

Hypophysenadenome bei Galactorrhoe

Licht- und elektronenoptische Untersuchungen ***

W. Saeger

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

Eingegangen am 23. Juni 1975

Pituitary Adenomas of Patients with Galactorrhea

Light and Electron Microscopic Studies

Summary. A collection of 108 surgically removed pituitary adenomas was studied by histologic, immunohistochemical and electron microscopical methods. It included 7 predominantly chromophobe adenomas of patients whose clinical symptoms consisted of a pure galactorrhea. Ultrastructurally, 4 of these adenomas contained little endoplasmic reticulum so that an endocrine activity of the tumors could not be assumed. These cases represented inactive adenomas which probably led to a disturbance of the secretion of prolactin-inhibiting factor by suprasellar extension resulting in stimulation of the non-tumorous adenohypophysis and secondary hyperprolactinemia.

Another 3 adenomas consisted of cells that showed histologic and immunocytochemical reactions of the same kind as normal prolactin cells. Electron microscopically, these adenoma cells exhibited a very well developed rough-surfaced endoplasmic reticulum, dilatation of the Golgi complexes, sparsely arranged pleomorphic secretory granules, an increased number of microtubules, and interdigitating microvilli formed by the cell membrane. These features resembled closely the characteristics of stimulated non-tumorous prolactin cells during lactation, and thus could be termed "prolactin cell adenomas". These tumors surely caused a hyperprolactinemia through their own hormone production.

In addition 3 other adenomas were present which showed the same light and electron microscopic structures as the prolactin cell adenomas but did not cause galactorrhea. From the findings in these cases we assume that the tumors effected neither a clinically peculiar hyperprolactinemia nor produced an endocrinologically inactive polypeptide.

Zusammenfassung. Ein Kollektiv von 108 operativ entfernten Hypophysenadenomen wurde histologisch, immunocytochemisch und elektronenmikroskopisch untersucht. Es enthielt 7 vorwiegend chromophobe Adenome, bei denen klinisch eine isolierte Galactorrhoe vorlag. 4 dieser Adenome besaßen ultrastrukturell so wenig Ergastoplasma, daß eine endokrine Aktivität nicht angenommen werden konnte. Bei diesen Fällen handelt es sich somit um inaktive Adenome, die durch ihr supraselläres Wachstum zu einer vermutlichen Beeinträchtigung der Sekretion des Prolactin-inhibiting-factors geführt haben, so daß dadurch die stimulatorischen Einflüsse auf die nicht blastomatöse Adenohypophyse überwiegen und eine sekundäre Hyperprolactinämie entstanden ist.

3 weitere Adenome waren aus Zellen aufgebaut, die histochemisch und immunhistologisch gleichartige Reaktionen wie normale aktivierte Prolactinzellen zeigten. Alle 3 waren ultrastrukturell durch eine mächtige Entwicklung des rauen endoplasmatischen Reticulum, eine Vergrößerung der Golgifelder, eine lockere Anordnung der vorwiegend spärlichen Sekretgranula, vermehrte Mikrotubuli und viele mikrovillöse Interdigitationen an den Zellmembranen gekennzeichnet. Sie ähneln somit auch ultrastrukturell aktivierten Prolactinzellen der menschlichen Hypophyse während der Laktation. Diese Tumoren können als „Prolactinzell-

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

** Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. Carl Krauspe zum 80. Geburtstag gewidmet.

Adenome“ bezeichnet werden und führen vermutlich durch eigene Hormonsekretion zu einer Hyperprolactinämie.

Darüber hinaus waren in dem Kollektiv 3 Adenome vorhanden, die licht- und elektronenoptisch gleichartig strukturiert waren wie die Prolactinzell-Adenome, ohne daß eine Galactorrhoe aufgetreten war. Bei diesen Fällen ist anzunehmen, daß sie eine klinisch nicht auffällige Hyperprolactinämie bewirkten oder ein unwirksames Polypeptid produzierten.

Das klinische Symptom einer Galactorrhoe beruht auf einer Hyperprolactinämie, die verschiedene Ursachen haben kann. Einerseits können Hypophysentumoren Prolactin bilden und dadurch eine Hyperprolactinämie hervorrufen (primäre Hyperprolactinämie). Andererseits entstehen sekundäre Hyperprolactinämien mit gleichartiger klinischer Symptomatik, wenn die Sekretion des Prolactin-inhibiting-factors durch Irritationen des Hypothalamus beeinträchtigt wird und die stimulierenden Faktoren auf die Prolactinzellen der Adenohypophyse überwiegen (El Etreby und Günzel, 1973; Boyar *et al.*, 1974; Tolis *et al.*, 1974). Derartige hypothalamische Läsionen können durch suprasellär wachsende Hypophysenadenome, Kraniopharyngeome, Cysten und Hypothalamustumoren bedingt sein (Hachmeister, 1975). Eine sichere Differenzierung zwischen Prolactin-sezernierenden Adenomen und Tumoren, die eine Hyperprolactinämie induzieren, ist mit klinischen Methoden nicht möglich (Gorins, 1973; Boyar *et al.*, 1974).

Unsere histologischen, immunhistochemischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen zielten deshalb darauf hin, mit morphologischen Methoden die endokrin inaktiven Hypophysenadenome mit sekundärer Hyperprolactinämie von den Prolactin-sezernierenden Adenomen zu unterscheiden.

Unter anderen Gesichtspunkten sind Prolactin-aktive Adenome vorwiegend in Einzelkasuistiken elektronenmikroskopisch untersucht (Mirouze *et al.*, 1969; Peake *et al.*, 1969; Peillon *et al.*, 1970; Racadot *et al.*, 1971; Hachmeister *et al.*, 1972; Le Beau und Foncin, 1972; Dickmann, 1973; Guinet *et al.*, 1973; Kovacs *et al.*, 1975). Nur Kovacs *et al.* (1975) konnten größere Fallzahlen vorweisen und auch über klinisch endokrin inaktiv erscheinende Prolactinzell-Adenome berichten.

Eine weitere Untersuchung zur Häufigkeit der Prolactinzell-Tumoren und zur Existenz von klinisch stummen gleichartigen Adenomen erscheint daher angezeigt.

Material und Methodik

Zur Verfügung stand ein Kollektiv von 108 elektronenmikroskopisch untersuchten Hypophysenadenomen, die auf transnasalem-transsphenoidalem Zugangsweg reseziert worden waren¹.

Zur lichtmikroskopischen Untersuchung wurden die Tumoren teils in neutralem Formalin und teils in Hellyscher Lösung fixiert und in Paraffin eingebettet. Die Schnitte wurden mit Haematoxylin-Eosin, PAS, Galloxyanin, Perameisensäure-Alcianblau-PAS-Orange G (Adams und Swettenham, 1958), der Tetrachromtechnik nach Herlant (1960) und Carmoisin L-Orange G-Wollgrün (Brookes, 1968) gefärbt. Etwas Material wurde in Methacrylat eingebettet und mit Haematoxylin-Eosin und PAS gefärbt.

Zur immunhistologischen intracellulären Hormondarstellung waren nach der Methode von Gropp (1971) und Weidner (1972) Kaninchen mit Rinder-Prolactin² in 8 Einzeldosen

1 Herrn Prof. Dr. R. Kautzky (Direktor der Neurochirurgischen Abteilung) danken wir für die Überlassung des Gewebsmaterials.

2 Gratifikation der endokrinologischen Abteilung des National Institute of Health, Bethesda, USA.

von 1,25 mg zunächst wöchentlich, dann 14tägig immunisiert worden. Die Reinheit des Antigens wurde mit einer Disc-Elektrophorese überprüft. Die gewonnenen Antiseren wurden auf präzipitierende Antikörper mit Hilfe der Mikrogelddiffusion untersucht. Wesentliche Kreuzreaktionen mit STH bestanden nicht. Die Paraffinschnitte wurden mit Anti-Prolactin beschichtet, inkubiert und danach mit FITC-markiertem Anti-Kaninchen-Gamma-Globulin erneut inkubiert. Zum Nachweis der fluoreszierenden Antigen-Antikörper-Komplexe verwendeten wir das Leitz-Orthoplan-Mikroskop mit dem Auflichtilluminator nach Ploem zusammen mit dem Erregerfilter UG 1, dem Rotdämpfungsfilter Bg 38 und dem Sperrfilter K 430. Als Spezifitätskontrollen dienten Schnitte normaler Hypophysen sowie Beschichtungen mit Normalseren von Kaninchen und markiertem Anti-Kaninchen- γ -Globulin vom Schaf. Die Tumoren wurden außerdem mit Anti-STH beschichtet.

