

Die Morphologie der paraadenomatösen Adenohypophyse

Ein Beitrag zur Pathogenese der Hypophysenadenome *

W. Saeger

Pathologisches Institut der Universität Hamburg, Martinistr. 52, D-2000 Hamburg 20,
Bundesrepublik Deutschland

Morphology of the Paraadenomatous Adenohypophysis

A Contribution to the Pathogenesis of Pituitary Adenomas

Summary. 98 biopsies of the paraadenomatous adenohypophysis in acromegaly, galactorrhea combined acromegaly, isolated galactorrhea, hypothalamic-hypophysial Cushing's disease, Nelson's syndrome, and in nonfunctional adenomas were studied by light microscopic methods in order to find evidence for a possible hyperplasiogenic origin of the different types of adenomas. It was hoped that the numerical relations and structures of hypophysial cells might provide significant information. Nodular ACTH cell-hyperplasia was found frequently apart from ACTH cell-tumors in Cushing's disease and Nelson's syndrome and on this basis we suggest that the adenomas in both diseases arise from hyperplasia. During their further development these adenomas seem to become autonomous, since the number of paraadenomatous ACTH cells decreased in bigger tumors.

Some of the cases with isolated galactorrhea showed hyperplasia of acidophil and chromophobe cells in the paraadenomatous adenohypophysis. It can thus be assumed that prolactin cell-tumors also develop from prolactin cell-hyperplasia.

Both the adenomas and the nonfunctional tumors in acromegaly seem to grow autonomously from the beginning, since paraadenomatous hyperplasia is seldom seen.

Key words: Morphologie der paraadenomatösen Adenohypophyse.

Zusammenfassung. 98 Biopsien der paraadenomatösen Adenohypophyse bei Akromegalie, Akromegalie-Galactorrhoe, isolierter Galactorrhoe, „zentralem“ Cushing-Syndrom, Nelson-Syndrom und endokrin inaktiven Hypophysenadenomen wurden histologisch untersucht, um aus den Zellrelationen

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

und -strukturen Hinweise auf eine mögliche hyperplasiogene Entstehung der verschiedenen Adenomtypen zu gewinnen.

Neben ACTH-Zelltumoren beim Cushing- und Nelson-Syndrom fanden sich häufig noduläre ACTH-Zellhyperplasien, die vermuten lassen, daß die Adenome bei diesen Krankheitsbildern hyperplasiogener Natur sind. In der weiteren Entwicklung scheinen diese Adenome autonom zu werden, da bei größeren Tumoren die Zahl der paraadenomatösen ACTH-Zellen reduziert ist.

Ein Teil der Fälle mit isolierter Galactorrhoe zeigte Hyperplasien acidophilier und großer chromophober Zellen in der paraadenomatösen Adenohypophyse, so daß angenommen werden kann, daß die Prolactin-Zelltumoren ebenfalls auf dem Boden von Prolactin-Zellhyperplasien sich entwickelt haben.

Die Adenome bei Akromegalie und die inaktiven Tumoren scheinen primär autonom zu wachsen, da bei ihnen paraadenomatöse Hyperplasien weitgehend fehlen.

Einleitung

Überlegungen zur Ätiologie der Hypophysenadenome haben zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt.

Bei mehreren hypophysären Krankheitsbildern (sog. zentraler Morbus Cushing, Galactorrhoe durch Hyperprolaktinämie und TSH-Zelladenom nach langjähriger Hypothyreose) wird eine übergeordnete hypothalamische Störung vermutet, die zu einer Stimulation und Proliferation des betroffenen hypophysären Zelltyps führt und im späteren Verlauf der Erkrankung ein hyperplasiogenes Adenom nach sich zieht. Dieser Kausalkette ist aber auch in neuerer Zeit noch widersprochen worden, indem für den zentralen Morbus Cushing eine ausschließlich hypophysäre Ursache mit Entwicklung eines proliferativ autonomen Adenoms angenommen wurde (Lagerquist et al., 1974).

Für die Tumoren bei Akromegalie steht in gleicher Weise die These einer proliferativ autonomen Geschwulstentwicklung der Auffassung einer primär hypothalamischen Regulationsstörung gegenüber (Althoff et al., 1973).

Die endokrin inaktiven Adenome stellen nach Ansicht einiger Autoren (Müller und Tzonos, 1967; El Etreby und Günzel, 1973) ebenfalls hyperplasiogene, nicht autonome Tumoren dar, die ein endokrin aktives Stadium durchlaufen haben oder deren sekretorische Aktivität bislang unerkannt blieb.

Eine Abklärung dieser widersprüchlichen Hypothesen ist bislang durch Hormonuntersuchungen einschließlich Stimulations- und Suppressionsteste und in-vitro-Studien nicht zweifelsfrei gelungen. Die operativen Ergebnisse zeigen, daß eine selektive Adenomentfernung unter Erhaltung tumorfreien Vorderlappengewebes bei Fällen mit Akromegalie und inaktiven Geschwülsten, nicht aber bei Patienten mit Cushing-Syndrom nur mit einer geringen Rezidivquote belastet ist (Lüdecke et al., 1976). Daraus läßt sich folgern, daß diese Tumorarten autonome Geschwülste darstellen, weil anderenfalls bei fortbestehender Regulationsstörung sich häufig in der restlichen Adenohypophyse erneut Adenome entwickeln würden.

