

Zur Ultrastruktur der Hypophysenadenome beim Cushing-Syndrom nach Adrenalektomie*

W. Saeger

Pathologisches Institut der Universität Hamburg
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Seifert)

Eingegangen am 5. Juni 1973

Ultrastructure of Pituitary Adenomas in Cushing's Syndrome after Adrenalectomy

Summary. Four pituitary tumors of patients adrenalectomized for bilateral adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome 4—12 years before, were classified histologically as mucoid cell adenomas. Histochemically the tumor cells reacted like normal ACTH cells. The ultrastructure showed cells with multipolar outlines tending to surround other cells, large Golgi complexes, many immature secretory granules, a lot of mature granules with perigranular membranes and 200—600μ in diameter, scattered particles of endoplasmic reticulum, a great abundance of ribosomes, pleomorphic mitochondria, a few small accumulations of fine filaments, and moderate pleomorphism of the nuclei with distinct nucleoli and sporadically cytoplasmic invaginations. It can be assumed that these adenomas developed from hyperplasias of ACTH cells. In all cases elevated levels of ACTH had been found in the plasma.

Beim Cushing-Syndrom mit bilateraler Nebennierenrindenhyperplasie wird, sofern keine paraneoplastische ACTH-Produktion vorliegt, heute eine primär hypothalamische Störung angenommen (Kracht, 1963; Rovit und Duane, 1969). Durch Aufhebung der normalen Tagesrhythmus in der Sekretion des Corticotropin-releasing-factors kommt es zu einer verstärkten Stimulation der ACTH-Zellen des Hypophysenvorderlappens und damit zu einer stark erhöhten ACTH-Produktion (Liddle *et al.*, 1962; Retiene *et al.*, 1965; Nelson *et al.*, 1966). Nach Adrenalektomie entfällt der hemmende Einfluß des Cortisol, so daß die hypothalamische Stimulation der ACTH-Zellen weiter verstärkt wird. Diese hormonale Situation begünstigt die Entstehung hyperplasiogener Hypophysenadenome, von denen bisher mehrere Dutzend Fälle veröffentlicht sind (Labhart und Müller, 1971). Histologisch wurden diese Tumoren als chromophobe (Nelson *et al.*, 1958; Cassidy, 1960; Nelson *et al.*, 1960), als gemischt chromophob-basophile (Siebenmann, 1955; Montgomery *et al.*, 1959; Cassidy, 1960) oder als mucoidzellige Adenome (Rees und Bayliss, 1959) klassifiziert. Da die Basophilie der Tumorzellen wie die normaler Vorderlappenzellen einschließlich der ACTH-Zellen generell weit schwächer ausgebildet ist als ihre Affinität zu schleimfärbbenden Substanzen, sollte der Begriff „basophil“ durch „mucoidzellig“ ersetzt werden. Darüberhinaus sind viele, mit Haemalum chromophobe Vorderlappenzellen durch das Ergebnis der PAS-Reaktion den mucoiden Zellen zuzurechnen (Pearse, 1952). So liegt die Vermutung nahe, daß die erwähnten, als chromophobe Adenome veröffentlichten Tumoren

* Mit Unterstützung durch den Sonderforschungsbereich Endokrinologie (SFB 34) der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

sich bei Überprüfung mit der PAS-Färbung als mucoidzellige Adenome herausstellen.

Ultrastrukturelle Untersuchungen mucoidzelliger Hypophysenadenome sind bisher nur in Einzelkasuistiken (Foncin und LeBeau, 1963; Fukumitsu, 1964; Bergland und Torack, 1969), in Übersichten (Pelletier und Einstein, 1971) oder in Kurzmitteilungen (Hachmeister *et al.*, 1971; Saeger, 1973) veröffentlicht.

Es soll daher in dieser Arbeit die Ultrastruktur von nach Adrenalektomie aufgetretenen Hypophysenadenomen beschrieben und darüberhinaus versucht werden, Vergleiche mit den normalen ACTH-Zellen zu ziehen und die Ergebnisse dem klinischen Krankheitsbild zu korrelieren.

Material und Methodik

Zur Untersuchung gelangten vier Hypophysenadenome¹ von Cushing-Patienten², die wegen beidseitiger Nebennierenrindenhyperplasie 4—12 Jahre zuvor adrenalektomiert worden waren. Alle Tumoren wurden auf transnasalem-transsphenoidalem Zugangsweg exstirpiert¹. Zur histologischen Untersuchung wurde das Tumorgewebe in neutralem Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und mit Hämatoxylin-Eosin, Azan, PAS und Perameisensäure-Alcianblau-PAS-Orange G nach Adams und Swettenham (1958) gefärbt.

Für die Elektronenmikroskopie wurden 15 Gewebsstücke von jedem Tumor aufgearbeitet: Fixierung in 3 % Glutaraldehyd/Cacodylatpuffer bei einem pH von 7,2—7,4, Nachfixierung in s-Collidin gepuffertem Osmiumtetroxyd, Einbettung in Epon 812. Anfertigung von Toluidinblau- und PAS- gefärbten Semidünnschnitten, nach denen die Auswahl für die Feinschnitte erfolgte. Diese wurden auf dem Ultramikrotom Reichert hergestellt und in wässrigem Uranylacetat und Bleicitrat kontrastiert. Mikroskopiert wurde mit dem Zeiss Elektronenmikroskop EM 9 a.

Befunde

Histologie

Histologisch zeigen die Tumoren einen soliden bis medullären Aufbau. Die Zellen sind überwiegend monomorph strukturiert (Abb. 1a). Ihre Zellkerne besitzen neben einem mittelmäßig ausgebildeten Chromatingerüst vielfach prominente Nucleolen. Das Cytoplasma ist überwiegend feingranulär, was an dem in Epon eingebetteten Material besonders gut darstellbar ist (Abb. 1 b). Histochemisch lässt sich mit Haemalaun eine geringe, mit PAS dagegen eine stark ausgeprägte Anfärbung nachweisen. Diese PAS-Positivität bleibt nach Oxydation durch Perameisensäure in der Methode von Adams und Swettenham (1958) erhalten. Das färberische Verhalten gleicht also völlig dem der normalen ACTH-Zelle. Capillaren sind reichlich vorhanden. Pericapilläres Stroma ist nur gering entwickelt.