Für die Elektronenmikroskopie wurden Tumorgewebsstücke in 3% Glutaraldehyd/Cacodylatpuffer bei einem pH von 7,2 bis 7,4 fixiert. Eine Nachfixierung erfolgte mit s-Collidin gepuffertem Osmiumtetroxyd, die Einbettung in Epon 812. Zur lichtmikroskopischen Beurteilung wurden Toluidinblau-gefärbte Semidünnschnitte angefertigt. Die Ultradünnschnitte wurden mit Uranylacetat und Bleicitrat kontrastiert und im Zeiss-Elektronenmikroskop EM 9 2a mikroskopiert. Zur semiquantitativen Untersuchung des Organellengehaltes wählten wir eine konstante Primärvergrößerung von 4000. Die photographische Endvergrößerung der Positive betrug 10000. Der Gehalt an Ergastoplasma, Golgifeldern, Sekretgranula, Mitochondrien und lysosomalen Körpern pro Flächeneinheit wurde nach Einteilung in 6 Ausprägungsgrade semiquantitativ zu bestimmen versucht. Eine reguläre Morphometrie unter Zuhilfenahme eines Rasters (Saeger und Caselitz, 1974) war nicht möglich, da im Gegensatz zu tierexperimentellen Versuchsbedingungen operationsbedingte und bereits geringe autolytische Gewebsveränderungen zu falschen Ergebnissen geführt hätten.

Ergebnisse

Von den 108 Hypophysentumoren stellten sich nach der licht- und elektronenmikroskopischen Beurteilung entsprechend eigener Klassifikationsrichtlinien (Saeger, 1975) 38 (35%) als acidophile, 5 (4%) als mucoidzellige, 46 (43%) als chromophobe und 19 (18%) als oncocytäre Adenome heraus.

Bei 7 Fällen bestand klinisch eine isolierte Galactorrhoe. 2 weitere Patienten litten an einer Akromegalie, die mit einer Galactorrhoe kombiniert war. Diese beiden Tumoren wurden in unsere Untersuchungen nicht mit einbezogen.

Mit Hilfe der Elektronenmikroskopie war in allen Fällen eine Unterscheidung zwischen inaktiven Adenomen (4 Fälle) und aktiven Prolactinzell-Adenomen (3 Fälle) möglich. Beide Gruppen werden im folgenden getrennt beschrieben.

1. Endokrin inaktive Adenome

Lichtmikroskopisch (Tabelle 1) zeigten die Tumoren einen medullären Aufbau (Abb. 1a). Durch bandförmige kapillarferne Nekrosen waren stellenweise pseudopapilläre Formationen entstanden. Die weitgehend monomorphen Tumorzellen waren relativ klein. Ihre Kerne waren überwiegend durch eine runde bis ovale Form gekennzeichnet und besaßen einen gesprenkelten Chromatingehalt ohne prominente Nucleolen. Es kamen aber auch geschrumpfte pyknotische oder gelappte Kernformen mit stärkerem Chromatingehalt vor. Die schmalen bis mittelbreiten Cytoplasmasäume ließen bei 3 Fällen eine sehr diskrete acidophile Granulierung erkennen, die sich in Eponsemidünnschnitten (Abb. 2a) etwas deutlicher abzeichnete. Mittelgradig oder voll granuliert Zellen fehlten vollständig. In einem Tumor war die Granulierung schwach carmoisinophil (Methode nach Brookes, 1968), aber nicht erythrosinophil (Methode nach Herlant, 1960)

Tabelle 1. Inaktive Hypophysenadenome bei Galactorrhoe und Prolactinzell-Adenome

Fall	Licht- optische Granulierung	Elektronen- optische Granulierung	Carmoisino- philie	Immun- histologische Reaktion	Ultra- strukturelle Aktivitäts- hinweise
<i>Inaktive chromophobe Adenome</i> (sekundäre Hyperprolactinämie)					
1	(+)	+	(+)	(+)	—
2	—	(+)	—	—	—
3	(+)	+	—	—	—
4	(+)	+	—	(+)	—
<i>Endokrin aktive Adenome</i> (primäre Hyperprolactinämie)					
5	+	+	+	+	++
6	(+)	(+)	—	—	+
7	(+)	+	(+)	+	++
<i>Endokrin aktive Adenome</i> (ohne klinisch nachgewiesene Galactorrhoe)					
8	(+)	+	+	+	++
9	(+)	(+)	(+)	—	+
10	—	(+)	—	—	++

anfärbbar. Die Zellmembranen stellten sich sehr deutlich dar. Der Kapillargehalt war mäßig bis mittelgradig, wobei perikapillär stellenweise etwas faseriges Stroma nachweisbar war.

Die *immunhistologischen* Reaktionen fielen bei 2 Fällen vollständig negativ aus; bei den beiden anderen zeigte sich eine sehr schwache Fluoreszenz entlang den Zellmembranen, während die mittleren und zentralen Cytoplasmaabschnitte negativ blieben (Tabelle 1). Es handelt sich somit bei diesen Fällen um chromophobe Adenome ohne wesentliche, sicher spezifische histochemische oder immunhistologisch positive Reaktionen.

Elektronenoptisch (Abb. 3 und 4) ließen die Tumorzellen einen mäßigen bis mittelgradigen Organellengehalt erkennen. Das rauhe endoplasmatische Reticulum war größtenteils nur sehr spärlich nachweisbar und lag in kurzen bis mittellangen Membransystemen vor, die zum Teil etwas dilatiert waren und einen unterschiedlich starken Ribosomenbesatz aufwiesen. Freie Ribosomen waren in 2 Tumoren reichlich und in den beiden anderen in geringerem Maße zu verzeichnen. Die Golgifelder waren klein und unauffällig. Entsprechend gering war die Zahl der Prosekretgranula. Auch Sekretgranula fanden sich nur spärlich, waren aber

Abb. 1. (a) Endokrin inaktives chromophobes Adenom: mittelgroße Tumorzellen mit gleichförmigen Zellkernen, lockerer Cytoplasmastruktur und scharf sich abzeichnenden Zellmembranen. (Unten) Tumornekrose. Kapillaren (K). Paraffinschnitt. Carmoisin L-Orange G-Wollgrün. 490 \times . (b) Endokrin aktives schwach acidophiles Adenom: etwas größere Zellen; Zellkerne mit deutlichen Nucleolen, einzelne carmoisinophil granulierten Zellen (G), undeutliche Zellgrenzen. Kapillare (K). Paraffinschnitt. Carmoisin L-Orange G-Wollgrün. 700 \times . (c) Endokrin aktives schwach acidophiles Adenom: mit Anti-Prolactin unterschiedlich deutlich ausgeprägte intracytoplasmatische Fluoreszenz. Negativdarstellung der Zellkerne. Paraffinschnitt. Anti-Prolactin, FITC-markiertes Anti-Kaninchen- γ -Globulin. 575 \times