Die Morphologie kann zur Lösung dieses Problems durch Untersuchung des paraadenomatösen Vorderlappengewebes beitragen, da bei einer primär hypothalamischen Regulationsstörung neben dem Adenom Hyperplasien desselben Zelltyps zu erwarten sind, während bei autonomer hypophysärer Geschwulstbildung die Zellen des entsprechenden Typs auf Grund eines negativen Rückkopplungsmechanismus supprimiert und daher auch zahlenmäßig reduziert sein müßten.

Wir haben daher eine relativ große Zahl von Biopsien aus der paraadenomatösen Adenohypophyse bei verschiedenen endokrinen Krankheiten histologisch untersucht und versucht, aus den Zellrelationen, den Zellstrukturen und eventuellen Hyperplasien Rückschlüsse auf den endokrinen Funktionsstatus zu ziehen und dadurch auch Hinweise für die Pathogenese der Hypophysentumoren zu gewinnen.

Material und Methodik

Wir untersuchten 299 Hypophysentumoren, von denen 293 operativ¹ und 6 durch Obduktionen entnommen wurden. Zusätzlich bezogen wir das operativ gewonnene Gewebe¹ von 11 Fällen mit zentralem Cushing-Syndrom mit in die Untersuchungsserie ein.

Das Gewebsmaterial wurde für die Lichtmikroskopie in neutralem Formalin oder Hellyscher Lösung fixiert, gewässert, dehydriert und über Methylbenzoat in Paraffin eingebettet. Die Paraffinschnitte wurden mit Haematoxylin-Eosin, Perjodat-Leukofuchsin-Haemalaun und der Perameisenäsäure-Alcianblau-PAS-Orange G-Methode nach Adams und Swettenham (1958) gefärbt.

Zur Identifizierung des Granulagehaltes, der für die genaue Klassifikation der Tumoren besonders wichtig ist, benutzten wir Semidünnschnitte. Diese wurden von dem für die Elektronenmikroskopie in Epon eingebetteten Gewebsmaterial angefertigt und mit Toluidinblau gefärbt.

Paraadenomatöses Vorderlappengewebe konnte bei 139 Fällen (45% des Gesamtkollektivs) untersucht werden. Zum Teil war es vom Operateur für besondere Fragestellungen gezielt entnommen worden; überwiegend handelte es sich aber um Gewebe aus der unmittelbaren Umgebung des Tumors bei selektiver Adenomextirpation.

Von den 139 Fällen war bei 98 Proben genügend Vorderlappengewebe enthalten, das für eine sichere Beurteilung ausreichte. 37 Proben waren zur semiquantitativen Identifizierung der cellulären Bestandteile zu klein. Bei 4 Proben handelte es sich um kleine Einschlüsse von Adenohypophysengewebe in Randpartien des Tumors.

Ergebnisse

Die Adenome wurden nach eigenen Einteilungsmerkmalen klassifiziert (Saeger, 1975a; Saeger et al., 1976). Wir unterschieden acidophile, mucoidzellige, chromophobe und onkocytäre Adenome. Die acidophilen Tumoren wurden in STH-Zell-, Prolactin-Zell- und undifferenzierte acidophile Adenome und die mucoidzelligen Geschwülste in ACTH-Zell- und undifferenzierte mucoidzellige Adenome untergliedert.

Eine Gegenüberstellung der endokrinologischen Diagnosen und der Adenomtypen gibt die Tabelle 1 wieder.

In der normalen Adenohypophyse des Erwachsenen machen die acidophilen generell etwa 53%, die mucoiden etwa 32% und die chromophoben Zellen

¹ Wir danken Herrn Prof. Dr. R. Kautzky (Direktor der Neurochirurgischen Abteilung der Universität Hamburg) für die Überlassung des Gewebsmaterials und die klinischen Angaben

ungefähr 15% aus (Ezrin und Murray, 1963). Die Verteilung der einzelnen Zelltypen ist nicht gleichmäßig diffus, sondern herdförmig gehäuft. Die acidophilen Zellen sind in den lateralen Partien konzentriert, die mucoiden Zellen sind in den mittleren vorderen, zentralen und mittleren hinteren Anteilen gehäuft (Pearse, 1956; Golden, 1959). Das interstitielle Bindegewebe ist nur in den Eintrittsstellen der Hypophysenarterien etwas ausgeprägter vorhanden.

Abweichend von der Normalstruktur der Adenohypophyse zeigt der paraadrenomatoze Vorderlappen häufig eine Verschmälerung der alveolären Parenchymzellnesteder bishin zu einer trabekulären Umgestaltung der Grundstruktur. Diese Veränderungen lassen sich als Folgen der Druckeinwirkung durch den Tumor interpretieren. Die Basalmembranen erscheinen unverändert. Die Gefäße sind häufig dilatiert, zeigen aber regelrechte Wandstrukturen. Das Interstitium enthält häufig vermehrt Kollagenfasern, ohne daß reichlich Fibroblasten oder Fibrocyten nachweisbar sind (Abb. 1 a).

Im folgenden werden die Befunde des paraadrenomatozen Vorderlappengewebes getrennt nach den klinischen Diagnosen abgehandelt.

Als *diffuse Hyperplasien* bezeichnen wir gleichmäßige Vermehrungen eines oder mehrerer adenohypophysärer Zelltypen, bei der die übrigen Zellen nicht reduziert sind und die alveolare Grundstruktur des Parenchyms erhalten bleibt. Es resultiert eine Vergrößerung des Gesamtorgans, wie sie z.B. physiologisch in der Schwangerschaft auftritt.