Ultrastruktur

Elektronenoptisch lassen sich, von Nuancen abgesehen, in allen vier Tumoren gleichartige Befunde erheben.

Die Zellmembranen besitzen villöse Ausstülpungen in das Interstitium (Abb. 4). Man erkennt reichlich Ausschleusungsvorgänge von Sekretgranula (Abb. 4).

1 Wir danken Herrn Prof. Dr. Kautzky (Neurochirurgische Abteilung) für die Überlassung des Gewebsmaterials.

2 Herrn Prof. Dr. Nowakowski (Geschäftsführender Direktor der II. Medizinischen Universitätsklinik) verdanken wir die klinischen Angaben.

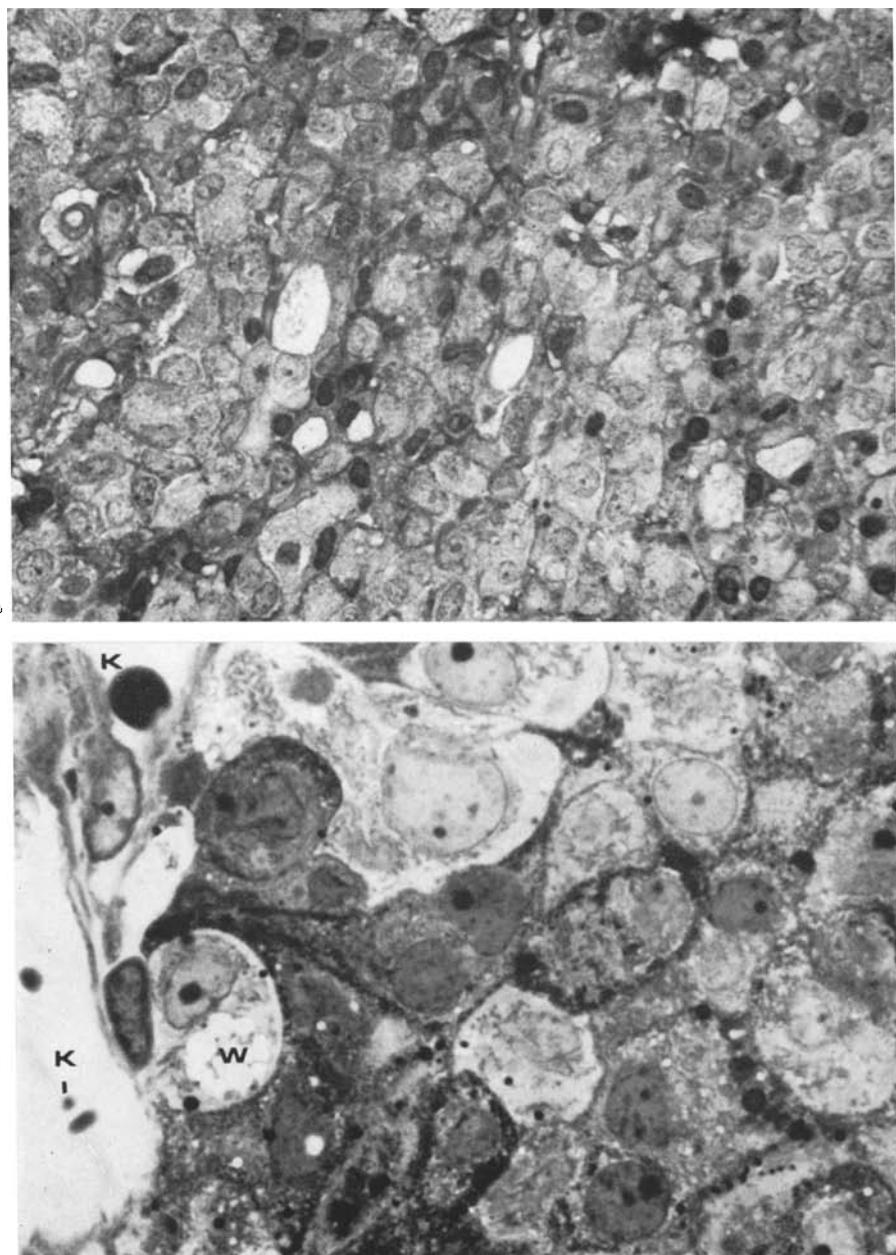


Abb. 1. a (Fall 2) Mucoidzelliges Hypophysenadenom: Kerne teils chromatindicht und kompakt, teils mit lockerem Chromatin. Cytoplasma feingranulär (PAS-positiv). Einzelne Capillaren. Perameisensäure-Alcianblau-PAS-Orange G. Vergr. 545 \times . b (Fall 2) Mucoidzelliges Hypophysenadenom: Zellen mit Ausläufern, Cytoplasma mit peripher betonter Granulierung, vereinzelt eine wabige Auflockerung (W), Kerne mit prominenten Nucleolen. Capillare (K). Toluidinblau (Semidünnnschnitt). Vergr. 1120 \times

