypertrophen spärlich Granulierten beigefügt, welche den hypertrophen amphiphilen Zellen von MELLGREN und BURT-RUSSFIELD entsprechen. Überdies schien uns unbedingt die Unterteilung der chromophoben Elemente in große ungranulierte cytoplasmareiche Chromophobe, die wahrscheinlich voll degranulierten chromophilen Zellen entsprechen, und in kleine cytoplasmaarme Stamm- oder Ruhezellen notwendig. Für die quantitative Differenzierung haben wir in unserer tabellarischen Zusammenstellung die Normalwerte von DHOM und FISCHER (1961) für das Säuglings- und Kindesalter angegeben.

Die *Differentialzählung* erfolgte auf möglichst im Mittelteil der Drüse gelegenen Horizontal schnitten in Anlehnung an die Technik von RASMUSSEN (1933). Dabei wurden ca. 1300—2000 Zellen in möglichst gleichmäßig über die Schnittfläche verteilten Gesichtsfeldern ausgezählt unter Verwendung eines quadratisch begrenzten Gesichtsfeldoculars, Ölimmersionssobjektiv und Gesamtvergrößerung von 850:1.

Kerngrößenmessung. Um einen subjektiven Eindruck bei der Betrachtung der voll und spärlich granulierten mucoiden Zellen objektivieren zu können, wurde bei jedem Fall für diese Zelltypen der mittlere Kerndurchmesser (arithmetisches Mittel des größten und kleinsten Durchmessers der annähernd kreisrunden Kerne) bestimmt. Von jedem Zelltyp wurden 50 Kerne ausgemessen.

Ergebnisse

Die quantitativen Ergebnisse unserer Untersuchungen sind aus der Tabelle 1 ersichtlich. Bei den größeren Gruppen A und B wurden die arithmetischen Mittelwerte angegeben. Die Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Patienten wurden mit dem *t*-Test nach STUDENT auf ihre Signifikanz geprüft und in der Tabelle 1 der entsprechende *P*-Wert angegeben. Ein Vergleich mit den Normalwerten von DHOM und FISCHER ist zweifellos für die großen Gruppen der Acidophilen, Mucoiden und chromophoben Zellen möglich, während das Ausmaß der Granulierung wohl von Untersucher zu Untersucher etwas unterschiedlich beurteilt wird. Bei DHOM und FISCHER fehlt leider auch eine getrennte Aufführung der großen chromophoben Zellen und der Stammzellen. Es scheint uns nicht ganz sicher, ob sie nicht einen Teil der großen Chromophoben zu den spärlich granulierten mucoiden Zellen geschlagen haben, denn der Anteil unserer Stammzellen entspricht schon fast durchweg ihrem Anteil an sog. Chromophoben oder übertrifft ihn sogar, und dies in allen Untersuchungsgruppen. Diese großen chromophoben Zellen können insofern den mucoiden Zellen zugeordnet werden, als wir keine Übergangsformen von vollgranulierten Acidophilen über eine spärlichere Granulierung zu degranulierten Zellen gesehen haben, während bei den mucoiden Zellen die großen Chromophoben ohne weiteres das Endstadium einer ganzen Skala abnehmender Granulierung darstellen können. Betrachten wir nun die Untersuchungsergebnisse bei den verschiedenen Formen des AGS.

1. Virilisierendes adrenogenitales Salzverlustsyndrom

Bei den vier *unbehandelten* Säuglingen findet sich bei einem annähernd normalen Anteil Stammzellen von 50,5% eine *beträchtliche Verminderung der Acidophilen* auf 10% und eine *Vermehrung aller mucoiden Zellen* auf 33,4%, während die großen chromophoben oder degranulierten Zellen 6,1% ausmachen. Wahrscheinlich beruht die Vermehrung gegenüber den Chromophoben von DHOM und FISCHER auf einer Zunahme sowohl der großen Chromophoben als auch der Stammzellen. Die Zellverschiebungen müssen, da wir keine Veränderung der Organgröße feststellen konnten, *relativ* sein. Innerhalb der mucoiden Zellgruppe sind sowohl die voll- als auch die spärlich granulierten Formen vermehrt. Es fällt auf, daß die Zellverschiebungen bei den zwei jüngeren Säuglingen wesentlich ausgeprägter sind als bei den zwei älteren. Gleichsinnig zeigen die jüngeren eine wesentlich stärkere Zunahme der gesamten Mucoidzellzahl auf Kosten der Acidophilen und eine stärkere Zunahme der spärlich granulierten mucoiden Zellformen. Wir dürfen wohl mit Recht annehmen, daß die beiden jüngeren Patienten eine schwere Form mit stärkerem Cortisolmangel aufwiesen, wenn wir auch dafür keinen Beweis haben.

Bei den mit Corticosteroiden, insbesondere auch mit Glucocorticoiden *behandelten* Säuglingen und Kleinkindern zeigen die fünf über lange Zeit und bis zum Tode behandelten ein fast gleichförmiges Zellbild, das sich weitgehend normalisiert hat.