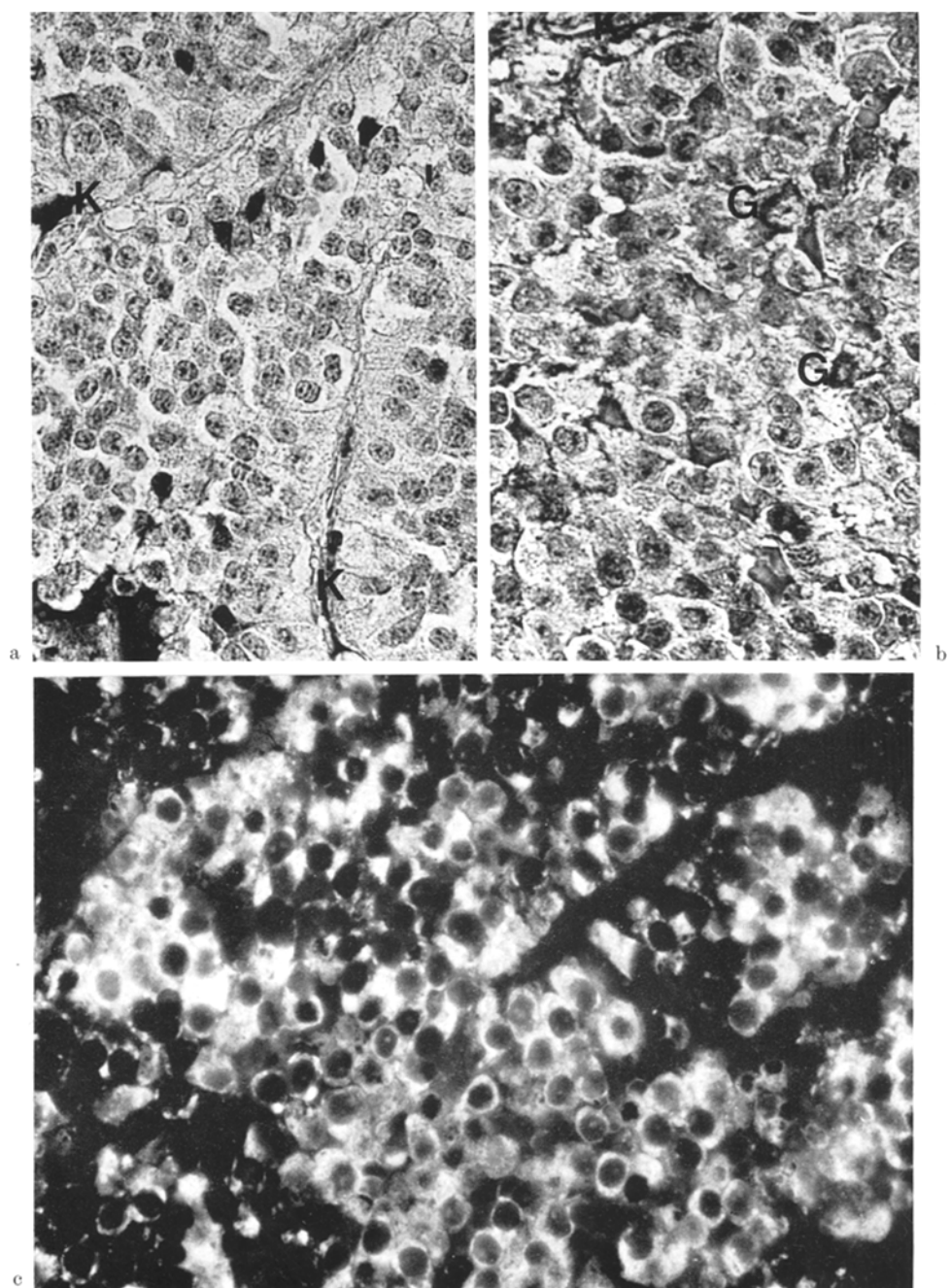


Abb. 1a—c

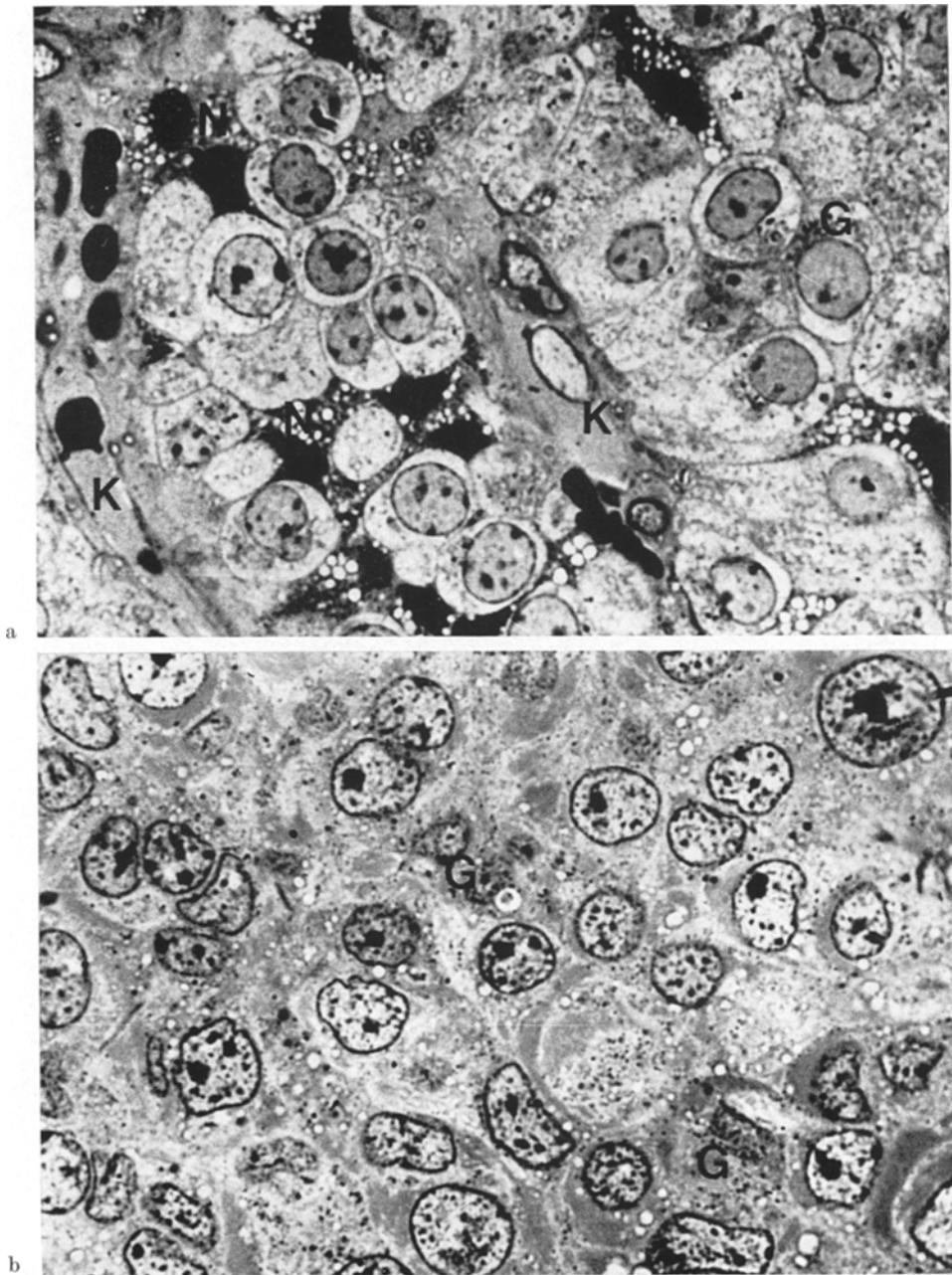


Abb. 2. (a) Endokrin inaktives chromophobes Adenom: um 2 Kapillaren (*K*) kleine bis mittelgroße Tumorzellen mit nur vereinzelter geringer Granulierung (*G*). Viele nekrobiotisch veränderte Zellen (*N*). Eponsemiddünnschnitt. Toluidinblau. 1260 \times . (b) Endokrin aktives schwach acidophiles Adenom: teilweise mehrkernige und teilweise große Tumorzellen mit lockerer, stellenweise etwas dichter Granulierung (*G*). Eponsemiddünnschnitt. Toluidinblau. 1260 \times