Eine *noduläre Hyperplasie* besteht in einer herdförmigen Vermehrung eines Zelltyps, der dann in alveolären Nestern angeordnet ist, einen Herd bildet, welcher keine anderen Zelltypen enthält, und die Grundstruktur des Vorderlappens nicht beeinträchtigt. Die Hypophyse kann dabei, muß aber nicht insgesamt vergrößert sein.

Ein *Mikroadenom* läßt sich durch die umschriebene knotige Proliferation eines Zelltyps definieren, die zu einer lokalen Aufhebung der alveolären Grundstruktur führt. Das umliegende Vorderlappengewebe zeigt dabei meistens Kompressionserscheinungen.

Eine gleichmäßige diffuse Hyperplasie läßt sich nur an der vollständigen Hypophyse, nicht aber an Teilstücken, deren genauer Entnahmestandort nicht sicher angegeben werden kann, diagnostizieren, weil die Verteilung der einzelnen Zelltypen im Vorderlappen ungleichmäßig ist (Pearse, 1956; Golden, 1959; Conklin, 1966, 1968), so daß in kleinen Teilstücken, wo bestimmte Zelltypen normalerweise schon gehäuft vorkommen, diffuse Hyperplasien vorgetäuscht werden können. Wir sprechen daher bei kleinen Biopsien in solchen Fällen nur von einer – bezogen auf die ganze Hypophyse – relativen Vermehrung eines Zelltyps, ohne daß wir derartigen Zellverteilungsmustern eine pathologische Bedeutung zumessen können.

1. Akromegalie

Von den 76 Fällen mit *undifferenzierten acidophilen Adenomen* bei Akromegalie war in 26 Gewebsproben beurteilungsfähiges Vorderlappengewebe nachweisbar (Tabelle 1). 15 Biopsien zeigten eine deutliche Kompressionsbedingte Atrophie,