Daß diese Normalisierung nicht etwa mit dem höheren Alter dieser Patienten, sondern mit der durchgeführten hormonalen Substitutionstherapie zusammenhängt, ergibt sich daraus, daß bei dem 3 $\frac{1}{2}$ wöchigen Säugling (Fall 10) mit offenbar schwerem agSVS die kürzere

Tabelle 1

Gruppe und Fallnummer	Alter und Geschlecht	NN-Gewicht (relatives Gewicht in % des Körpergewichtes)	Corticosteroiddauerbehandlung	Ausgezählte Zellen	Acidophile
<i>A. Unbehandeltes virilisierendes agSVS</i>					
1. SN 969/55	3 Wo., ♂	18,5 g (0,53 %)	—	1746	2,6
2. SN 1472/56	4 Wo., ♂	10,7 g (0,39 %)	—	1953	4,8
3. SN 1025/56	4½ Wo., ♂	17,0 g (0,7 %)	—	1750	17,3
4. SN 729/56	5 Wo., ♂	20,0 g (0,62 %)	—	1826	15,1
Mittelwert und Standardabweichung (±)					10,0 3,5
<i>B. Behandeltes virilisierendes agSVS</i>					
5. SN 1824/61	4½ J., ♀	3,0 g (0,07 %)	Ab 6. Lebenstag Hydrocortison und NaCl. Terminal Hostacortin und Percorten	1764	22,5
6. SN 162/57	1³/₁₂ J., ♀	5,7 g (0,07 %)	Mit 7½ Monaten Prednison und NaCl bis zum Tode	2098	27,2
7. SN 1856/61	2⁸/₁₂ J., ♀	10,5 g (0,1 %)	Ab 14. Lebenstag Cortison. Ab 3. Monat vor dem Tode ansteigende Dosis und NaCl bis zum Tode	1519	21,0
8. SN 729/58	1⁷/₁₂ J., ♂	5,5 g (0,08 %)	Ab 12. Lebenstag bis zum Tode Cortison	1749	20,5
9. SN 563/55	1¹/₁₂ J., ♀	13,0 g (0,17 %)	Ab 2. Lebenswoche DOCA, später Cortison und NaCl. 8 Tage vor dem Tode nur NaCl	1872	21,5
10. SN 392/64	3½ Wo., ♀	14,0 g (0,47 %)	Vom 17. Lebenstag bis zum Tode Ultracorten und Percorten in ansteigenden Dosen	1741	17,5
Mittelwert und Standardabweichung der Fälle 5—9 (±) <i>P</i> -Wert					22,1 1,2 0,02
<i>C. AGS mit Hypospadie bei Knaben (Bongiovanni-Syndrom)</i>					
11. SN 1852/62	6 Wo., ♂	33,8 g (0,97 %)	Einen Tag vor dem Tode Hostacortin und Percorten	1352	3,6
12. SN 269/63 (Winterthur)	3½ Mon., ♂	8,3 g (0,25 %)	Ab 70. Lebenstag Ultracorten, Percorten und NaCl. Vom 6.—2. Tag vor dem Tode abgesetzt	1609	26,0
<i>D. AGS bei Lipoidhyperplasie der Nebennierenrinde</i>					
13. SN 1392/53	1½ Mon., ♂	17,5 g (0,47 %)	—	1641	5,0
14. SN 1464/56	8 Mon., ♀	3,6 g (0,052 %)	6.—4. Woche vor dem Tode Cortison. 3 Wochen lang bis 1 Woche vor dem Tode DOCA	1721	14,6
<i>Normalwerte (DHOM und FISCHER, 1961)</i>					
Säuglinge von 3 Tagen bis zu 1 Monat					25,4
Säuglinge von 1 Monat bis zu 4 Jahren					28,3