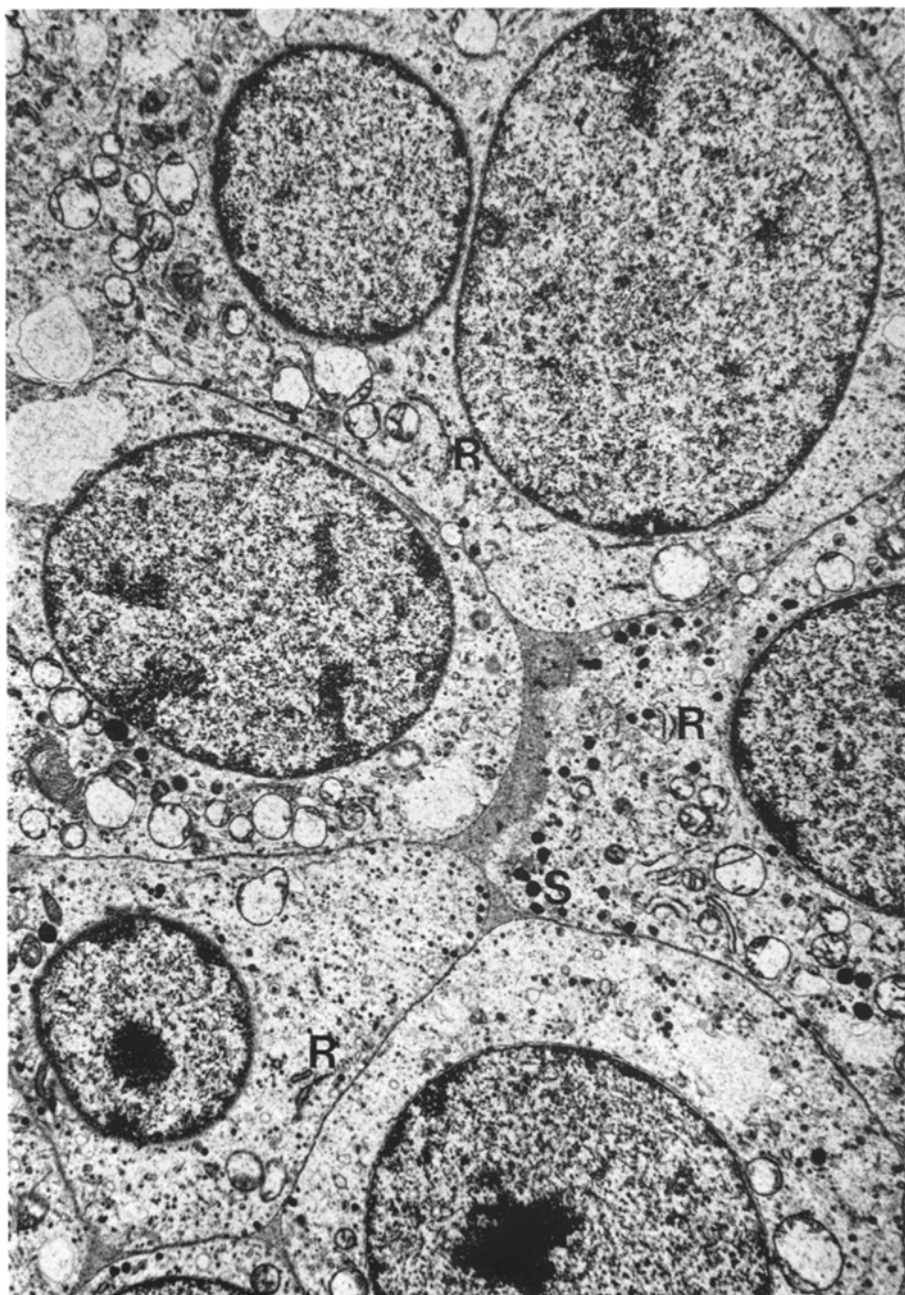


Abb. 3. Endokrin inaktives Adenom: ovale euchromatinreiche Zellkerne, relativ schmale Cytoplasmasäume mit nur sehr wenig Ergastoplasma (*R*), vielen freien Ribosomen, wenigen kleinen Sekretgranula (*S*), locker angeordneten geschwollenen Mitochondrien und gestreckt verlaufenden Zellmembranen. Eponultradünnschnitt. Uranylacetat-Bleicitrat. 8600 \times

zahlreicher zu erkennen als in der Lichtmikroskopie. Ihre Durchmesser betrugen zwischen 100 und 200 m μ , aber auch einzelne größere mit Werten um 500 m μ kamen vor. Sie waren locker angeordnet und nur vereinzelt in der Peripherie gehäuft. Sie wurden von einer Membran umhüllt, wobei teilweise zwischen Membran und Matrix ein heller Hof entwickelt war. Lysosomale Lipid-Pigment-Komplexe waren überwiegend reichlich vorhanden, deren Durchmesserwerte 1,6 μ erreichen konnten. Das Pigment stellte die meistens führende Komponente dar. Mitochondrien fanden sich nur in geringer Zahl. Sie waren oval, zum Teil auch hantelförmig konturiert und besaßen lamelläre Cristae. Vereinzelt erkannte man wirbelige Innenstrukturen. Viele waren wahrscheinlich durch die operative Ischämie geschwollen. Ciliarkörper kamen nur selten vor. Der Gehalt an Mikrotubuli und Cytofilamenten war gering. Die Zellmembranen verliefen gestreckt und besaßen nur an den Zwickeln wenige Mikrovilli. Fingerförmige Ausläufer waren sehr selten. Zellumgreifungsfiguren fehlten. Die überwiegend euchromatinreichen Kerne zeigten nur wenige Einkerbungen und Invaginationen, während bei den wenigen heterochromatinreichen Kernen Lappungsfiguren vorkamen. Die Nucleolen waren größtenteils klein.

2. Endokrin aktive Prolactinzell-Adenome

Histologisch (Tabelle 1) waren die 3 Adenome wie die inaktiven Tumoren durch ihren medullären Aufbau gekennzeichnet, ließen aber etwas weniger Nekrosen erkennen (Abb. 1 b). Die Kerne zeigten sich zum Teil gelappt und chromatinreich sowie zum Teil oval und chromatinärmer. Die Nucleolen stellten sich deutlich und relativ groß dar. Die Zahl der Nekrosen war vergleichsweise geringer. Das Cytoplasma erschien etwas breiter. Die Zellmembranen ließen sich überwiegend schlecht abgrenzen. Intracytoplasmatisch fand sich eine feine Galloeyanin-positive Streifung. Eine Granulierung war in allen 3 Fällen nachweisbar, die mit Eosin, Orange G (Adams und Swettenham, 1958), Carmoisin L (Brookes, 1968) und teilweise auch mit Erythrosin (Herlant, 1960) sich anfärbte. Die Granuladichte war gering, und viele Tumorzellen verhielten sich chromophob. In den Methacrylat- und Eponschnitten (Abb. 2 b) trat die Granulierung etwas deutlicher hervor. Einzelne mittelgradig und voll granuliert Tumorzellen waren nur in einem Fall nachweisbar. Dieser konnte somit als schwach acidophiles Adenom klassifiziert werden. Capillaren waren etwas reichlicher ausgebildet als in den inaktiven Tumoren. Sie zeigten einen regelrechten Wandaufbau. Pericapilläres Stroma fehlte weitgehend.

Immunhistologisch (Abb. 1 c) konnten positive Ergebnisse in 2 von den 3 Fällen (Tabelle 1) erzielt werden. Die Fluoreszenzphänomene waren auf die Zellperipherie beschränkt oder erfaßten das ganze Cytoplasma. Auch negative Reaktionen waren in unterschiedlichem Maße zu verzeichnen. Ein Tumor zeigte keine spezifische Fluoreszenz. Beschichtungen mit Anti-STH führten zu negativen Ergebnissen.

Ultrastrukturell (Abb. 5 und 6 a) fiel ein erheblicher Organellengehalt auf. Es überwog bei weitem das rauhe endoplasmatische Retikulum, das in größtenteils sehr langen parallelen Membranen mit dichtem Ribosomenbesatz vorlag und teilweise wirbelige sog. Nebenkernformationen erkennen ließ (Abb. 5 a). In einzelnen

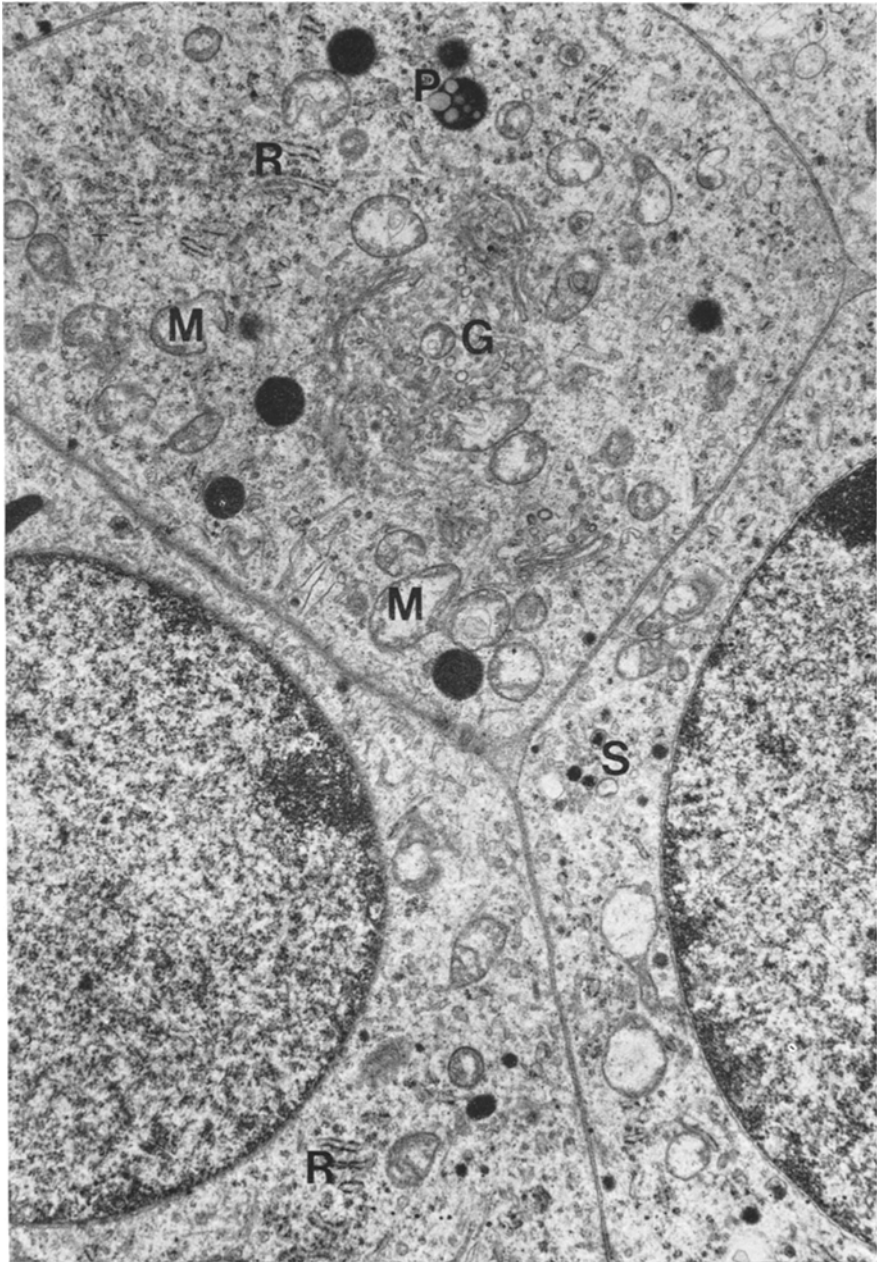


Abb. 4. Endokrin inaktives Adenom: runde Zellkerne, wenig, vorwiegend stummelförmiges Ergastoplasma (*R*), reichlich freie Ribosomen, mittelgroßes Golgifeld (*G*), Mitochondrien mit unregelmäßigen Innenstrukturen (*M*), wenige Granula (*S*), einzelne Lipid-Pigment-Komplexe (*P*). Eponultradünnschnitt. Uranylacetat-Bleicitrat. 13700×