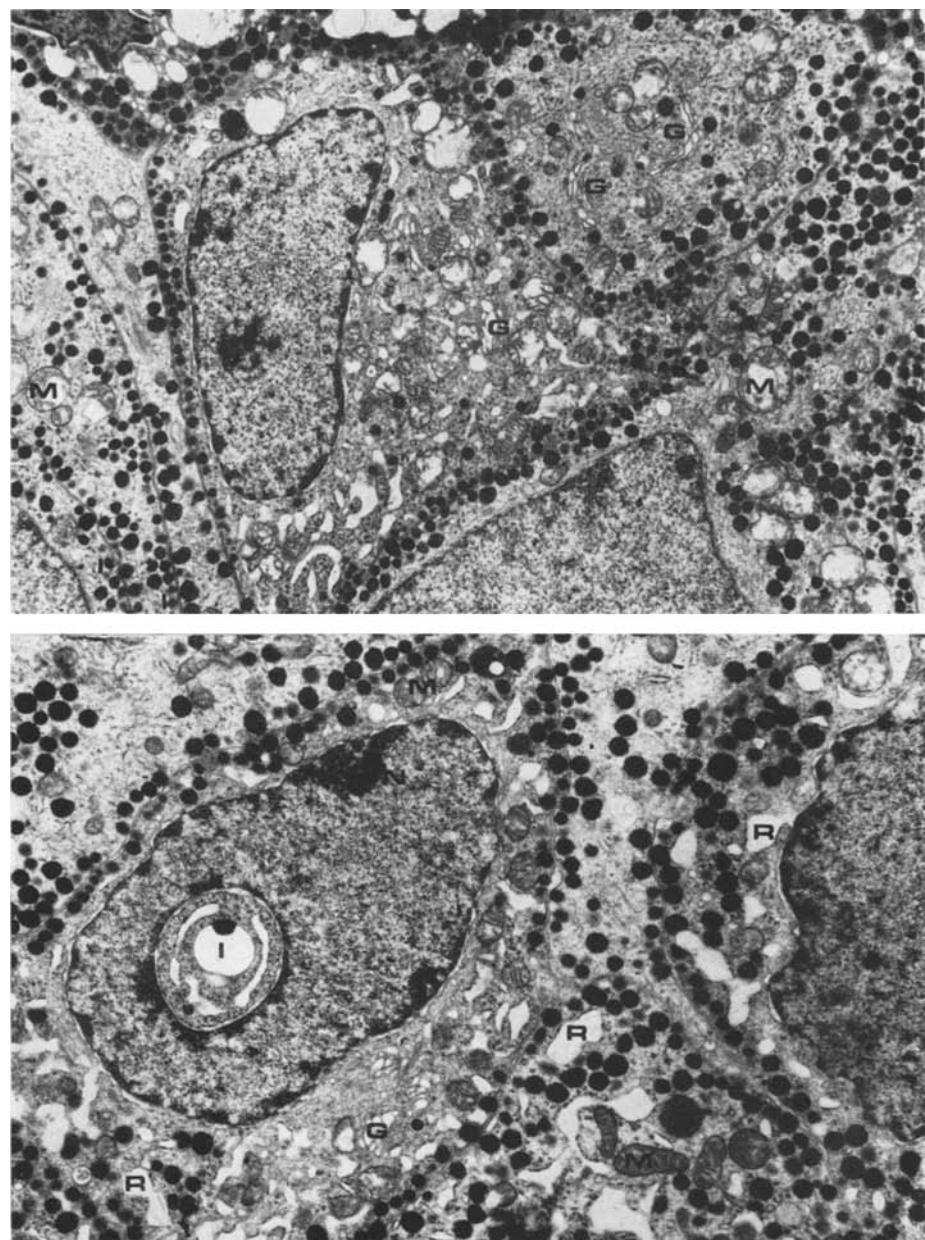


Abb. 2. a (Fall 3) Adenomzellen mit langen Zellausläufern, reichlichen Mitochondrien (M), zum Teil gedoppelten Golgiefeldern (G) sowie teils diffus und teils peripher angeordneten Sekretgranula. Vergr. 8000×. b (Fall 3) Adenomzellen mit dilatiertem Ergastoplasma (R), Golgiefeldern (G), Mitochondrien (M), Sekretgranula und einer kleinen Lipidvacuole (L) sowie einer Cytoplasmainvagination (I) und einem Nucleolusanschnitt (N) im Kern. Vergr. 9200×