Tabelle I

Mucoide Zellen				Große Chromophobe	Stammzellen	Kerngröße der mucoiden Zellen (Verteilung von 50 Kernen auf die Kerngrößenklassen von 3—8 μ mittlerem Durchmesser)											
voll granulierte	spärlich granulierte	hypertr. granul.	total			voll granulierte						spärlich granulierte					
						3	4	5	6	7	8	3	4	5	6	7	8
12,3	28,4	1,6	42,3	7,9	47,2	—	—	14	29	7	—	—	—	1	20	27	2
16,0	18,6	0,8	35,4	3,2	56,6	—	—	22	23	5	—	—	—	8	28	13	1
17,5	9,8	1,8	29,1	5,1	48,5	—	—	29	18	3	—	—	—	7	24	17	2
13,8	12,5	0,6	26,9	8,2	49,8	—	4	27	19	—	—	—	—	8	23	17	2
14,9	17,3	1,2	33,4	6,1	50,5												
1,2	4,1	0,3	3,5	1,2	2,1												
8,6	11,0	—	19,6	8,9	49,0	—	—	8	13	28	1	—	—	5	21	22	2
6,4	10,7	0,3	17,4	5,8	50,0	—	1	15	28	6	—	—	—	13	24	12	1
8,4	13,1	—	21,5	4,7	52,8	—	—	8	29	10	3	—	—	2	23	18	7
6,7	20,8	0,6	28,1	6,0	45,4	—	2	16	26	6	—	—	—	14	32	4	—
11,5	11,8	0,6	23,9	4,9	49,7	—	—	14	28	8	—	—	—	5	20	23	2
16,6	13,6	0,6	30,8	7,4	44,3	—	—	13	31	6	—	—	—	6	28	16	—
8,3	13,5	0,3	22,1	6,3	49,4												
0,9	1,9	0,1	1,8	0,8	1,2												
0,005	0,001	0,02															
13,1	15,2	2,1	30,7	12,6	53,1	—	—	5	14	22	9	—	—	—	9	18	23
12,5	8,3	0,5	14,3	5,2	54,5	—	2	26	21	1	—	—	—	12	25	9	4
4,4	34,8	1,3	40,5	8,4	46,1	3	25	20	2	—	—	—	—	19	25	5	1
3,8	19,7	0,7	24,2	9,0	52,2	1	3	36	10	—	—	—	—	5	33	10	2
11,6	16,8		28,4		46,0												
12,2	14,7		26,9		44,7												

Corticosteroidbehandlung das Vorderlappenzellbild wenn nicht zu normalisieren, so doch der Norm zu nähern vermochte.

Gegenüber den Normalwerten von DHOM und FISCHER zeigen auch diese Säuglinge teilweise eine verminderte Mucoidzellgranulierung und eine *Vermehrung* der großen Chromophoben, deren Anteil gleich hoch geblieben ist wie bei den unbehandelten Fällen. Alle diese Säuglinge sind nicht plötzlich bei voll kompensierter endokriner Störung, etwa an einem Unfall, verstorben, sondern eindeutig einer ausgesprochenen *Stress-Situation* erlegen. Dabei mußte mit einer erhöhten Beanspruchung des HVL-NNR-System bzw. mit einem akut erhöhten Glucocorticoidbedarf gerechnet werden. Es liegt deshalb nahe, daß dabei im Vorderlappen terminal vermehrt spärlich granulierte mucoide und degranulierte große chromophobe Zellformen auftreten, wie dies in Stress-Situationen auch bei endokrin nicht gestörten Kindern nachgewiesen ist (MONTANDON, 1957).

Im Mittel sind die Stammzellen mit 49,4% und die großen Chromophoben mit 6,3% ungefähr gleichgeblieben, die Acidophilen sind auf 22,1% angestiegen und die mucoiden Zellen auf 22,1% gesunken. Innerhalb der Mucoiden findet sich gegenüber den Normalwerten ein etwas höherer Anteil der spärlich granulierten Formen.

Die Differenz zwischen unbehandelten und behandelten Patienten liegt somit einzig im Anteil der acidophilen und mucoiden Zellen. Die Zunahme der Acidophilen und die Verringerung der mucoiden Zellen sind mit einem *P*-Wert von 0,02 knapp signifikant. Hoch signifikant ist die Verringerung der vollgranulierten mucoiden ($p=0,005$) und der hypertrophischen spärlich granulierten Zellen ($p=0,001$).

Unsere Untersuchungen bestätigen somit vereinzelte frühere Zelldifferenzierungen beim unbehandelten adrenogenitalen Salzverlustsyndrom (POLZER und PRIESEL, 1938; MEILGREN, 1945; ZUELZER und BLUM, 1949; FRANCE und NEILL, 1951; LANDING und GOLD, 1951; KEELER u. Mitarb., 1955). Mit den üblichen Trichrom- und Doppelfärbungen wurde früher dabei regelmäßig eine Vermehrung der Basophilen festgestellt, mit der Färbung nach PEARSE vereinzelt Vermehrung der voll- und spärlich granulierten mucoiden Zellen (MOLNAR, 1955). Wir können auch den mit gleicher Methodik, aber einem wesentlich kleineren Untersuchungsgut erhobenen Befund (SIEBENMANN, 1956) bestätigen, daß die Zellverschiebungen im Vorderlappen durch eine Corticosteroidbehandlung weitgehend normalisiert werden. Weder bei den unbehandelten Säuglingen noch insbesondere bei den mit Glucocorticoiden behandelten haben wir je hyalinisierte Crooke-Zellen beobachtet.