Tumorzellen waren die Membranen etwas dilatiert (Abb. 5b). Die Zahl der freien Ribosomen war relativ hoch. Diese lagen größtenteils als Polysomen vor. Die Golgifelder waren relativ groß und mit vorwiegend engen Cisternen ausgestattet. Prosekretgranula fanden sich nicht in verstärktem Maße. Ausgereifte Sekretgranula waren in nur lockerer Anordnung vorhanden und zwischen 150—500 m μ groß. Sog. helle Höfe erkannte man kaum. An den Zellmembranen zeigten sich stellenweise Ausschleusungsvorgänge und in den größtenteils engen Interzellularspalten einzelne freie Granula. Lysosomale Lipid-Pigment-Komplexe waren in wechselnder Zahl und Größe nachweisbar. Ein Fall enthielt bis 900 m μ große Lipidkörper und um 590 m μ große Pigmente. Die Mitochondrien waren vergleichsweise spärlich vorhanden und rund bis oval konturiert. Sie waren vorwiegend klein, konnten aber auch vereinzelt Durchmesserwerte von 1,6 μ erreichen. Die Cristae waren lamellär angeordnet. Geschwollene Mitochondrien waren in vielen Adenomzellen besonders bei beginnenden Nekrosen zu verzeichnen. Vereinzelt sah man myelinartige Organellendegenerationen. In 2 von den 3 Fällen fanden sich viele herdförmig gehäufte Mikrotubuli und auch reichlich Cytofilamente. Ciliarkörper konnten nicht nachgewiesen werden. Die Zellmembranen zeigten ausgeprägte Schlängelungen mit langen Ausläufern, Zellumgreifungsfiguren und herdförmig reichlichen Mikrovilli (Abb. 5a). Die Interzellularspalten waren stellenweise erweitert und enthielten nekrotisches Zellmaterial. Subtotale oder vollständige Nekrosen waren aber sehr selten. Die Kerne waren teils oval und teils gelappt (Abb. 5b und 6a) und mit vielen Invaginationen ausgestattet. Kerneinschlüsse fanden sich nicht. Der Heterochromatingehalt war besonders randlich dichter. Die Nucleolen stellten sich vergrößert dar und besaßen eine gesprenkelte Pars amorpha.

3. Prolactinzell-Adenome ohne klinisch nachweisbare Galactorrhoe

Bei der elektronenmikroskopischen Aufarbeitung unseres Tumorkollektives fielen 3 weitere Adenome auf (Tabelle 1), die gleichartig strukturiert waren wie die endokrin inaktiven Prolactinzell-Adenome.

Histologisch waren sie von den aktiven Prolactinzell-Adenomen nicht zu unterscheiden. Dichter acidophil granulierte Zellformen fehlten vollständig. Eine Anfärbung mit Carmoisin L war bei 2 Fällen nachweisbar, während die Herlantische Methode keine positiven Ergebnisse zeigte.

Die *immunhistologischen* Reaktionen fielen nur bei einem Fall positiv aus.

Elektronenmikroskopisch (Abb. 6b) erkannte man als geringe Abweichung von den unter 2. beschriebenen Prolactinzell-Adenomen bei einem Fall nur kleine Golgifelder. Ein anderer enthielt nur monomorphe ovale bis runde Zellkerne mit wenig Heterochromatin. Insgesamt bestanden aber an der morphologischen Identität der Prolactinzell-Adenome von Patienten mit Galactorrhoe und den 3 Fällen ohne diese klinische Symptomatik keine Zweifel.

Diskussion

Unser Kollektiv von 108 elektronenmikroskopisch untersuchten Hypophysenadenomen enthielt 4 Fälle von chromophoben Adenomen mit sekundärer Hyperprolactinämie, die zu einer Galactorrhoe geführt hatte, 3 Fälle von endokrin aktiven Prolactinzell-Adenomen mit primärer Hyperprolactinämie und 3 Prolac-

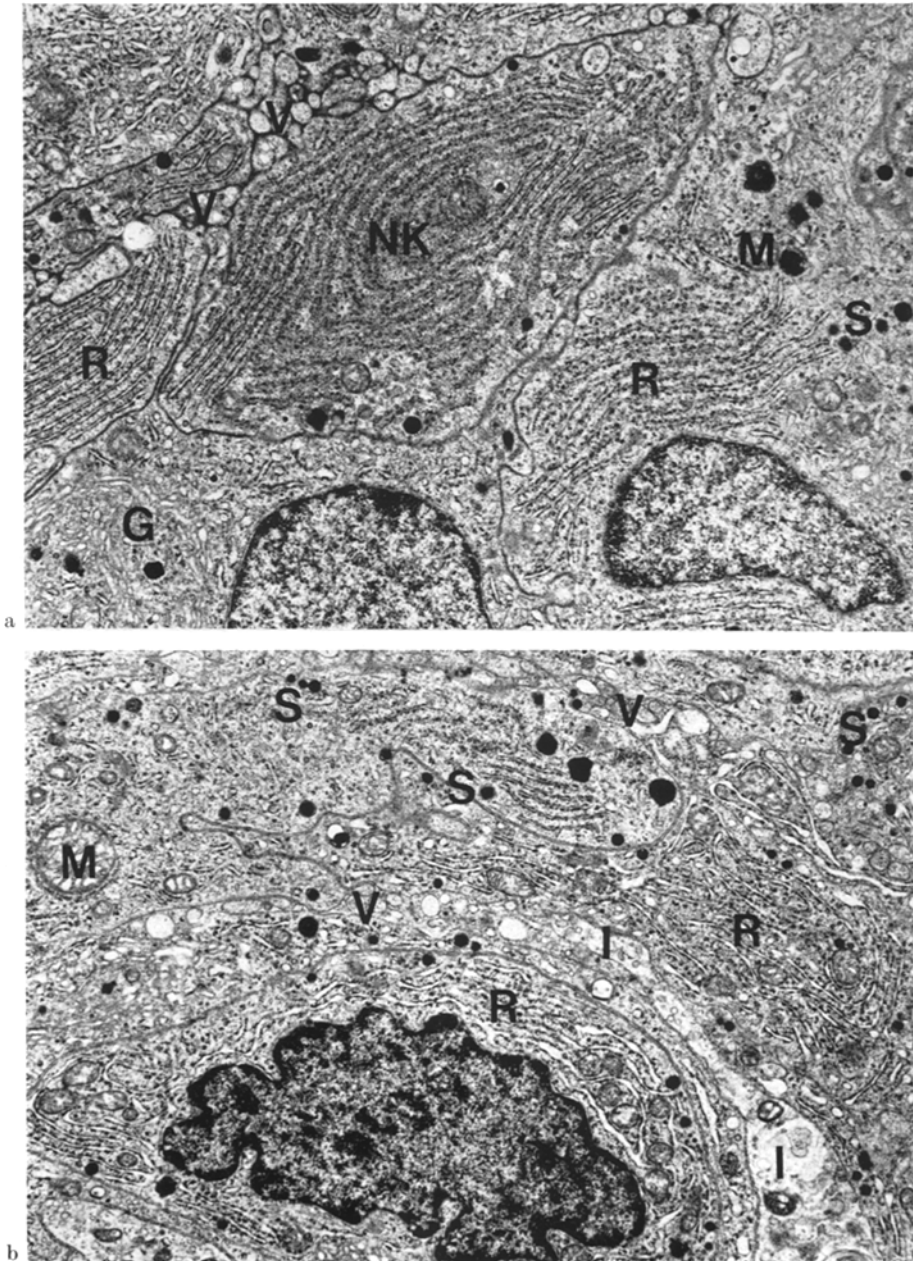


Abb. 5. (a) Endokrin aktives Prolactinzell-Adenom: ovale Zellkerne, sehr reichlich entwickeltes rauhes endoplasmatisches Reticulum (*R*) mit langen Membranen und Nebenkernformation (*NK*), großes Golgifeld (*G*), Sekretgranula (*S*), wenig Mitochondrien (*M*), reichlich Mikrovilli (*V*). Eponultradünnschnitt. Uranylacetat-Bleicitrat. 10500 \times . (b) Endokrin aktives Prolactinzell-Adenom: unregelmäßiger heterochromatinreicher Zellkern, sehr viel, zum Teil dilatiertes rauhes endoplasmatisches Reticulum (*R*), locker angeordnete Sekretgranula (*S*), teilweise sehr große Mitochondrien (*M*), Mikrovilli (*V*), erweiterter Interzellularraum (*I*). Eponultradünnschnitt. Uranylacetat-Bleicitrat. 8300 \times