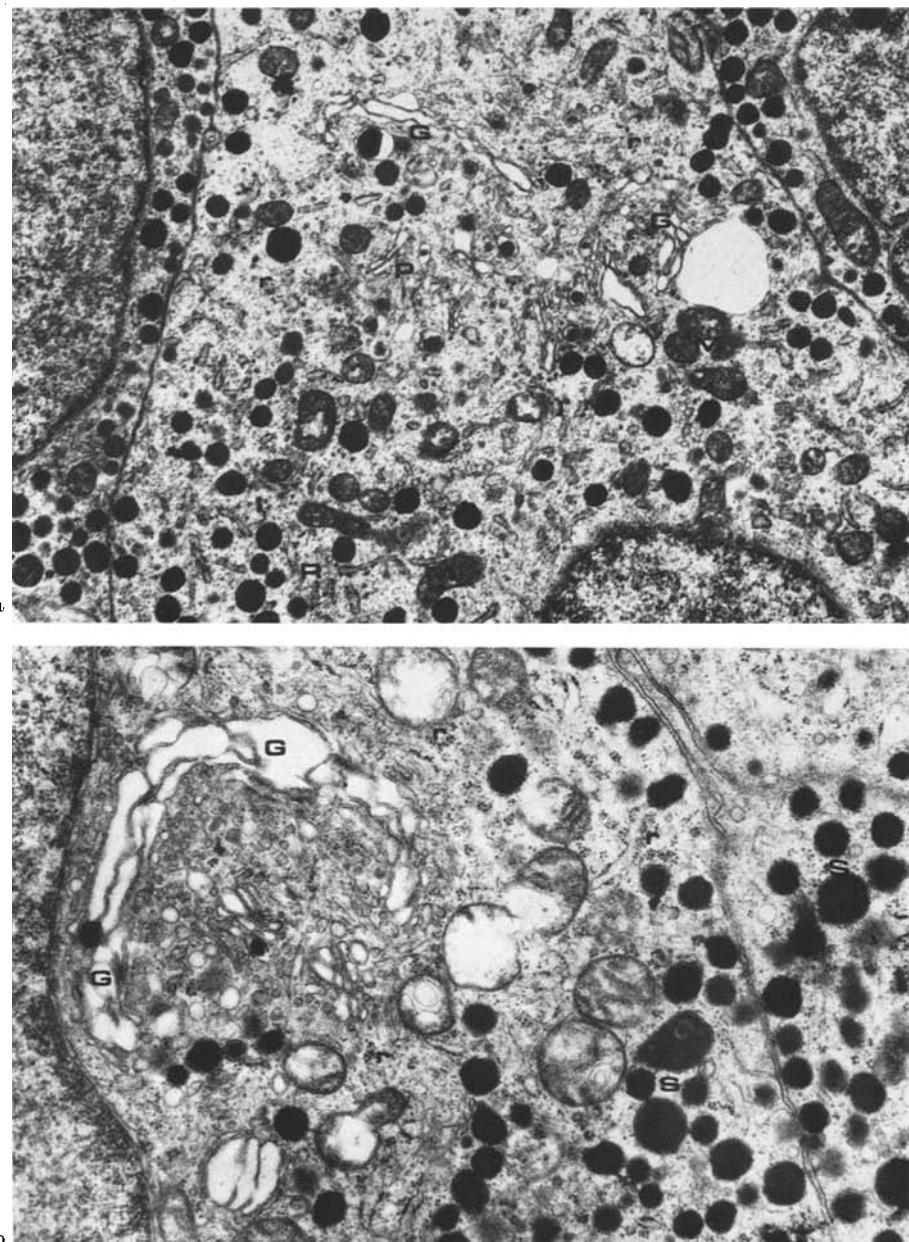


Abb. 3. a (Fall 1) Adenomzellen mit großem Golgiefeld (G), reichlich Prosekretgranula (P), stummelförmigem Ergastoplasma (R), überwiegend in Gruppen angeordneten freien Ribosomen (r) und ovalen bis kommaförmigen Mitochondrien (M). Vergr. 9800 \times . b (Fall 3) Adenomzellen mit sehr großem, zum Teil cystisch dilatiertem Golgiefeld (G), vielen unterschiedlich großen Sekretgranula (S) und gruppenförmig angeordneten freien Ribosomen (r). Vergr. 20 000 \times

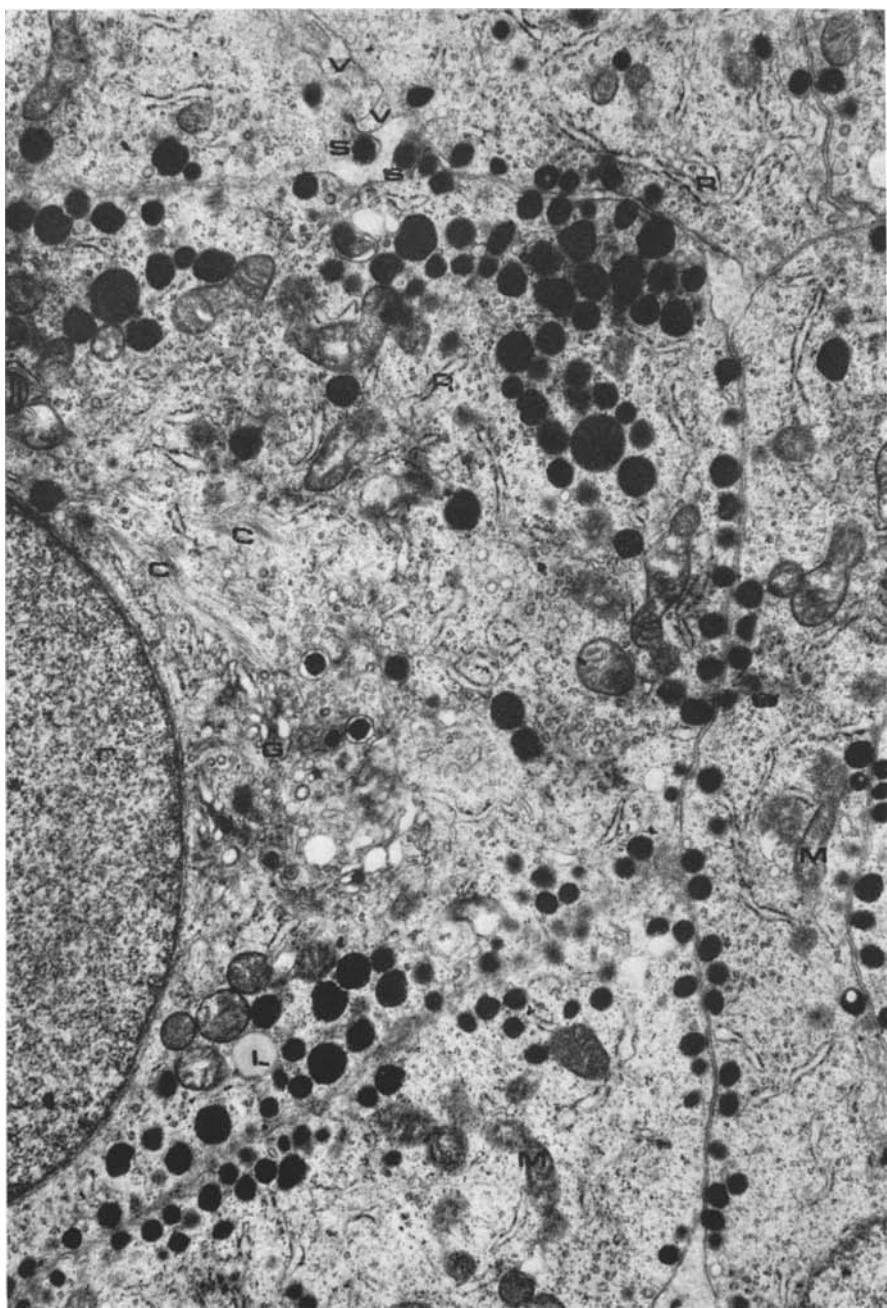


Abb. 4. (Fall 3) Adenomzellen mit villösen Membranausstülpungen (V), Ausschleusungen von Sekretgranula in den Intercellularraum (S), bis 500 m μ großen Sekretgranula, mäßig pleiomorphen Mitochondrien (M), stummelförmigem Ergastoplasm (R), einem Golgifeld (G), kleinen Cytofilamentbündeln (C) und kleinen Lipidkörpern (L). Vergr. 15100 \times