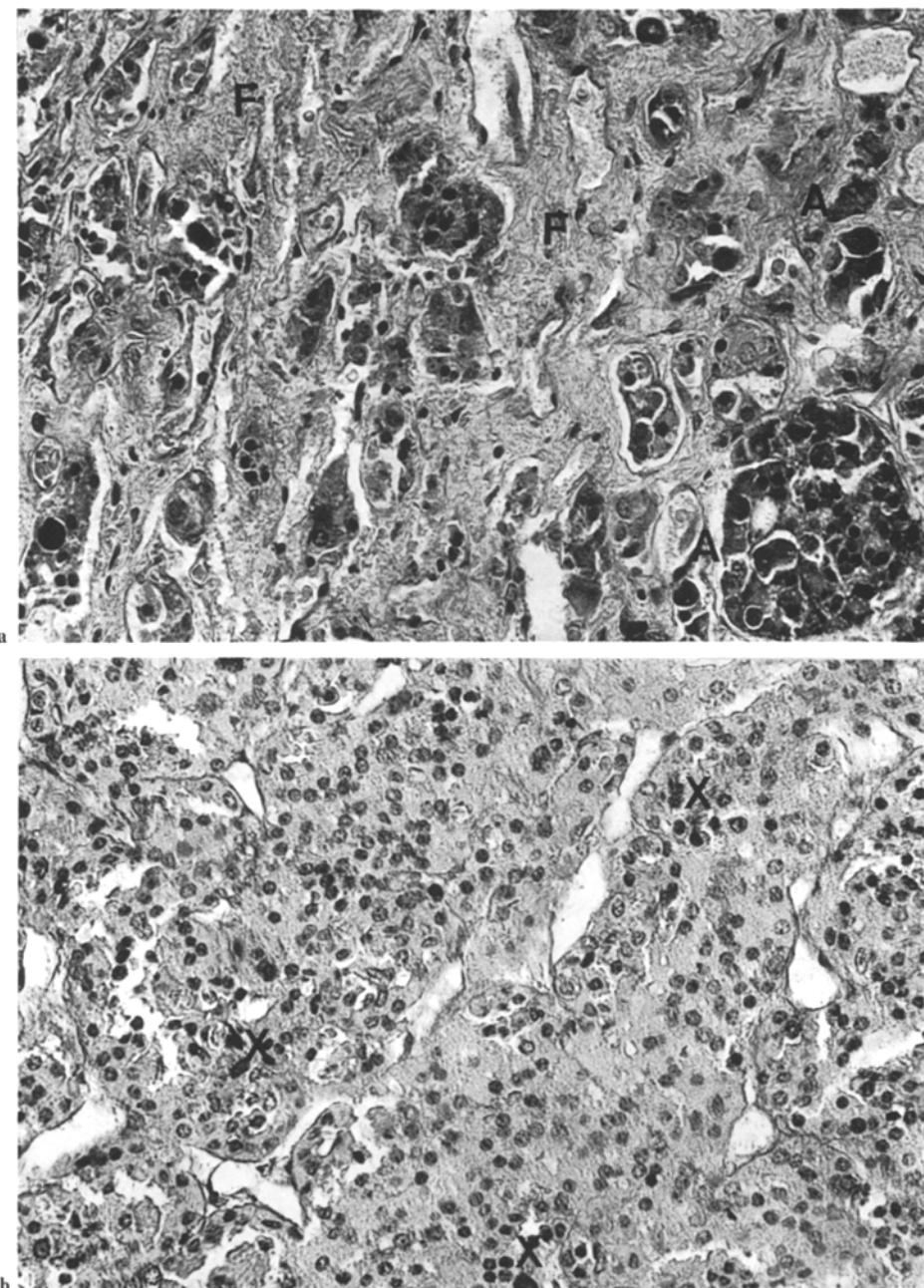


Abb. 1. a Parablastomatöse Adenohypophyse bei einem undifferenzierten acidophilen Adenom mit Akromegalie: Atrophie in Form herdförmiger trabekulärer Umgestaltung der alveolären Zellnestter, deutliche interstitielle Fibrose (F). Relativ vermehrte mucoide Zellen (dunkel), stellenweise alveolär gehäufte ACTH-Zellen (A). Paraffinschnitt. Perjodat-Leukofuchsin, Haemalaun. $\times 310$. b Parablastomatöse Adenohypophyse bei einem chromophoben Adenom mit Hyperprolaktinämie: Hyperplasie acidophiler Zellen, wenige mucoide Zellen (X). Paraffinschnitt. Perameisensäure-Alcianblau-PAS-Orange G. $\times 320$

Tabelle 1. Klassifikation und Klinik der untersuchten Hypophysenadenome

Klinische Symptomatik	Adenomtyp							Gesamt
	un-differen-zierte aci-dophile Adenome	hoch-differen-zierte STH-Zell-adenome	hoch-differen-zierte Prolactin-Zellade-nome	un-differen-zierte mucoid-zellige Adenome	hoch-differen-zierte ACTH-Zell-adenome	chromo-phobe Adenome	onko-cytäre Adenome	
	n	n	n	n	n	n	n	
Akromegalie	76 (26)	42 (15)	– (–)	– (–)	– (–)	3 (1)	2 (1)	123 (43)
Akromegalie-Galactorrhoe	3 (3)	– (–)	– (–)	– (–)	– (1)	1 (1)	– (–)	4 (4)
Isolierte Galactorrhoe	– (–)	– (–)	1 (1)	– (–)	– (–)	8 (6)	– (–)	9 (7)
„Zentraler“ Cushing	– (–)	– (–)	– (–)	2 (2)	13 (10)	– (–)	– (–)	15 (12)
Nelson-Syndrom	– (–)	– (–)	– (–)	4 (2)	4 (4)	– (–)	– (–)	8 (6)
TSH-Vermehrung	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	2 (–)	– (–)	2 (–)
Endokrin inaktive Adenome	5 (2)	– (–)	– (–)	– (–)	– (–)	111 (19)	22 (5)	138 (26)
Gesamt	84 (31)	42 (15)	1 (1)	6 (4)	17 (14)	125 (27)	24 (6)	299 (98)

() Die Zahlen in Klammern geben die Zahl der untersuchten Biopsien erhaltenen Adenohypophysengewebes an

Tabelle 2. Morphologie der paraadenomatösen Adenohypophyse bei Akromegalie

Adenomtyp	Anzahl	Vermehrung			Noduläre Hyperplasie			Normal
		acid.	mucoid.	chrom.	acid.	mucoid.	chrom.	
Undifferenziertes acidophiles Adenom	26	4	11	2	–	1	–	8
Hochdifferenziertes STH-Zelladenom	15	2	5	2	1	–	–	5
Chromophobes Adenom	1	–	–	–	–	–	–	1
Onkocytäres Adenom	1	1	–	–	–	–	–	–
Gesamt	43	7	16	4	1	1	–	14

7 davon zusätzlich eine interstitielle Fibrose. Bei 4 Fällen überwogen die acidophilen Zellen, die größtenteils voll granuliert waren und unauffällig erschienen. 11 Hypophysenteilstücke enthielten mehr mucoide als acidophile Zellen, wobei der führende Zelltyp die ACTH-Zelle war, aber auch TSH- und gonadotrope Zellen zu differenzieren waren. 2 Proben zeigten ein Überwiegen der chromophoben Zellen, die größtenteils als kleine Stammzellen vorlagen und eine Regeneration vermuten ließen. In einem Fall waren ACTH-Zellhyperplasien nachweisbar,

die zum Teil nodulär angeordnet waren und aus unterschiedlich dicht granulierten Zellen bestanden. Hyperplasien acidophiler Zellen waren nicht vorhanden. 8 Biopsien enthielten Vorderlappengewebe mit normalem Zellverteilungsmuster (Tabelle 2).

Die 42 Fälle mit *hochdifferenzierten STH-Zelladenomen* ermöglichten bei 15 Fällen eine Untersuchung des paraadenomatösen Vorderlappens (Tabelle 1). Dieser war in 8 Fällen atrophisch, wobei in 3 Hypophysen auch eine deutliche interstitielle Fibrose zu erkennen war. In 2 Proben fanden sich vermehrt acidophile, in 5 Gewebsstücken mehr mucoide Zelltypen, ohne daß noduläre Hyperplasien vorlagen. In 2 Fällen waren voll granulierte acidophile Zellen vermehrt und zum Teil nodulär angeordnet. In einem dieser beiden lagen die Hyperplasien aber so dicht am Tumor, daß sie nicht zweifelsfrei von einem Adenomausläufer zu differenzieren waren. 4 Hypophysenbiopsien zeigten regelrechte Gewebsstrukturen ohne Relationsverschiebungen (Tabelle 2).

Bei einem Fall von *chromophobem Adenom* war die erhaltene Adenohypophyse unauffällig strukturiert. Neben einem *onkocytären Adenom* war im Vorderlappen ein Überwiegen gehörig strukturierter acidophiler Zellen festzustellen.