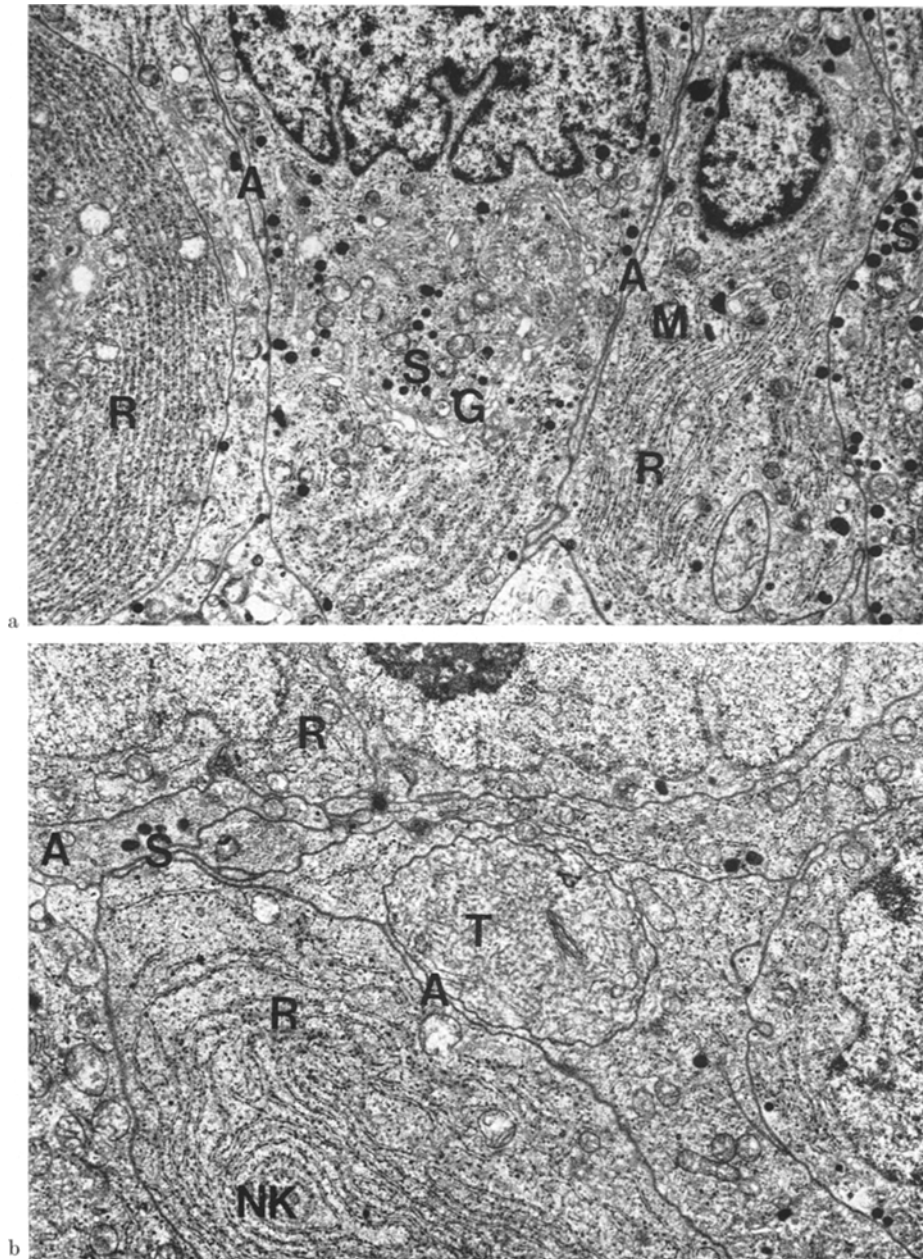


Abb. 6. (a) Endokrin aktives schwach acidophiles Prolactinzell-Adenom: zum Teil gelappte Zellkerne, sehr reichlich Ergastoplasma (*R*), großes Golgfeld (*G*), relativ viele mittelgroße Sekretgranula (*S*), wenige Mitochondrien (*M*), lange Zellausläufer (*A*). Eponultradünnschnitt. Uranylacetat-Bleicitrat. 6500 \times . (b) Prolactinzell-Adenom (ohne klinisch nachgewiesene Überfunktion): Zellkern mit großem Nucleolus, sehr viel Ergastoplasma (*R*) mit Nebenkernbildung (*NK*), wenige Sekretgranula (*S*), herdförmig reichlich Mikrotubuli (*T*), lange Zellausläufer (*A*). Eponultradünnschnitt. Uranylacetat-Bleicitrat. 8000 \times

tinzell-Adenome, die nicht mit einer Galactorrhoe einhergegangen waren, aber durchaus eine klinisch allerdings nicht nachgewiesene Hyperprolactinämie verursacht haben können.

Zur *statistischen Häufigkeit* von endokrin inaktiven Adenomen mit sekundärer Hyperprolactinämie sind uns keine Untersuchungen anderer Autoren bekannt. In unserem Material beträgt sie 3,7% aller Hypophysenadenome. Endokrin aktive Prolactinzell-Adenome mit nachweisbarer Galactorrhoe machen in unserem Kollektiv 2,8%, bei Kovacs *et al.* (1975) 8,3% (3 von 36 Tumoren) aus. Die Häufigkeit von klinisch stummen Prolactinzell-Adenomen beläuft sich in unserem Kollektiv auf 2,8%, bei Kovacs *et al.* (1975) auf 13,9% (5 von 36).

Die licht- und elektronenoptische Morphologie der *endokrin inaktiven chromophoben Adenome* mit sekundärer Hyperprolactinämie zeigt keine Unterschiede von den übrigen inaktiven chromophoben Adenomen, welche ultrastrukturell mehrfach beschrieben wurden (Schelin, 1962; Fukumitsu, 1964; Wechsler und Hossmann, 1965; Le Beau und Foncin, 1967; Zambrano *et al.*, 1968; Tomiyasu *et al.*, 1973). Die endokrine Inaktivität kann aus der nur sehr geringen Entwicklung des Ergastoplasma vermutet werden. Ausschleusungsvorgänge der sehr spärlichen Sekretgranula wurden nicht beobachtet. Statt dessen spricht das reichliche Vorkommen lysosomaler Lipid-Pigment-Komplexe für eine intracytoplasmatische Phagozytose von Sekretgranula. Ein derartiger Sekretgranulaabbau wurde tierexperimentell in den Prolactinzellen nach dem Abstillen nachgewiesen (Smith und Farquhar, 1966). Die schwache Carmoisinophilie in einem und die geringe immunhistologisch positive Reaktion in 2 dieser inaktiven Tumoren könnte darauf zurückzuführen sein, daß die undifferenzierten Stammzellen, welche diese chromophoben Adenome bilden, sich teilweise in Prolactinzellen oder diesen ähnlichen Zellen differenziert haben. Eine endokrine Aktivität dieser Zellen ist aber auf Grund des geringen Ergastoplasma Gehaltes nicht anzunehmen.

Die *Prolactinzell-Adenome* verdanken ihre Bezeichnung der histochemischen (Lamotte *et al.*, 1966; Mirouze *et al.*, 1969; Peake *et al.*, 1969; Racadot *et al.*, 1971; El Etreby und Günzel, 1973; Lewis und van Noorden, 1974; Zimmermann *et al.*, 1974; Kovacs *et al.*, 1975) und ultrastrukturellen (Peake *et al.*, 1969; Racadot *et al.*, 1971; Hachmeister *et al.*, 1972; Le Beau und Foncin, 1972; Dickmann, 1973; Guinet *et al.*, 1973; Kovacs *et al.*, 1975) Ähnlichkeit ihrer Zellen mit den Prolactinzellen der normalen Adenohypophyse. Diese sind durch histochemische Untersuchungen als orangophile bei Kresazan, carmoisinophile und erythrosinophile Zellen des Acidophilenkomplexes nicht nur im Tierexperiment, sondern auch beim Menschen identifiziert worden (Romeis, 1940; Conklin, 1966; Goluboff und Ezrin, 1969; Gropp, 1971). Die Prolactinzellen werden in der Schwangerschaft stimuliert, wobei sie an Größe zunehmen und zum Teil an Granula verarmen (sog. Schwangerschaftszellen) (Romeis, 1940; Goluboff und Ezrin, 1969; Gropp, 1971).

Die Tumorzellen der Prolactin-aktiven Adenome gleichen somit schwach granulierten Schwangerschaftszellen, so daß bereits vom lichtoptischen Aspekt eine hohe sekretorische Aktivität vermutet werden kann. In der Routine-Diagnostik sollten daher diese Tumoren je nach ihrem Granulagehalt als chromoprobe oder als schwach granuliert acidophile Adenome bezeichnet werden.