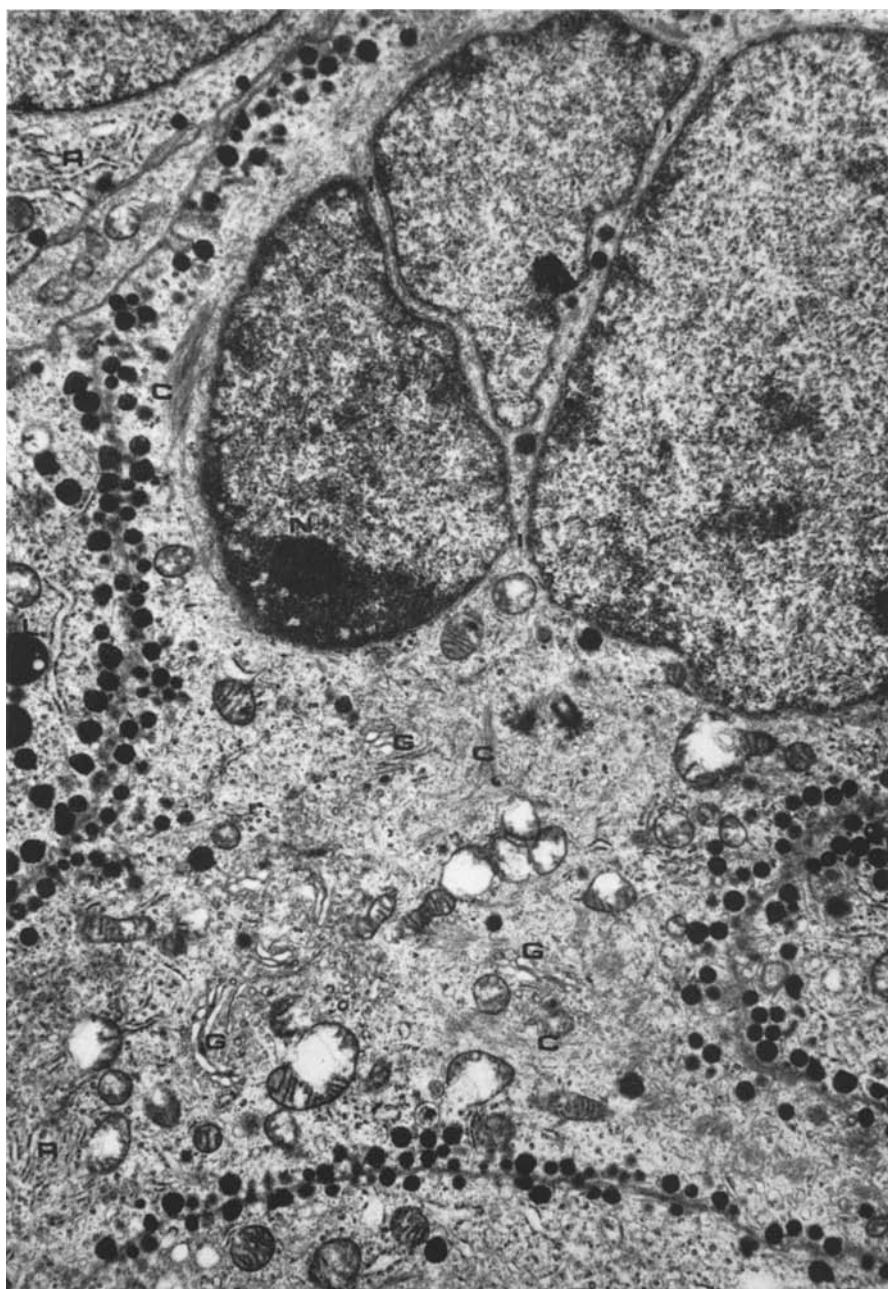


Abb. 5. (Fall 3) Adenomzellen mit gedoppeltem Golgiefeld (G), peripher angeordneten Sekretgranula, stummelförmigem Ergastoplasma (R), freien Ribosomen (r), feinen Cytofilamentbündeln (C), Lipid-Pigmentkörpern (L) und Cytoplasmainvaginationen (I) sowie kompaktem Nucleolus (N) des Kerns. Vergr. 11800 ×