2. Mit Galactorrhoe kombinierte Akromegalie

Die 3 Fälle von kombiniertem Akromegalie-Galactorrhoe-Syndrom mit *undifferenzierten acidophilen Adenomen* (Tabelle 1) zeigten im paraadenomatösen Vorderlappen normale Zell- und Gewebsstrukturen. Eine relative Vermehrung bestimmter Zelltypen war nicht erkennbar.

Der 1 Fall eines *chromophoben Adenoms* (Tabelle 1) mit derartiger klinischer Symptomatik ließ in der Vorderlappenbiopsie nodulär angeordnete und auch diffus vermehrte ACTH-Zellen neben einer Reduktion der acidophilen Zellen erkennen. Die TSH- und gonadotropen Zellen waren unverändert.

3. Isolierte Galactorrhoe

Von dem Fall eines *hochdifferenzierten acidophilen Prolactin-Zelladenoms* mit isolierter Galactorrhoe war nur wenig paraadenomatöses Hypophysengewebe im Operationsmaterial enthalten. Es zeigte eine deutliche Atrophie und Fibrose, aber ein regelrechtes Zellverteilungsmuster und unauffällige Zellstrukturen.

Bei 6 *chromophoben Adenomen* (Tabelle 1) war ausreichend angrenzendes Hypophysengewebe vorhanden. In einem Fall fand sich ein deutliches Überwiegen der acidophilen Zellen bei Reduktion der mucoiden Zellen. Eine Probe ließ vorwiegend chromophobe Zellen unterschiedlicher Größe mit zum Teil langen Ausläufern und verminderte acidophile und mucoide Zellen erkennen. In 3 Proben war eine sehr auffällige diffuse wie auch deutliche noduläre Hyperplasie acidophiler Zellen nachweisbar (Abb. 1b), deren Struktur und Granulierung uneinheitlich war. Granulaarme Zellen waren unter ihnen reichlich. Die mucoiden Zellen waren erheblich reduziert. Unter ihnen herrschten die ACTH-Zellen

Tabelle 3. Morphologie der paraadenomatösen bzw. tumorfreien Adenohypophyse bei „zentralem“ Cushing-Syndrom

Typ	Anzahl	Vermehrung	Vermehrung	noduläre	Crooke-	Normal
		acidophiler Zellen	der ACTH-Zellen	ACTH-Zell-hyperplasien	Zellen	
Undifferenziertes mucoidzelliges Adenom	2	1	—	—	2	—
Hochdifferenziertes ACTH-Zelladenom	10	—	10	7	10	—
Kein Adenom	11	—	9	8	9	—
Gesamt	23	1	19	15	21	—

Die Zahlen lassen sich zum Teil zu mehr als der Gesamtzahl addieren, da zum Teil mehrere Befunde gleichzeitig zu erheben waren

vor. In einem Fall war die paraadenomatöse Hypophyse bezüglich der Zellrelationen und -strukturen unauffällig strukturiert.

4. „Zentrales“ Cushing-Syndrom mit Hypophysenadenom

Bei einem der beiden Fälle mit *undifferenzierten mucoidzelligen Adenomen* ließ der tumorfreie Vorderlappen ein Überwiegen der acidophilen Zellen erkennen. In dem anderen Fall waren die Zellrelationen ausgeglichen. Die ACTH-Zellen waren zahlenmäßig reduziert und ausnahmslos zu Crooke-Zellen transformiert. Die gonadotropen und die TSH-Zellen erschienen unauffällig.

Unser Kollektiv enthielt 13 *hochdifferenzierte ACTH-Zelladenome* mit Cushing-Syndrom (Tabelle 1 und 3) (Abb. 2a). Von 10 Biopsien paraadenomatösen Vorderlappengewebes zeigte sich bei 2 Fällen ein mäßiges bis deutliches Überwiegen der acidophilen Zellen. Die ACTH-Zellen waren in beiden Proben herdförmig vermehrt und zu kleinen Komplexen angeordnet. Sie waren unterschiedlich granuliert. Darüber hinaus fanden sich in einer Probe zahlreiche, in der anderen Probe etwas weniger Crooke-Zellen (Abb. 2b). Ein Fall zeigte neben dem ACTH-Zelladenom eine regelrechte Zellrelation, aber eine herdförmige Vermehrung unterschiedlich granulierter ACTH-Zellen sowie zahlreiche Crooke-Zellen. In 7 Fällen waren so reichlich ACTH-Zellen vorhanden, daß echte diffuse ACTH-Zellhyperplasien vorzuliegen schienen. Bei diesen waren darüber hinaus multiple noduläre Hyperplasien der corticotropen Zellen nachweisbar (Abb. 3a), die zum Teil fließende Übergänge in ACTH-Zelladenome erkennen ließen (Abb. 3b). Crooke-Zellen fanden sich in allen Fällen. Sie lagen meistens locker verteilt außerhalb der nodulären Hyperplasien und waren in 6 Gewebsproben sehr zahlreich. Sie zeigten eine typische paranukleäre Restgranulierung neben Lipidvacuolen und eine breite ringförmige Hyalinisierung in den intermediären Abschnitten des verbreiterten Cytoplasmas (Abb. 2b).