Bei der Differenzierung der mucoiden Zellen mit der *Aldehyd-Thionin-PAS-Färbung* nach EZRIN konnten wir uns leider nicht auf Normalwerte im Säuglingsalter stützen und nur in Fall 1 und 9 je eine vollständige Differentialzählung durchführen. Dabei haben wir innerhalb der verschiedenen Zellgruppen ebenfalls voll und spärlich granulierte Formen auseinander gehalten (Tabelle 2). Auch bei dieser Färbung erscheinen die Anteile von acidophilen, mucoiden und chromophoben Zellen nach der Corticosteroidbehandlung annähernd normal. Gegenüber den Normalwerten für Kinder von EZRIN (1963) sind allerdings die Werte für die Acidophilen und für die Beta-2-Zellen zu niedrig, diejenigen für die Delta-2-Zellen, die Gammazellen und Stammzellen zu hoch. Bei dem *unbehandelten* Säugling besteht danach eine hochgradige Verminderung der Acidophilen und eine beträchtliche *Vermehrung der Beta-1-Zellen und der Delta-2-Zellen*.

Tabelle 2

Fall-Nr.	Alpha-Zelle	Beta-1-Zelle	Beta-2-Zelle	Delta-1-Zelle	Delta-2-Zelle	De-granulierte	Stammzelle	Hypertroph. spär. gran.
		voll gran.	spär. gran.	voll gran.	spär. gran.			
1	4,2	8,6 20,0	11,4 5,5	1,9 1,6	3,6 1,1	1,6 7,2	5,6 9,7	1,6 50,2
6	23,2	6,5 12,3	5,8 1,4	0,8 1,0	0,6 1,0	3,7 8,7	5,0 5,1	0,48,0 0,3

Bei vier weiteren Fällen dieser Gruppen wurden die prozentualen Anteile der Aldehyd-Thionin-positiven Zellen errechnet. Dabei ergaben sich bei einem unbehandelten Fall lediglich 0,5% Beta-2-Zellen, ca. die Hälfte davon spärlich granuliert. Bei drei behandelten Säuglingen betrug der Anteil nur 0,05—0,45%. Die Delta-1-Zellen machten bei dem unbehandelten Säugling 0,4 und bei den drei behandelten Säuglingen 0,05—0,16% aus.

Gesamthaft dürfen die Resultate der Färbung nach EZRIN, insbesondere mangels Vergleichszahlen an einem größeren Vergleichsgut an endokrin nicht gestörten Säuglingen und in Anbetracht der kleinen Untersuchungszahl nicht verwertet werden. Immerhin scheint es, daß die Vermehrung der voll und spärlich granulierten mucoiden Zellen bei einem unbehandelten agSVS auf einer Vermehrung der Beta-1- und der Delta-2-Zellen beruht.

Die zur Beurteilung des Funktionszustandes herbeigezogene *Kerngrößenmessung* ergibt beim *unbehandelten* Säugling eindeutig größere Kerne in den spärlich granulierten mucoiden Zellen. Bei den mit Corticosteroiden vorbehandelten Säuglingen ist diese Differenz weniger ausgeprägt. Die spärlich granulierten mucoiden Zellen zeigen mit und ohne Corticosteroidbehandlung ungefähr die gleichen Kerngrößen, während bei den voll Granulierten nach der Behandlung die größeren Kernklassen eher häufiger vertreten sind. Ein sicherer Unterschied ist gesamthaft nicht herauszulesen, weder innerhalb der Behandlungsgruppen noch innerhalb der Zellgruppen.

2. AGS mit Hypospadie beim Knaben (Bongiovanni-Syndrom)

Bei dem unbehandelten Säugling dieser Gruppe (die nur einen Tag vor dem Tode durchgeführte Behandlung kann offenbar vernachlässigt werden) ergibt sich mit einem Gesamt-mucoidzellbestand von 30,7%, einer starken Verminderung der Acidophilen und einer starken Vermehrung der großen Chromophoben ein Zellbild, das annähernd demjenigen der Säuglinge mit virilisierendem agSVS entspricht. Der Anteil der spärlich granulierten mucoiden Zellen, der großen Chromophoben, eventuell vollständig degranulierten Mucoiden und insbesondere der hypertrophen spärlich granulierten mucoiden Zellen ist allerdings ganz besonders stark erhöht. Es sei dabei auch auf die besonders hochgradige Nebennierenrindenhypertrophie bei diesem Säugling hingewiesen.

Auch bei dieser Form des AGS scheint sich, soweit dies aus den zwei Beobachtungen schon abgeleitet werden kann, diese Zellverschiebung nach der spezifischen Corticoidsteroidbehandlung wieder zu normalisieren. Bei dem behandelten Säugling jedenfalls sind die Acidophilen-Werte wieder auf die Norm angestiegen und die Zahl der mucoiden Zellen verringert, wie auch bei den Säuglingen mit

virilisierendem agSVS. Auffällig hoch ist weiterhin der Anteil der großen Chromophoben und der Stammzellen. Ersteres mag auch hier damit zusammenhängen, daß die spezifische Corticosteroidbehandlung während der letzten Lebenstage reduziert wurde und der Tod wahrscheinlich in einer gewissen Cortisolmangelsituation eingetreten ist.