Immunhistologische Befunde an den normalen Prolactinzellen konnten mit den histochemischen Ergebnissen von Tierexperimenten und in der menschlichen Anatomie (Gropp, 1971; Pasteels, 1972) zur Deckung gebracht werden.

Unsere histochemischen und immunhistologischen Befunde an den Prolactinzell-Adenomen entsprechen größtenteils den Angaben der Literatur (Herlant *et al.*, 1965; Linquette *et al.*, 1970; Peillon *et al.*, 1970; Racadot *et al.*, 1971; Linquette *et al.*, 1972; Lewis und van Noorden, 1974; Zimmermann *et al.*, 1974; Kovacs *et al.*, 1975). Über ein lichtmikroskopisch völliges Fehlen von Granula berichten Lamotte *et al.* (1966), während Peake *et al.* (1969) eine dichte Granulierung angeben. Immunhistologisch konnten Zimmermann *et al.* (1974) in 10 von 12 und Kovacs *et al.* (1975) in 4 von 5 Tumoren Prolactin nachweisen. Im Gegensatz zu unseren Befunden, die auf eine Korrelation zwischen Granulagehalt und immunhistologischer Reaktionsfähigkeit hinweisen, erzielten Zimmermann *et al.* (1974) und Kovacs *et al.* (1975) deutlich positive immunhistologische Befunde auch in den weitgehend granulafreien Tumoren, wobei sie allerdings die Immunoperoxidase-Technik anwandten.

Nicht nur histochemische und immunhistologische Befunde rechtfertigen die Bezeichnung „Prolactinzell-Adenome“, auch die Ultrastruktur ist der normalen Prolactinzelle vergleichbar. Diese ist im normaktiven Zustand durch eine unregelmäßige Form, ein peripher angeordnetes lamelläres endoplasmatisches Reticulum, runde oder hufeisenförmige Golgifelder, pleomorphe elektronendichte membranbegrenzte diffus verteilte 200–900 m μ große Sekretgranula und zum Teil polygonale Zellkerne gekennzeichnet (Foncin, 1966; Paiz und Hennigar, 1970; von Lawzewitsch *et al.*, 1972). Während der Stillperiode und nach Oestrogenbehandlung erfolgt eine Aktivierung, die sich in einer erheblichen Vergrößerung der Golgifelder und in einer mächtigen Entwicklung des Ergastoplasma mit 5–7 Doppelmembranen in zum Teil nebenkernartiger Formation äußert (Hachmeister, 1972). Die Ultrastruktur unserer Prolactinzell-Adenome ist also wie die Lichtmikroskopie granulaarmen Prolactinzellen der nicht blastomatösen Adenohypophyse sehr ähnlich. Diese Befunde stimmen mit den Beobachtungen anderer Autoren an Prolactinzell-Adenomen überein (Peillon *et al.*, 1970; Lewis und van Noorden, 1974; Kovacs *et al.*, 1975). Eine etwas dichtere Granulierung wird von Mirouze *et al.* (1969), Peake *et al.* (1969), Racadot *et al.* (1971), Le Beau und Foncin (1972), Dickmann (1973) und Guinet *et al.* (1973) beschrieben. Der Mangel an Sekretgranula könnte Ausdruck einer im Vergleich zur aktiven orthologischen Prolactinzelle noch stärkeren Sekretgranulaausschleusung sein. Kovacs *et al.* (1975) nehmen einen Defekt in der Granulaanreicherung an. Dieser kann nach unserer Ansicht nicht vollständig sein, da dann die lysosomalen Produkte des Granulaabbaus völlig fehlen würden. Diese sind in unserem Material in Form von Lipid-Pigment-Komplexen zwar in nur geringem Maße, aber zweifellos deutlich existent.

Eine Eigentümlichkeit der Sekretgranulaausschleusung in die basalmembranfreien Interzellularspalten und nicht nur in den basalmembranhaltigen perivaskulären Raum war auch in unseren Tumoren nachweisbar. Sie wird als fehlgelagerte Exocytose („misplaced exocytosis“) bezeichnet (Horvath *et al.*, 1974; Horvath und Kovacs, 1974; Kovacs *et al.*, 1975) und wird auch in Zellen der normalen

Adenohypophyse beschrieben (Ueberberg und Hohbach, 1972; Amat und Boya, 1973). Dagegen fanden Pelletier *et al.* (1971) bei der Sekretgranulaexocytose immer Beziehungen zu den Basalmembranen. Eine auffällige strukturelle Ähnlichkeit der menschlichen Prolactinzell-Adenome besteht mit den tierexperimentell durch Oestrogen-Gaben erzeugten Hypophysenadenomen (Lundin und Schelin, 1962; Tiboldi *et al.*, 1967; Schelin und Lundin, 1971; Petrea und Gardner, 1973). Dies ist dadurch verständlich, daß auch bei diesen mammotrop wirkenden Tumoren eine Abstammung von den Prolactinzellen angenommen wird (El Etreby und Günzel, 1973). Die beim Mann nach längerer Oestrogentherapie auftretenden Prolactinzell-Hyperplasien (Hachmeister, 1972) sind deutlich granulareicher.

Auf die Existenz *klinisch stummer Prolactinzell-Adenome* haben bisher nur Kovacs *et al.* (1975) hingewiesen. Sie ergibt sich aus der histochemischen, immunhistologischen und ultrastrukturellen Identität mit den sicher endokrin activen Prolactinzell-Adenomen. Ihre fehlende klinische Symptomatik ließe sich dadurch erklären, daß sie zu einer klinisch nicht manifesten Hyperprolactinämie geführt haben oder ein endokrin unwirksames Polypeptid produzieren, welches histochemisch und immunhistologisch teilweise gleichartig reagiert wie menschliches Prolactin. Weitere Erkenntnisse darüber sind nur durch systematische Bestimmungen des Prolactin-Plasmaspiegels bei einer großen Serie von Hypophysenadenomen zu erwarten.

Die erwähnten Untersuchungsergebnisse lassen insgesamt den Schluß zu, daß die endokrin aktiven Hypophysenadenome mit primärer Hyperprolactinämie sich von den Prolactinzellen ableiten oder sich aus den Stammzellen wie diese differenzieren. Ungeklärt bleibt die Frage nach der Entstehungsursache dieser Tumoren, insbesondere ob es sich um stimulatorisch bedingte hyperplasiogene Adenome oder um echte autonome Tumoren handelt. Unterstützung findet die These der stimulatorischen Genese durch einen Fallbericht von Raymond *et al.* (1973), bei dem sich 5 Monate nach einem Schädeltrauma mit Läsionen am Hypophysenstiel und vermutlicher Wirkungsbeeinträchtigung des Prolactin-inhibiting-factors ein Prolactinzell-Adenom in der Adenohypophyse entwickelte.

Für die sorgfältige technische Mitarbeit sei Frl. B. Dotzauer, Frl. C. Drescher und Frl. E. Meinicke vielmals gedankt.

Literatur

- Adams, C. W. M., Swettenham, K. V.: The histochemical identification of two types of basophil cell in the normal human adenohypophysis. *J. Path. Bact.* **75**, 95—103 (1958)
Amat, P., Boya, J.: Ultrastructural observation on the genesis and extrusion of secretory granules in the adenohypophysis. *Acta anat. (Basel)* **86**, 44—52 (1973)
Boyar, R. M., Kapen, S., Finkelstein, J. W., Perlow, M., Sassin, J. F., Fukushima, D. K., Weitzman, E. D., Hellman, L.: Hypothalamic-pituitary function in diverse hyperprolactinemic states. *J. clin. Invest.* **53**, 1588—1598 (1974)
Brookes, L. D.: A stain for differentiating of two types of acidophil cells in the rat pituitary. *Stain. Technol.* **43**, 41—42 (1968)
Conklin, J. L.: The identification of acidophilic cells in the human pars distalis. *Anat. Rec.* **156**, 347—360 (1966)
Dickmann, G. H.: Ultrastructural studies of pituitary tumors. *Proc. Sympos. 5. Internat. Congr. Neurol. Surg. S.* 77—85 Toledo 1973
El Etreby, M. F., Günzel, P.: Prolactinzell-Tumoren im Tierexperiment und beim Menschen. *Arzneimittel-Forsch.* **23**, 1768—1790 (1973)