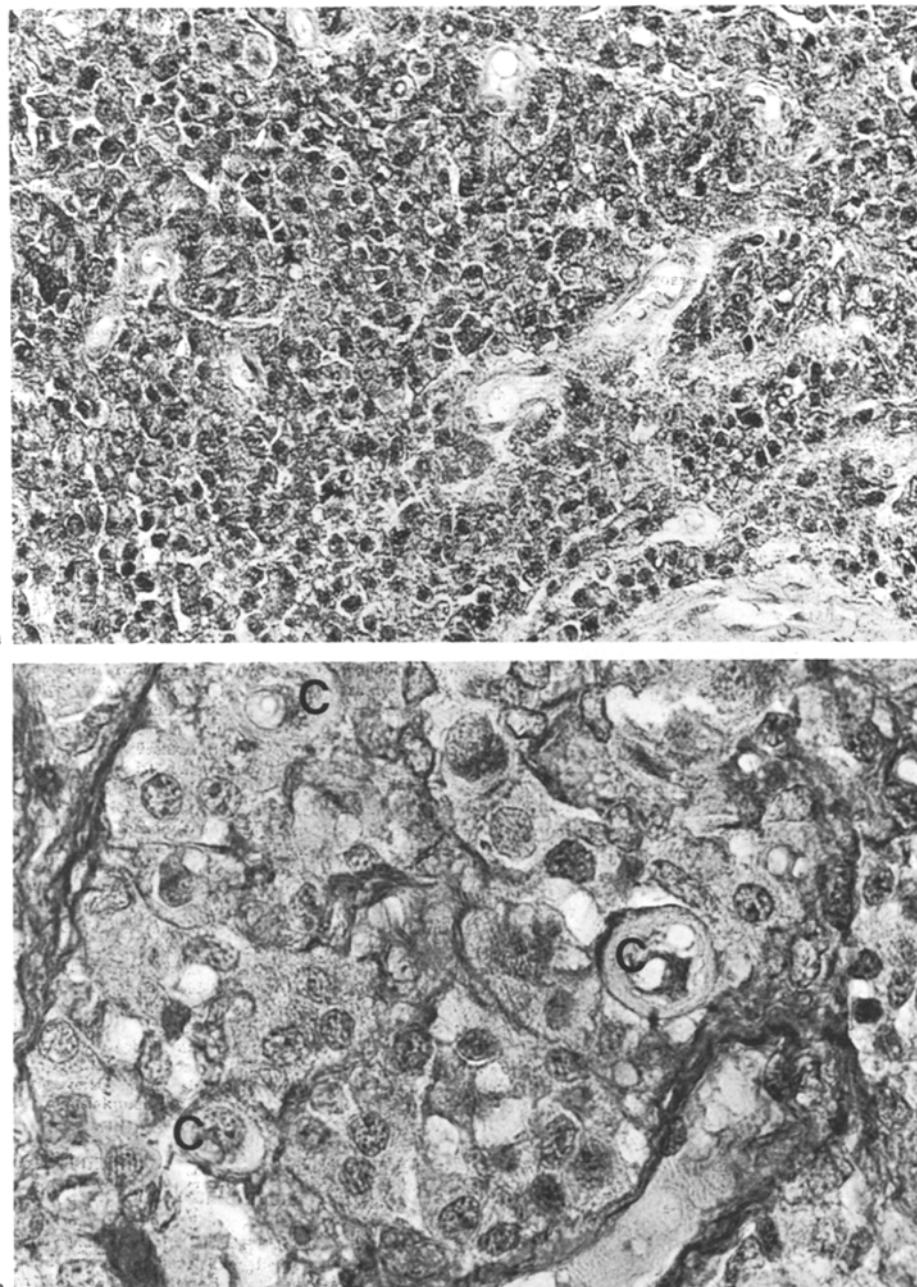


Abb. 2. **a** Hochdifferenziertes mucoides ACTH-Zelladenom: medullär aufgebauter Tumor aus monomorphen Zellen mit wechselnder, überwiegend mittelgradiger Granulierung. Viele Capillaren mit etwas umgebenden Stroma. Paraffinschnitt. Perameisensäure-Alcianblau-PAS-Orange G. $\times 340$. **b** Parablastomatöse Adenohypophyse bei einem ACTH-Zelladenom: reduzierte normale ACTH-Zellen, einzelne typische Crooke-Zellen (**C**), regelrechte andere Zelltypen. Paraffinschnitt. Perameisensäure-Alcianblau-PAS-Orange G. $\times 725$