Die EZRIN-Färbung ergab beim unbehandelten Fall 11 0,15% Beta-2-Zellen, davon die Hälfte als spärlich granulierte Formen. Es waren nur 0,07% spärlich granulierte Delta-1-Zellen vorhanden. Beim behandelten Fall 12 waren die Werte mit 0,25% Beta-2-Zellen und 0,06% Delta-1-Zellen ähnlich. Wie bei den Säuglingen mit virilisierendem agSVS haben wir also auch hier sehr spärliche Aldehyd-Thionin-positive Zellen gefunden. Auch beim Bongiovanni-Syndrom beruht die Vermehrung der mucoiden Zellen danach auf einer Zunahme der Beta-1- und Delta-2-Zellen, die nach Glucocorticoidbehandlung normalisiert wird.

Die Kerngrößenmessung ergibt übereinstimmend mit den Fällen des unbehandelten virilisierenden agSVS *größere* Kerne in den *spärlich granulierten* mucoiden Zellen als in den voll granulierten. Der Säugling, bei dem Glucocorticoidbehandlung eine Verringerung des Nebennierengewichts bewirkte, zeigt eine Verkleinerung der Kerne sowohl der spärlich als auch der voll granulierten Mucoiden.

Nach diesen Befunden scheint kein prinzipieller Unterschied zwischen den Zellverschiebungen im HVL der Säuglinge mit dem Bongiovanni-Syndrom und denjenigen mit virilisierendem agSVS zu bestehen. Sie sind hier jedoch wesentlich ausgeprägter. Die vermehrten voll und spärlich granulierten Mucoiden weisen überdies stärker vergrößerte Kerne auf.

3. AGS bei Lipoïdhyperplasie der Nebennierenrinde

Bei dem unbehandelten Säugling dieser Gruppe zeigt sich gegenüber der normalen Zellverteilung ebenfalls eine beträchtliche Verminderung der Acidophilen und eine Vermehrung der mucoiden Zellen wie bei den unbehandelten Säuglingen mit virilisierendem AGS. Innerhalb der mucoiden Zellgruppe ist es jedoch zu einer hochgradigen Vermehrung der spärlich granulierten und zu einer starken Vermehrung der hypertrophen spärlich granulierten mucoiden Zellen gekommen, während die *voll granulierten* mucoiden Zellen nicht etwa vermehrt, sondern mit nur 4,4% deutlich vermindert sind. Wie bei den übrigen Formen des AGS sind auch hier die großen Chromophoben mit 8,4% sehr zahlreich.

Dieser Unterschied gegenüber den übrigen Formen des AGS zeigt sich auch noch bei dem zweiten Säugling. Die Acidophilen sind zwar gegenüber der Norm immer noch vermindert, die großen Chromophoben ebenfalls sehr zahlreich. Innerhalb der mucoiden Zellen, deren Gesamtzahl mit 24,2% der Norm entspricht, ist jedoch der Anteil der voll Granulierten vermindert und derjenige der spärlich Granulierten erhöht. Es ist hier darauf hinzuweisen, daß dieser Säugling wahrscheinlich eine leichtere, sich erst im 4.—5. Lebensmonat manifestierende Nebennierenrindeninsuffizienz aufwies und daß es durchaus möglich ist, daß sich die zwar schon 4 Wochen vor dem Tode abgebrochene Glucocorticoidbehandlung noch normalisierend auf das Zellbild des HVL ausgewirkt hat (SIEBENMANN, 1957).

Gesamthaft fällt in dieser Gruppe somit auf, daß zwar wie bei den übrigen Formen die spärlich granulierten mucoiden Zellen und die Chromophoben auf

Kosten der Acidophilen vermehrt sind, daß es dabei aber auch zu einer relativen Verminderung der voll granulierten mucoiden Zellen gekommen ist.

Mit der Aldehyd-Thionin-PAS-Färbung nach EZRIN fanden sich nur 0,17% Beta-2-Zellen, davon 0,12% spärlich Granulierte Delta-1-Zellen sind nicht nachweisbar.

Die Kerngrößenmessung an den mucoiden Zellen zeigt auch hier eine Vergrößerung in den spärlich Granulierten gegenüber den voll Granulierten, und zwar in stärkerem Maße beim unbehandelten Fall. Ein Vergleich zwischen den Hypophysen des unbehandelten und des behandelten Säuglings ergibt keinen eindeutigen Unterschied. Er ist wohl deshalb gar nicht anzustellen, weil die Fixation bei Fall 13 in Formalin, bei Fall 14 in Formol sublimé erfolgte.

Diskussion

Die celluläre Bildungsstätte des ACTH ist weder für das Versuchstier noch für den Menschen eindeutig erwiesen. Für den Menschen gestatten jedoch die Vorderlappenveränderungen beim endogenen und exogenen Hypercortizismus einerseits und insbesondere bei dem mit einer vermehrten ACTH-Ausschüttung einhergehenden Morbus Addison andererseits Rückschlüsse auf diesen Bildungsort. Danach ist anzunehmen, daß Bildung und Sekretion des ACTH in den Mucoidzellen erfolgt (DHOM, 1963). EZRIN (1965) lokalisiert die ACTH-Bildung in seine Beta-1-Zelle, in der langsame Sekretion und Speicherung erfolgen soll, und in eine große stark degranulierte Beta-3-Zelle, die der raschen Ausschüttung des Hormons diene.