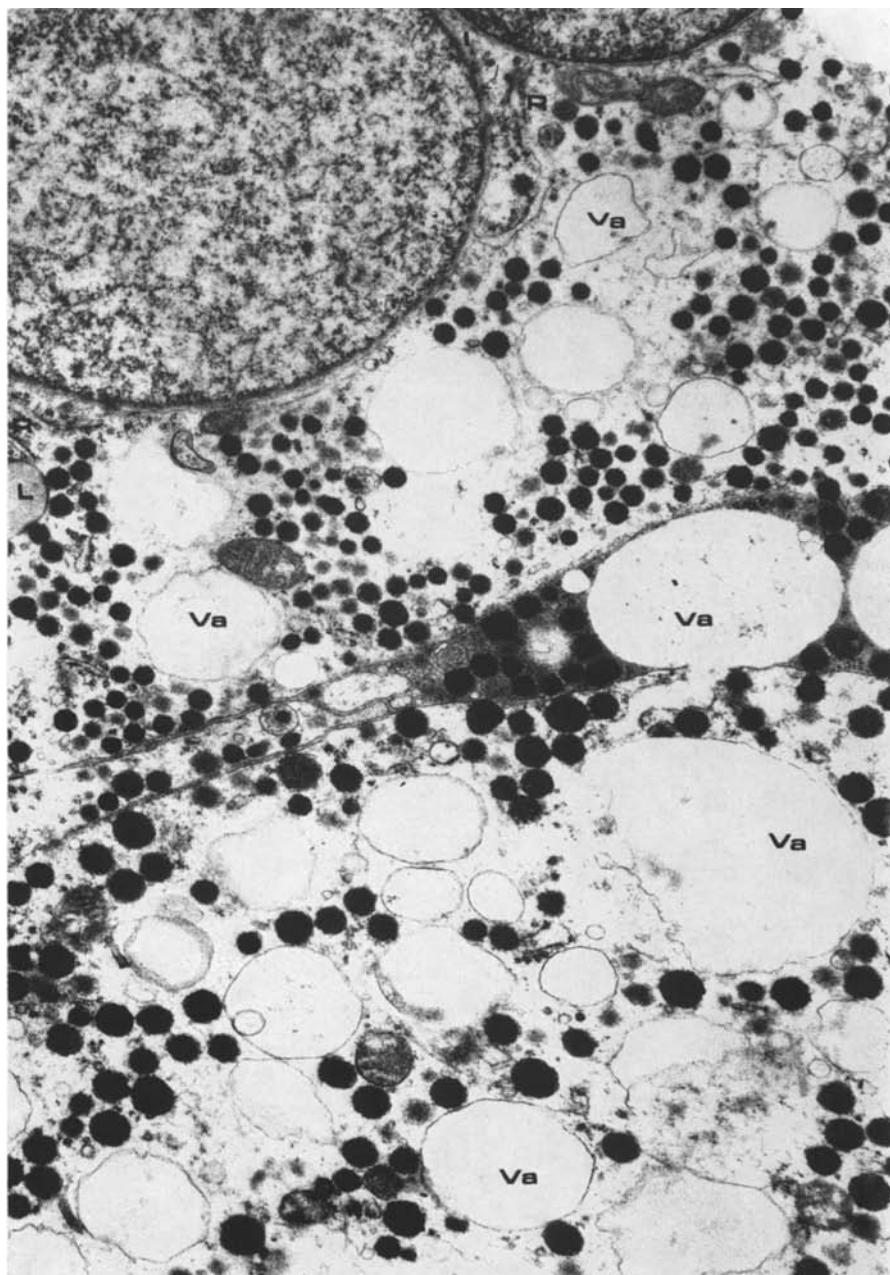


Abb. 6. (Fall 4) Adenomzellen mit großen Cytoplasmavakuolen (Va), anisomorphen Sekretgranula, wenig Ergastoplasma (R), einem Lipidkörper (L) und Cytoplasmainvagination des Kerns (I). Vergr. 14000 ×

Desmosomen kommen vor. Viele Zellen besitzen lange Zellausläufer (Abb. 1 b, 2), die ihnen eine zipfelige, zum Teil sternförmige Gestalt geben und gelegentlich zu Zellumschlingungen führen. Durch Einzelzellnekrosen mit Desquamation der Zellreste in den Interzellularraum entstehen vereinzelt pseudoacinaröse Formationen.

Der Organellengehalt ist überwiegend reichlich. Von dem proteinbildenden Apparat ist der Golgikomplex stark entwickelt, während das *rauhe endoplasmatische Reticulum* überwiegend nur in kleinen, teilweise etwas dilatierten Stummeln vorliegt (Abb. 3 b, 4, 5). Größere Areale mit parallel geordneten Cytomembransystemen fehlen völlig. *Freie Ribosomen* sind in großer Zahl erkennbar und ordnen sich zum Teil in größeren Komplexen (Polysomen) an (Abb. 3 b, 4, 5). Die *Golgi-felder* sind vielfach ausgedehnt, wobei ihre Cisternen stellenweise erweitert sind (Abb. 3). In ihrer Umgebung finden sich viele membranbegrenzte Prosekretgranula (Abb. 3 a, 4, 5). Reife *Sekretgranula* sind reichlich vorhanden. Sie werden von einer Membran umgeben und sind besonders entlang der Zellmembran angeordnet (Abb. 2, 4, 5). Ihr Durchmesser beträgt überwiegend 200 bis 300 m μ , doch kommen auch größere (bis 600 m μ) Granulaformen vor.

Abbauprodukte in Form von *Lipidkörpern* sind nur spärlich nachweisbar und überwiegend klein (Abb. 5). Vereinzelt ist ihnen etwas Pigment angelagert. In zwei Fällen (Fall 2 und besonders Fall 4) fanden wir elektronenoptisch leere intracytoplasmatische *Vacuolen* (Abb. 6), deren lichtoptisches Korrelat in einer schaumigen Cytoplasmaauflockerung besteht (Abb. 1 b).

Die *Mitochondrien* sind in manchen Zellen dichtgelagert, in anderen nur spärlich vorhanden. Ihre Form ist variabel. Neben ovalen kommen auch komma- und hantelförmige Varianten vor (Abb. 4). Ihre Christae sind meistens parallel angeordnet (Abb. 3, 4, 5). *Cytofilamente* finden sich nur vereinzelt in kleinen Bündeln (Abb. 4, 5).

Die *Kerne* sind mäßig pleomorph. Neben ovalen chromatinarmen sieht man auch unregelmäßig begrenzte Kernformen mit vermehrtem Heterochromatin gehalt. Die *Nucleolen* sind vielfach prominent (Abb. 5). Vereinzelt sind Kernvacuolen und Cytoplasmainvaginationen (Abb. 2, 5) nachweisbar.

Diskussion

Die von uns beschriebenen mucoidzelligen Hypophysenadenome zeigten ein gleichartiges histochemisches Verhalten wie die normalen, nicht blastomatösen ACTH-Zellen. Andere Untersucher konnten mit gleichartigen Färbemethoden und zusätzlicher Anwendung der Immunhistologie den Nachweis erbringen, daß es sich tatsächlich um ACTH-Zelladenome handelt (Kracht *et al.*, 1966). Da ein immunhistologischer ACTH-Nachweis im ultrastrukturellen Bereich auf noch nicht vollständig gelöste methodische Schwierigkeiten stößt und auch vergleichende histochemisch-elektronenoptische Untersuchungen an demselben Schnitt sehr erschwert sind, kann die ultrastrukturelle Identität der ACTH-Zelle noch nicht als völlig gesichert angesehen werden.

So ist man auf Analogieschlüsse aus Tierexperimenten angewiesen. Diese beruhen auf stimulierenden (durch Adrenalektomie) (Siperstein und Allison, 1965; Kurosumi und Kobayashi, 1966; Siperstein und Miller, 1970; Pelletier und Racadot, 1971) oder supprimierenden (durch Gabe von Glucocorticoiden) (Farquhar,

1957; Yamada und Yamashita, 1967) Versuchsmaßnahmen. Aus den Ergebnissen ließen sich ultrastrukturelle Charakteristika der ACTH-Zelle ableiten (Kurosumi, 1968; Lawzewitsch *et al.*, 1972). Als solche gelten:

1. Die Zellform ist unregelmäßig bis sternförmig unter Ausbildung langer Fortsätze, die meistens einerseits an einer Blutcapillare und andererseits an einer follikelähnlichen Lichtung enden.
2. Die Sekretgranula sind fast immer membranbegrenzt und zum Teil von einem hellen Hof umgeben. Sie sind überwiegend entlang der Zellmembran angeordnet.
3. Golgiefelder sind deutlich entwickelt, rauhes endoplasmatisches Reticulum dagegen nur gering. Freie Ribosomen liegen disseminiert in kleinen Gruppen.