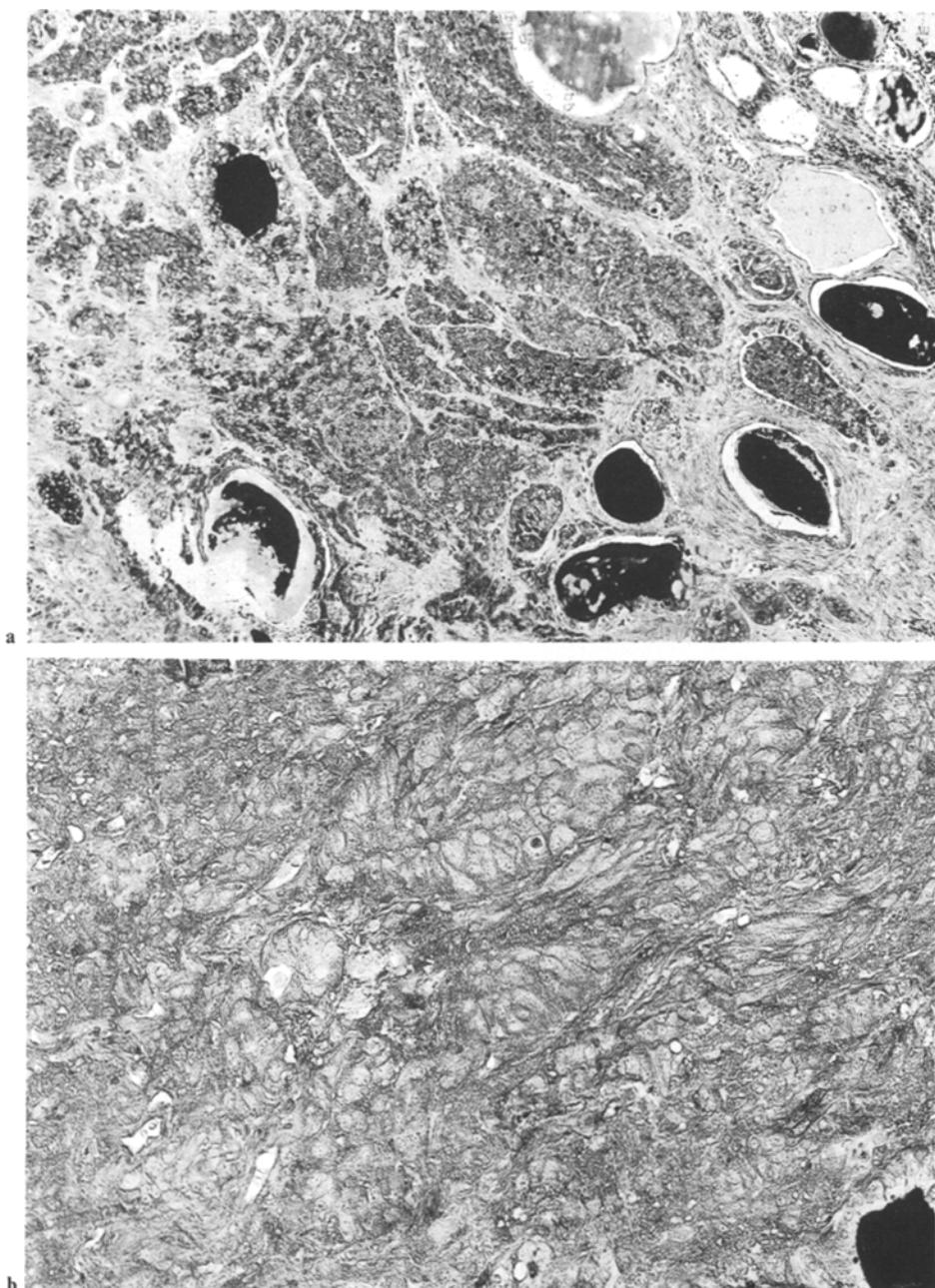


Abb. 3. **a** Parablastomatöse Adenohypophyse bei einem ACTH-Zelladenom: noduläre ACTH-Zellhyperplasien in alveolärer Anordnung (mitte) nahe der Intermediärzone. Daneben mikrofollikuläre Komplexe mit kolloidalem Inhalt. Paraffinschnitt. Carmoisin L-Orange G-Wollgrün. $\times 115$. **b** Übergangszone zwischen einem hochdifferenzierten ACTH-Zelladenom und nodulären ACTH-Zellhyperplasien (derselbe Fall wie in Abb. 3a): im Randgebiet des Adenoms (links) alveolare monoklonale Nester von ACTH-Zellen (mitte und rechts). Unten rechts: Follikel der Intermediärzone. Paraffinschnitt. Perameisensäure-Alcianblau-PAS-Orange G. $\times 280$

5. „Zentrales“ Cushing-Syndrom ohne Hypophysenadenom

Die Hypophysenbefunde beim zentralen Cushing-Syndrom ohne Adenom sind in unserem Material von 11 Biopsien uneinheitlich (Tabelle 3). 2 Fälle zeigten bei im übrigen regelrechten Strukturen wenige herdförmige ACTH-Zellanreicherungen. Da diese aber auch bei Fällen ohne endokrine Störungen auftreten können, kann ihnen eine sichere pathologische Bedeutung nicht zugemessen werden. Bei 6 Fällen waren wie in der normalen Hypophyse die acidophilen Zellen in der Mehrzahl vorhanden, und die ACTH-Zellen waren zwar verstärkt in zum Teil großen Komplexen angeordnet, aber insgesamt nur gering vermehrt. Granulaarme Varianten herrschten vor. Die Granula lagen überwiegend in der Peripherie. Crooke-Zellen fanden sich bei allen diesen 6 Fällen in zum Teil reichlicher Ausprägung. Die gonadotropen und die TSH-Zellen waren unverändert. 4 Hypophysen zeigten ein deutlicheres zahlenmäßiges Überwiegen der ACTH-Zellen, welche sowohl in lockerer Anordnung als auch in regionären dichtgelagerten Komplexen nachweisbar waren. Die alveolare Grundstruktur der Hypophyse war dabei stellenweise verwaschen, so daß Übergangsformen in kleine Adenome sich abzeichneten (Abb. 3b). Granulaarme und mittelgradig granulierte Formen waren wesentlich häufiger als granulareiche ACTH-Zellen. Man erkannte Crooke-Zellen in vorwiegend lockerer, zum Teil aber auch dichter Anordnung. Die anderen mucoiden Zelltypen erschienen mäßig reduziert.