Beim unbehandelten Morbus Addison findet sich nun tatsächlich eine beträchtliche Vermehrung der spärlich granulierten mucoiden Zellen und der Chromophoben, und zwar unter Verminderung der voll granulierten mucoiden Zellen, bei den ausgeprägten Fällen auch der Acidophilen (UEHLINGER, SIEBENMANN und STEINER). Bei den von uns untersuchten verschiedenen Formen des AGS ist diese Zellverschiebung nur bei den zwei Säuglingen mit *kongenitaler Lipoidhyperplasie* der NNR nachzuweisen. Daß die Abweichungen von der Norm tatsächlich auf einem Cortisolmangel beruhen, findet eine gewisse Stütze darin, daß bei dem zeitweilig mit Glucocorticoiden behandelten Säugling die relativen Zellverschiebungen weniger ausgeprägt sind, sich also möglicherweise dabei wieder der Norm genähert haben. Wir glauben annehmen zu dürfen, daß die Vermehrung der großen chromophoben Zellen, die wahrscheinlich vollständig degranulierte chromophile Zellen sind, nicht auf einer Degranulierung der zwar hochgradig verminderten Acidophilen, sondern auf derjenigen der mucoiden Zellen beruht. Wir finden nämlich keine Übergangsformen von voll granulierten Acidophilen zu degranulierten chromophoben Zellen, während ja die spärlich granulierten mucoiden Zellen hochgradig vermehrt sind und sich auch Übergangsformen von voll bis ganz spärlich granulierten Formen nachweisen lassen. Dabei konnte allerdings die von EZRIN postulierte Beta-3-Zelle, die sowohl PAS-positive als auch Aldehyd-Thionin-positive Granula in geringer Zahl enthalten soll, nicht vermehrt gefunden werden.

Für die kongenitale Lipoidhyperplasie der Nebennierenrinde ergibt sich danach im Hypophysenvorderlappen tatsächlich ein Substrat für eine gesteigerte ACTH-Bildung bzw. -Sekretion und es wäre für das HVL-NNR-System bei dieser

Erkrankung die Situation einer primären NNR-Insuffizienz im Sinne eines Cortisolmangels realisiert.

Bei den zwei anderen von uns untersuchten Formen des kongenitalen AGS weicht das HVL-Zellbild jedoch von demjenigen der einfachen NNR-Insuffizienz ab. Sowohl bei den unbehandelten Säuglingen mit agSVS wie auch beim unbehandelten Säugling mit dem Bongiovanni-Syndrom liegt zwar ebenfalls eine beträchtliche Vermehrung der spärlich granulierten mucoiden Zellen, besonders der hypertrophen Formen und wahrscheinlich auch eine Vermehrung der großen Chromophoben vor. Letztere beruht auch hier wahrscheinlich auf einer Degranulierung der mucoiden Zellen und nicht auf einer Degranulierung der wohl nur relativ hochgradig verminderten Acidophilien.

Gegenüber den beim Morbus Addison gefundenen HVL-Veränderungen und gegenüber den Zellverschiebungen bei der kongenitalen Lipoidhyperplasie zeigt sich bei diesen beiden Gruppen, daß die starke Vermehrung der Gesamtzahl der mucoiden Zellen auch auf einer *beträchtlichen Vermehrung der voll granulierten Formen* beruht. Dieser Befund erklärt auch die einzelnen früheren Mitteilungen im Schrifttum über eine Vermehrung der „Basophilen“ bei Säuglingen mit unbehandeltem agSVS. Bei Anwendung der Aldehyd-Thionin-Färbung von EZRIN zeigt es sich, daß von den mucoiden Zellen die voll und spärlich granulierten *Beta-1-Zellen* vermehrt sind.