Ein Vergleich der Tumorzellen mit diesen Merkmalen der nicht blastomatösen ACTH-Zellen ergibt, daß generell eine Übereinstimmung im Organellenbild zu erkennen ist. Abweichungen ergeben sich in der quantitativen Ausprägung einzelner Cytoplasmabestandteile. So ist das rauhe und endoplasmatische Reticulum zwar nicht oder nur gering vermehrt, freie Ribosomen bzw. Polysomen dagegen sind zahlreich vorhanden. Der Golgiapparat ist vielfach stärker ausgebildet. Die Prosekretgranula sind vermehrt. Gleichartige Veränderungen fanden Yamada und Yamashita (1967), Kurosumi (1968), Siperstein und Miller (1970) sowie Pelletier und Racadot (1971) in der ACTH-Zelle der Rattenhypophyse nach Adrenalektomie. Es läßt sich daraus eine verstärkte endokrine Sekretion ableiten, die auch in der vermehrten Ausschleusung reifer Sekretgranula zum Ausdruck kommt. Die Größe der Sekretgranula ist variabel, während sie in der normalen ACTH-Zelle gleichbleibend etwa 200 μ beträgt. Anisomorphe Granula in mucoidzelligen Hypophysenadenomen stellten auch Fukumitsu (1964) sowie Bergland und Torack (1969) fest.

Die stellenweise erkennbaren Cytoplasmavacuolisierungen ähneln den Veränderungen, die nach Kastration in den ebenfalls zum Mucoidzellkomplex zählenden Gonadotropin-bildenden Zellen auftreten und von Yoshimura und Harumiya (1965), Foncin und LeBeau (1966), Heap *et al.* (1971) sowie Tixier-Vidal *et al.* (1972) beschrieben wurden.

Größere Bündel von Cytofilamenten fanden wir im Gegensatz zu Bergland und Torack (1969) nicht. Solche Befunde wären wahrscheinlich als Indiz gehemmter Sekretionsaktivität zu werten, da sie in besonders ausgeprägter Form die Crooke-Zelle kennzeichnen (Wägermark und Wersäll, 1968; deCicco *et al.*, 1972; Schuchet *et al.*, 1972), die als maximal supprimierte ACTH-Zelle angesehen wird.

Ultrastrukturelle Hinweise für die im Vergleich zu nicht blastomatösen ACTH-Zellen erhöhte Wachstums- und Teilungsrate der Tumorzellen bestehen in einer Zunahme der nucleären und cytoplasmatischen RNS, einer Anisomorphie der Mitochondrien und Kerninvaginationen (David, 1970).

Zusammenfassend läßt sich zur einleitend erwähnten Problematik feststellen, daß es sich bei den vier Hypophysentumoren um wahrscheinlich *hyperplasiogen* entstandene *mucoidzellige Adenome* handelt, die histochemisch und ultrastrukturell Ähnlichkeiten mit den ACTH-Zellen der normalen Adenohypophyse besitzen, so daß ihre Entstehung aus diesem Zellsystem offensichtlich ist. Elektronenmikroskopisch finden sich Zeichen für eine erhöhte Aktivität, die den klinisch nachge-

wiesen einen erhöhten ACTH-Spiegel im Plasma³ entspricht. Die bei 3 Patienten ausgeprägte Hyperpigmentierung der Haut (Fall 1—3) beruht entweder auf einer MSH-ähnlichen Wirkung des ACTH oder auf einer zusätzlich vermehrten Sekretion des MSH selbst (Siebenmann *et al.*, 1971).

Für die sorgfältige technische Mitarbeit sei Frau E. Grabow, Fr. B. Dotzauer und Fr. C. Drescher vielmals gedankt.

Literatur

- Adams, C. W. M., Swettenham, K. V.: The histochemical identification of two types of basophil cell in the normal adenohypophysis. *J. Path. Bact.* **75**, 95—103 (1958)
- Bergland, R. M., Torack, R. M.: An ultrastructural study of follicular cells in the human anterior pituitary. *Amer. J. Path.* **57**, 273—297 (1969)
- Cassidy, C. E.: Cushing's disease caused by pituitary chromophobe adenomas in two patients. *Metabolism* **9**, 1139—1151 (1960)
- David, H.: Zellschädigung und Dysfunktion. In: *Protoplasmatologia*, Bd. X, 1, Zellschädigung und Dysfunktion, hrsg. von Alfert, M., Bauer, H., Harding, C. V., Sandritter, W., Sitte, P. Wien-New York: Springer 1970
- DeCicco, F. A., Dekker, A., Yunis, E. J.: Fine structure of Crooke's hyaline change in the human pituitary gland. *Arch. Path.* **94**, 65—70 (1972)
- Farquhar, M. G.: „Corticotrophs“ of the rat adenohypophysis as revealed by electron microscopy. *Anat. Rec.* **127**, 291 (1957)
- Foncin, J. F., LeBeau, J.: Etude en microscopie optique et électronique d'une tumeur hypothalamique à fonction adrenocorticotrope. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **157**, 249—252 (1963)
- Foncin, J. F., LeBeau, J.: Cellules de castration et cellules FSH dans l'hypophyse humaine vues au microscope électronique. *J. Microscopie* **5**, 523—526 (1966)
- Fukumitsu, T.: Electron microscopic study of human pituitary adenomas. *Arch. Jap. Chir.* **33**, 329—349 (1964)
- Hachmeister, U., Wiegelmann, W., Solbach, H. G.: Ultrastructure and hormone distribution of the human corticotrophic anterior pituitary cell under normal conditions, in corticotrophic adenoma, and in exogenous hypercortisolism. *Acta endocr. (Kbh.)* **66**, Suppl. 152, 90 (1971)
- Heap, P. F., Lederis, K., Neumann, F.: Effects of cyproterone on the ultrastructure of the rat adenohypophysis. In: *Subcellular organization and function in endocrine tissues*, p. 147—160. Ed. by Heller, H., Lederis, K. Cambridge: University Press 1971
- Kracht, J.: Das Hypophysen-Nebennierenrindensystem beim Cushing-Syndrom. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **47**, 280—284 (1963)
- Kracht, J., Zimmermann, H.-D., Hachmeister, U.: Immunhistologischer ACTH-Nachweis in einem R-Zellen-Adenom des Hypophysenvorderlappens bei M. Cushing. *Virchows Arch. path. Anat.* **340**, 270—275 (1966)
- Kurosumi, K.: Functional classification of cell types of the anterior pituitary gland accomplished by electron microscopy. *Arch. histol. Jap.* **29**, 329—362 (1968)
- Kurosumi, K., Kobayashi, K.: Corticotrophs in the anterior pituitary glands of normal and adrenalectomized rats as revealed by electron microscopy. *Endocrinology* **78**, 745—758 (1966)
- Labhart, A., Müller, J.: Physiologie der Nebennierenrinde. In: *Klinik der inneren Sekretion*, S. 298—315, hrsg. von Labhart, A. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1971
- Lawzitsch, I. von, Dickmann, G. H., Amezía, L., Pardal, C.: Cytological and ultrastructural characterisation of the human pituitary. *Acta anat. (Basel)* **81**, 286—316 (1972)
- Liddle, G. W., Island, D., Meador, C. K.: Normal and abnormal regulation of corticotropin secretion in man. *Recent Progr. Hormone Res.* **18**, 125—166 (1962)
- Montgomery, D. A. A., Welbourn, R. B., McCaughey, W. T. E., Gleadhill, C. A.: Pituitary tumors manifested after adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Lancet* **1959 II**, 707—710