- Foncin, J.-F.: Études sur l'hypophyse humaine au microscope électronique. *Path. Biol. (Paris)* **14**, 893—902 (1966)
- Fukumitsu, T.: Electron microscopic study of human pituitary adenomas. *Arch. Jap. Chir.* **33**, 329—349 (1964)
- Goluboff, L. G., Ezrin, L.: Effect of pregnancy on the somatotroph and the prolactin cell of the human adenohypophysis. *J. clin. Endocr.* **29**, 1533—1538 (1969)
- Gorins, A.: Prolactine: mesure radioimmunologique au cours de syndromes aménorrhée-galactorrhée et de diverses endocrinopathies bénignes. *Ann. Endocr. (Paris)* **34**, 603 (1973)
- Gropp, C.: Färberische und immunhistologische Differenzierung acidophiler Zellen des Hypophysenvorderlappens. *Endokrinologie* **58**, 331—354 (1971)
- Guinet, P., Girod, C., Pousset, G., Trouillas, J., L'Hermite, M.: Un cas d'adénome à cellules à prolactine: dosage de prolactine, étude au microscope électronique, résultats post-opératoires. *Ann. Endocr. (Paris)* **34**, 407—417 (1973)
- Hachmeister, U.: Hyperplasie von Prolactinzellen nach Oestrogentherapie beim Prostatacarcinom. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **56**, 535—539 (1972)
- Hachmeister, U.: Hypothalamo-pituitary pathology in hyperprolactinemia. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* **193**, 67 (1975)
- Hachmeister, U., Fahlbusch, R., von Werder, K.: Ultrastructural identity of pituitary adenomas cells in Forbes-Albright-Syndrome and of adenohypophyseal pregnancy cells. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* **159**, 42 (1972)
- Herlant, M.: Étude critique de deux techniques nouvelles destinées à mettre en évidence les différentes catégories cellulaires présentes dans la glande pituitaire. *Bull. Micr. appl.* **10**, 37—44 (1960)
- Herlant, M., Laine, E., Fossati, P., Linquette, M.: Syndrome aménorrhée-galactorrhée par adénome hypophysaire à cellules à prolactine. *Ann. Endocr. (Paris)* **26**, 65—71 (1965)
- Horvath, E., Kovacs, K.: Misplaced exocytosis: distinct ultrastructural feature in some pituitary adenomas. *Arch. Path.* **97**, 221—224 (1974)
- Horvath, E., Kovacs, K., Ross, R. C.: Misplaced exocytosis: a distinct ultrastructural feature of some chromophobe adenomas of the human pituitary gland. *Lab. Invest.* **30**, 377 (1974)
- Kovacs, K., Horvath, E., Corenblum, B., Sirek, A. M. T., Penz, G., Ezrin, C.: Pituitary chromophobe adenomas consisting of prolactin cells. A histologic, immunocytological and electron microscopic study. *Virchows Arch. Abt. A* **366**, 113—123 (1975)
- Lamotte, M., Houdart, R., Pasteels, J., Perault, M.-A., Couche, R., Segrestaa, J.-M.: Adénome hypophysaire prolactinique. *Presse med.* **74**, 1025—1030 (1966)
- Lawzewitsch, I. von, Dickmann, G. H., Amezuza, L., Pardal, C.: Cytological and ultrastructural characterization of the human pituitary. *Acta anat. (Basel)* **81**, 286—316 (1972)
- Le Beau, J., Foncin, J. F.: A propos de tumeurs hypophysaires dites chromophobes. *Soc. Med. Hopit. Paris* **118**, 499—501 (1967)
- Le Beau, J., Foncin, J. F.: Ultrastructural study of two pituitary adenomas featuring prolactin-producing cells. *Ann. Endocr. (Paris)* **33**, 353—356 (1972)
- Lewis, P. D., Noorden, S. van: "Nonfunctioning" pituitary tumors. *Arch. Path.* **97**, 178—182 (1974)
- Linquette, M., Fossati, P., Lecompte, J.: Adénomes hypophysaires et gravido-puerpéraleite. *Rev. franç. Endocr. clin.* **11**, 223—232 (1970)
- Linquette, M., Fossati, P., Lefebvre, J., Derrien, G., Buvat, J., Laine, E.: Adénomes hypophysaires à cellules lactotropes et adénomes avec galactorrhée. *Rev. Franc. Endocr. Clin.* **13**, 11—30 (1972)
- Lundin, P. M., Schelin, U.: Light and electron microscopical studies on the pituitary tumors in stilboltreated rats. *Acta path. microbiol. scand.* **54**, 66—74 (1962)
- Mirouze, J., Jaffiol, C., Mary, P., Baldet, P., Mounier, L.: Deux syndromes originaux „Amenorrhée-Galactorrhée“ par tumeur hypophysaire. Discussion anatomique clinique. Étude ultrastructurale de l'un d'eux. *Ann. Endocr. (Paris)* **30**, 810—821 (1969)
- Paiz, C., Hennigar, G. R.: Electron microscopy and histochemical correlation of human anterior pituitary cells. *Amer. J. Path.* **59**, 43—74 (1970)

- Pasteels, J. L.: Morphology of prolactin secretion. Ciba Foundation Sympos. Lactogenic Hormones 1971. S. 241—255. Hrsg. von G. Wolstenholme, J. Knight. London: Livingstone 1972
- Peake, G. T., MacKeel, D. W., Jarett, L., Daughaday, W. H.: Ultrastructural, histologic and hormonal characterization of a prolactin-rich human pituitary tumor. *J. clin. Endocr.* **29**, 1383—1393 (1969)
- Peillon, F., Vila-Porcile, L., Olivier, L., Racadot, J.: L'action des oestrogènes sur les adénomes hypophysaires chez l'homme. Documents histopathologiques en microscopie optique et électronique et apports de l'expérimentation. *Ann. Endocr. (Paris)* **31**, 259—270 (1970)
- Pelletier, G., Peillon, P., Vila-Porcile, E.: An ultrastructural study of sites of granule extrusion in the anterior pituitary of the rat. *Z. Zellforsch.* **115**, 501—507 (1971)
- Petrea, I., Gardner, W. U.: Fine structure of pituitary tumors and transplants in suice: effects on the prostate. *Int. J. Cancer* **11**, 40—57 (1973)
- Racadot, J., Vila-Porcile, E., Peillon, F., Olivier, L.: Adénomes hypophysaires à cellules à prolactine: étude structurale et ultrastructurale, corrélations anatomo-cliniques. *Ann. Endocr. (Paris)* **32**, 298—305 (1971)
- Romeis, B.: Hypophyse. In: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen. Band VI: Blutgefäß- und Lymphgefäßapparat. Innersekretorische Drüsen. Teil 3, S. 1—625. Hrsg. von W. V. Möllendorf. Berlin: Springer 1940
- Saeger, W.: Licht- und elektronenoptische Untersuchungen zur Klassifikation von Hypophysenadenomen. *Z. Krebsforsch.* 1975 (im Druck)
- Saeger, W., Caselitz, J.: Zur Ultrastruktur der ACTH-Zellen in der Rattenhypophyse nach Gabe von Adrenostatika und Methylprednisolon. *Virchows Arch. Abt. A* **364**, 199—241 (1974)
- Schelin, U.: Chromophobe and acidophil adenomas of the human pituitary gland. *Acta path. microbiol. scand. Suppl.* **158** (1962)
- Schelin, U., Lundin, P. M.: An electron microscopic study of normal and neoplastic acidophil cells in the rat pituitary. *Acta endocr. (Kbh.)* **67**, 29—39 (1971)
- Smith, R. E., Farquhar, M. G.: Lysosome function in the regulation of the secretory process in cells of the anterior pituitary gland. *J. Cell Biol.* **31**, 319—347 (1966)
- Tiboldi, T., Viragly, S., Kovacs, K., Hodi, M., Julesz, M.: Electron microscopic studies of oestrogen induced adenomata developing in intrasellar and transplanted rat anterior pituitary. *J. Microscopie* **6**, 677—689 (1967)
- Tolis, G., Somma, M., Campenhout, J. van, Friesen, H.: Prolactin secretion in sixty-five patients with galactorrhea. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* **118**, 91—101 (1974)
- Tomiyasu, U., Hirano, A., Zimmerman, H. M.: Fine structure of human pituitary adenoma. *Arch. Path.* **95**, 287—292 (1973)
- Ueberberg, H., Hohbach, C.: Zur Frage der Exocytose im Vorderlappen der Hypophyse. *Z. Zellforsch.* **132**, 287—296 (1972)
- Wechsler, W., Hossmann, K. A.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen chromophober Hypophysenadenome beim Menschen. *Zbl. Neurochir.* **26**, 106—122 (1965)
- Weidner, W.: Immunhistologische Untersuchungen zur Lokalisation von STH und LTH im Hypophysenvorderlappen verschiedener Spezies. *Beitr. Path.* **145**, 168—203 (1972)
- Zambrano, D., Amezua, L., Dickmann, G., Franke, E.: Ultrastructure of human pituitary adenomata. *Acta neurochir.* **18**, 78—94 (1968)
- Zimmermann, E. A., Defendini, R., Frantz, A. G.: Prolactin and growth hormone in patients with pituitary adenomas; a correlative study of hormone in tumor and plasma by immunoperoxidase technic and radioimmunoassay. *J. clin. Endocr.* **38**, 579—585 (1974)

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