Die adäquate Substitutionstherapie mit *Glucocorticoiden* bewirkt nun im HVL nicht nur die erwartete Verminderung der spärlich granulierten mucoiden Zellen und ihrer hypertrophen Formen sowie Normalisierung der Acidophilenzahl, sondern auch eine Normalisierung der Zahl der voll granulierten mucoiden Zellen. Die Unterschiede zwischen unbehandelten und behandelten Säuglingen sind signifikant, die Verminderung der voll granulierten mucoiden Zellen von der Gruppe der unbehandelten zu der Gruppe der behandelten Säuglinge ist sogar hoch signifikant. Daraus folgt aber nicht zwangsläufig, daß die Vermehrung der voll granulierten mucoiden Zellen ebenfalls auf einem Cortisolmangel beruht. Die Glucocorticoidsubstitution, die bei unseren Fällen eine Normalisierung des Nebennierengewichtes unter Rückbildung der Rindenhyperplasie zur Folge hat, bewirkt ja auch nachweisbar eine Drosselung der krankhaften Ausschüttung von vorwiegend androgen wirksamen Zwischenstufen der Steroidhormonsynthese in der NNR. Diese Steroidhormone und ihre Metaboliten mit androgener, aber auch oestrogener Wirkung, können sich zusätzlich auf das Zellbild des HVL auswirken, eine Wirkung, die wir bei Säuglingen mit Lipoidhyperplasie nicht zu erwarten hatten. Ein Unterschied zwischen der ausgeprägten Androgenwirkung beim gewöhnlichen virilisierenden agSVS und der schwächeren Androgenwirkung der Rindenhyperplasie beim Bongiovanni-Syndrom ist am Hypophysenvorderlappen nicht ersichtlich. Leider können wir diese Möglichkeit weder mit unseren Untersuchungen noch mit Ergebnissen anderer Untersuchungen stützen. Eine Auswirkung exzessiver Androgendosen auf das HVL-Zellbild ist nicht bekannt. Hingegen liegen vereinzelte Berichte vor, nach denen Oestrogen eine Zunahme voll granulierter Zellen unter Verminderung der spärlich granulierten „Amphophilien“ bewirkt (BURT und CASTLEMAN, 1953). Funktionell erwartet man, insbesondere unter Zufuhr von oestrogenen Hormonen, eine Verminderung der Gonadotropinsekretion durch den HVL. Tatsächlich ist beim Erwachsenen mit unbehandeltem

virilisierendem AGS eine Hemmung der Gonadotropinsekretion nachgewiesen und nach Drosselung der abnormen NNR-Hyperfunktion durch die Cortisonbehandlung kommt sie in Gang. Bei der virilisierenden AGS-Form läßt sie sich bei älteren Kindern erst dann auslösen, wenn das Knochenalter das Pubertätsalter erreicht hat. Für unsere Säuglinge und Kleinkinder kann jedoch ein Zusammenhang mit der Gonadotropinbildung nur schwer zur Erklärung unserer Zellbefunde herbeigezogen werden. Eine Gonadotropinbildung ist schon normalerweise in dieser Altersstufe minimal oder überhaupt nicht nachweisbar (PRADER, 1959). Die Untersuchung der Gonaden hat bei keinem unserer Säuglinge mit oder ohne Corticosteroidbehandlung irgendeinen Gonadotropineffekt gezeigt (SIEBENMANN, 1968).

Es bleibt noch die Überlegung, daß eine besonders intensive ACTH-Bildung und -Sekretion durch den HVL auch zu einer Vermehrung der Speicherform, d.h. der voll granulierten Form der mucoiden Zellen führt. Dann ist aber nicht einzusehen, warum eine solche Vermehrung der voll granulierten Mucoiden nicht auch bei der kongenitalen Lipoidhyperplasie nachzuweisen ist. Eine Klärung werden hier nur weitere humanpathologische Untersuchungen insbesondere bei primärer NNR-Insuffizienz im Säuglings- und Kleinkindesalter bringen. Die dabei auftretenden HVL-Veränderungen sind nicht genügend bekannt. Möglicherweise könnten auch tierexperimentelle Untersuchungen hier weiter führen.

Auf unsere eingangs gestellte Frage ergibt somit die genaue Untersuchung des HVL-Zellbildes tatsächlich *eine morphologische Bestätigung für die Annahme einer gesteigerten ACTH-Bildung bei allen unbehandelten Formen der kongenitalen AGS*. Die Zellverschiebungen im Vorderlappen sind zwangslös als Folge eines primären Glucocorticoidmangels aufzufassen, insbesondere bei der kongenitalen Lipoidhyperplasie der NNR. Anhaltspunkte für eine primäre hypophysäre oder vom übergeordneten hypothalamischen Zentrum ausgehende Störung ergeben sich nicht. Die vorerst noch ungeklärte, insbesondere mit einer primären NNR-Insuffizienz nicht befriedigend erklärbare Vermehrung auch der voll granulierten mucoiden Zellen beim virilisierenden agSVS und beim Bongiovanni-Syndrom sind u. E. ebenfalls nicht als primäre hypophysäre Störung aufzufassen, sondern als Folge der NNR-Dysfunktion.

Literatur

- ADAMS, C. W. M., and A. G. E. PEARSE: Classification of the mucoid (basophil) cells in the normal and pathological human adenohypophysis. J. Endocr. 18, 147 (1959).
- ADAMS, C. W. M., and K. V. SWETTENHAM: The histochemical identification of two types of basophil cells in the normal human adenohypophysis. J. Path. Bact. 75, 95 (1958).
- BENOIT, J., et CHR. DA LAGE: Cytologie de l'Adenohypophyse. Paris: Editions du Centre National de la Recherche Scientifique 1963.
- BONGIOVANNI, A. M.: The adrenogenital syndrome with deficiency of 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase. J. clin. Invest. 41, 2086 (1962).
- BURT, A. S., and B. CASTLEMAN: Some histological effects of estrogens and castration on the anterior pituitary in women with carcinoma of the breast. Cancer (Philad.) 6, 236 (1953).
- DAHLER, R.: Klassierung und funktionelle Bedeutung der Zellen des Hypophysenvorderlappens. Schweiz. med. Wschr. 96, 858 (1966).
- DHOM, G.: Fortschritte der Histophysiologie des Hypophysenvorderlappens. Klin. Wschr. 71, 1117 (1963).
- , u. H. FISCHER: Morphologische Grundlagen der Funktionsentwicklung des Hypophysenvorderlappens im Kindesalter. Beitr. path. Anat. 124, 57 (1961).