3 Wir danken Herrn Dr. Espinoza (II. Medizinische Universitätsklinik) für die Angaben über die biologisch bestimmten ACTH-Werte der Patienten.

- Nelson, D. H., Meakins, J. W., Dealy, J. W., Matson, D. D., Emerson, K., Thorn, G. W.: ACTH-producing tumor of the pituitary gland. *New Engl. J. Med.* **259**, 161—164 (1958)
- Nelson, D. H., Sprunt, J. G., Mims, R. B.: Plasma ACTH determinations in 58 patients before and after adrenalectomy for Cushing's syndrome. *J. clin. Endocr.* **26**, 722—728 (1966)
- Nelson, D. H., Thorn, G. W.: ACTH-producing tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Ann. intern. Med.* **52**, 560—569 (1960)
- Pearse, A. G. E.: The cytochemistry and cytology of the normal anterior hypophysis investigated by the trichrome-periodic acid-Schiff method. *J. Path. Bact.* **64**, 811—826 (1952)
- Pelletier, G., Einstein, A.: Classification and physiopathology of pituitary tumors. *Un. méd. Canada* **100**, 1779—1783 (1971)
- Pelletier, G., Racadot, J.: Identification des cellules hypophysaires sécrétant l'ACTH chez le rat. *Z. Zellforsch.* **116**, 228—239 (1971)
- Rees, J. R., Bayliss, R. I. S.: Cushing's syndrome with pituitary tumour and pigmentation. *Proc. roy. Soc. Med.* **52**, 256—257 (1959)
- Retieme, K., Espinoza, A., Marx, K. H., Pfeiffer, E. F.: Über das Verhalten von ACTH und Cortisol im Blut von Normalen und Kranken mit primärer und sekundärer Störung der Nebennierenrindenfunktion. I. Nachweis der vermehrten ACTH-Sekretion beim Morbus Cushing. *Klin. Wschr.* **43**, 205—211 (1965)
- Rovit, R. L., Duane, T. D.: Cushing's syndrome and pituitary tumors. Pathophysiology and ocular manifestations of ACTH-secreting pituitary adenomas. *Amer. J. Med.* **46**, 416—427 (1969)
- Saeger, W.: Fine structure of corticotrophic cells and of pituitary adenomas in Cushing's syndrome. *Acta endocr. (Kbh.)* **72**, Suppl. 173, 28 (1973)
- Schochet, S. S., Halmi, N. S., McCormick, W. F.: PAS-positive hyaline change in ACTH-MSH-cells of man. *Arch. Path.* **93**, 457—463 (1972)
- Siebenmann, R. E.: Invasiv wachsendes, vorwiegend basophiles Adenom des Hypophysenvorderlappens bei Cushing-Rezidiv nach subtotaler Adrenalektomie. *Schweiz. Z. Path.* **18**, 1189—1197 (1955)
- Siebenmann, R. E., Steiner, H., Uelinger, E.: Die pathologische Morphologie der endokrinen Regulationsstörungen. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. VIII, 1, Endokrine Regulations- und Korrelationsstörungen, S. 245—525, hrsg. von Altmann, H.-W., Büchner, F., Cottier, H., Grundmann, E., Holle, G., Letterer, E., Masshoff, W., Meessen, H., Roulet, F., Seifert, G., Siebert, G. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1971
- Siperstein, E. R., Allison, V. E.: Fine structure of the cells responsible for secretion of adrenocorticotrophin in the adrenalectomized rat. *Endocrinology* **76**, 70—79 (1965)
- Siperstein, E. R., Miller, K. J.: Further cytophysiologic evidence for the identity of the cells that produce adrenocorticotrophic hormone. *Endocrinology* **86**, 451—486 (1970)
- Tixier-Vidal, A., Chandola, A., Franquelin, F.: »Cellules de thyroïdectomie« et »cellules de castration« chez la caille japonaise, Coturnix coturnix japonica. Etude ultrastructurale et cytoenzymologique. *Z. Zellforsch.* **125**, 506—531 (1972)
- Wägermark, J., Wersäll, J.: Ultrastructural features of Crooke's changes in pituitary basophil cells. *Acta path. microbiol. scand.* **72**, 367—371 (1968)
- Yamada, K., Yamashita, K.: An electron microscopic study on the possible site of production of ACTH in the anterior pituitary of mice. *Z. Zellforsch.* **80**, 29—43 (1967)
- Yoshimura, F., Harumiya, K.: Electron microscopy of the anterior lobe of pituitary in normal and castrated rats. *Endocr. jap.* **12**, 119—132 (1965)

Dr. med. Wolfgang Saeger
 Pathologisches Institut der Universität
 D-2000 Hamburg 20
 Martinistraße 52
 Bundesrepublik Deutschland