- EZRIN, C., and S. MURRAY: The cells of the human adenohypophysis in pregnancy, thyroid disease and adrenal cortical disorders. In *Cytologie des l'Adenohypophyse*, p. 183 (ed.: J. BENOIT et CHR. DA LAGE). Paris: Editions du Centre National de la Recherche Scientifique 1963.
- H. E. SWANSON, J. G. HUMPHREY, J. W. DAWSON, and F. M. HILL: Beta and delta cells of the human adenohypophysis: their response to adrenocortical disorders. *J. clin. Endocr.* **19**, 621 (1959).
- FRANCE, N. E., and C. A. NEILL: Two cases of adrenal hyperplasia with adrenal cortical insufficiency. *Arch. Dis. Childh.* **26**, 52 (1951).
- GOLDMAN, A. S., A. M. BONGIOVANNI, W. C. YAKOVAC, and A. PRADER: Study of delta-5-3-beta hydroxysteroidhydrogenase in normal, hyperplastic and neoplastic adrenal cortical tissue. *J. clin. Endocr.* **24**, 894 (1964).
- KEELER, J. E., H. L. GAINNEY, and K. S. NICOLAY: Adrenogenital virilism with adrenal cortical hypofunction. *Amer. J. Obstet. Gynec.* **69**, 1062 (1955).
- LANDING, B. H., and E. GOLD: The occurrence and significance of Leydig cell proliferation in familial adrenal cortical hyperplasia. *J. clin. Endocr.* **11**, 1436 (1951).
- MELLGREN, J.: The anterior pituitary in hyperfunction of the adrenal cortex. *Acta path. microbiol. scand.*, Suppl. **60**, (1945).
- MOLNAR, J.: Fetales adrenogenitales Syndrom. Frankfurt. *Z. Path.* **60**, 390 (1955).
- MONTANDON, A.: Quantitative und qualitative Zellveränderungen im Hypophysenvorderlappen bei therapeutischem Hypercorticismus. *Virchows Arch. path. Anat.* **330**, 629 (1957).
- PEARSE, A. G. E.: *Histochemistry*. London: J. & A. CHURCHILL, Ltd. 1960.
- POLZER, K., u. A. PRIESEL: Weibliches Zwwitterum bei Geschwistern. Frankfurt. *Z. Path.* **51**, 257 (1938).
- PRADER, A.: Die Adenohypophyse. In: Fr. LINNEWEH, *Die physiologische Entwicklung des Kindes*. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
- , u. R. E. SIEBENMANN: Nebenniereninsuffizienz bei kongenitaler Lipoidhyperplasie der Nebennieren. *Helv. paediat.* **Acta** **12**, 569 (1957).
- RASMUSSEN, A. T.: The proportions of the various subdivisions of the normal adult human hypophysis cerebri and the relative number of the different types of cells in the pars distalis, with biometric evaluation of age and sex differences and special consideration of the basophilic invasion into the infundibular process. *Ass. Res. nerv. Dis. Proc.* (1936) **17**, 118 (1938).
- ROMEIS, B.: In: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, hrsg. von W. v. MöLLENDORFF, Bd. VI/3. Berlin: Springer 1940.
- SIEBENMANN, R. E.: Zur Morphologie des Hypophysenvorderlappens beim kongenitalen adrenogenitalen Syndrom. *Schweiz. med. Wschr.* **86**, 1256 (1956).
- Das adrenogenitale Syndrom infolge 3-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangels: ein neuer Beitrag zur Pathogenese des Pseudohermaphroditismus masculinus. *Schweiz. med. Wschr.* **94**, 824 (1964).
- Die Pathologie der kongenitalen adrenogenitalen Syndrome. Berlin-Heidelberg-New York: Springer (in Vorbereitung).
- UEHLINGER, E., R. E. SIEBENMANN u. H. STEINER: Die morphologische Pathologie der endokrinen Regulationsstörungen. In: *Handbuch der Allgemeinen Pathologie*, hrsg. von BÜCHNER, ROULET u. LETTERER. Berlin-Heidelberg-New York: Springer (im Druck).
- ZUELZER, W. W., and A. BLUM: Adrenocortical insufficiency in infants with the adrenogenital syndrome. *J. Pediat.* **35**, 344 (1949).

KLAUS JENDRICKE
Pathologisches Institut des Kantonspitals
CH-9006 St. Gallen (Schweiz)