6. Nelson-Syndrom

6 Fälle von Nelson-Syndrom besaßen in der Biopsie beurteilungsfähiges paraadenomatöses Gewebe (Tabelle 1).

Neben den 2 *undifferenzierten mucoidzelligen Adenomen* sah man in einem trabekulär umgestalteten und mäßig fibrosierten Parenchym zahlreiche acidophile und chromophobe Zellen und erheblich reduzierte ACTH-Zellen mit mittelgradiger oder dichter Granulierung. Eine Probe enthielt wenige Crooke-Zellen. Dieser Fall unterschied sich von allen anderen dadurch, daß bei der Adrenalektomie etwas Nebennierenrindengewebe verblieben war und postoperativ sich erneut ein Hypercortisolismus entwickelt hatte.

Die 4 Fälle mit *differenzierten ACTH-Zelladenomen* enthielten Vorderlappengewebe mit uneinheitlichen Strukturen. In einer Biopsie waren die ACTH-Zellen deutlich diffus vermehrt und auch herdförmig nodulär gehäuft. Ihr Granulengehalt variierte. In den 3 anderen Proben fanden sich im Vergleich zur Normalstruktur verminderte, überwiegend granulareiche ACTH-Zellen, während die acidophilen Zellen sich vermehrt darstellten und die übrigen mucoiden Zellen unverändert erschienen. Die gonadotropen und die TSH-Zellen zeigten keine Normabweichungen.

7. TSH-Vermehrung

Von den beiden Fällen mit *chromophoben Adenomen* und einer Vermehrung des Plasma-TSH-Spiegels war für die Beurteilung der paraadenomatösen Adenohypophyse kein ausreichendes Material vorhanden.

8. Endokrin inaktive Adenome

Zur Untersuchung des paraadenomatösen Vorderlappengewebes standen 2 Fälle mit *acidophilen Adenomen* zur Verfügung (Tabelle 1). Einer dieser beiden ließ eine relative Vermehrung größtenteils kleiner chromophober Zellen erkennen, der andere zeigte vermehrte, aber regelrecht granulierte acidophile Zellen. Die mucoiden Zellen waren unverändert.

Bei 19 Fällen von *chromophoben Adenomen* lagen Biopsien der erhaltenen Adenohypophyse vor. 12 zeigten eine unterschiedliche Atrophie, 7 auch eine deutliche interstitielle Kollagenisierung. In 4 Proben waren die Zellrelationen und -strukturen als normal zu bezeichnen. In einem Fall fand sich ein Überwiegen der chromophoben Zellen. 7 andere besaßen wesentlich mehr acidophile Zellen als andere Typen, und in 7 Proben waren die mucoiden, besonders die ACTH-Zellen vorherrschend. Sichere Granulierungsanomalien oder sonstige Strukturwandelungen waren nicht zu verzeichnen.

4 von 5 Biopsien, die aus der Umgebung von *onkocytären Adenomen* entnommen wurden (Tabelle 1), enthielten außer einer mäßigen Atrophie und Fibrose Adenohypophysengewebe mit gehörigen Strukturen und Zellverteilungsmustern. In einer Probe waren die mucoiden Zellen relativ vermehrt. Noduläre Hyperplasien waren nicht zu verzeichnen.

Diskussion

Abgesehen von den Crooke-Zellen (Crooke, 1935) beim Cushing-Syndrom lassen sich nach unseren Untersuchungen am paraadenomatösen Vorderlappen keine für bestimmte Krankheitsbilder oder Adenomtypen sicher spezifische Veränderungen aufzeigen. Bei verschiedenen endokrinen Syndromen kommen aber bestimmte Befunde gehäuft im Vorderlappen vor, die eventuell Rückschlüsse zulassen.

Bei *Akromegalie* finden sich in unserem Material nur in einem Fall (2,3%) sichere paraadenomatöse Hyperplasien acidophiler Zellen. Im übrigen waren die mucoiden Zellen reichlicher als normal nachweisbar. Da aber nicht die gesamte Hypophyse untersucht werden konnte, ist nicht abzuklären, ob es sich in Anbetracht der unterschiedlichen Zellverteilung in der normalen Hypophyse um zufällige lokalisationsbedingte Verhältnisse oder um eine pathologische Reduktion der STH-Zellzahl handelt. Da somit konstante Hinweise für eine übergeordnete Störung mit Proliferationsreiz auf alle STH-Zellen nicht gegeben sind, sprechen unsere Befunde für eine primär proliferativ autonome Geschwulstbildung in der Hypophyse bei Akromegalie. Sollte die niedrige Zahl der acidophilen Zellen im paraadenomatösen Gewebe nicht lokalisationsbedingt sein, so ließe sich daraus ein Suppressionseffekt durch eine negative Rückkopplung ableiten und auf eine funktionelle Autonomie des Adenoms schließen. Es kann aber nicht sicher ausgeschlossen werden, daß zu einem früheren Zeitpunkt der Entwicklung paraadenomatöse Hyperplasien bestanden haben, die sich im Laufe des Adenomwachstums zurückbildeten. Die niedrige Zahl von acidophilen Zellen im paraadenomatösen Vorderlappen bei einigen Adenomen könnte somit auch eventuell im Sinne einer überschießenden Rückbildung gewer-

tet werden. Da aber andererseits die Fälle von Akromegalie heutzutage nicht mehr zu einem wesentlich späteren Zeitpunkt als die Patienten mit den übrigen hypophysären Überfunktionssyndromen operiert werden, erscheint uns die Gegensätzlichkeit im Auftreten parablastomatöser Hyperplasien beim Cushing- und Galactorrhoe-Syndrom doch auffallend und pathogenetisch bedeutsam, so daß wir eine primär autonome Genese der Adenome bei Akromegalie annehmen.

Morphologische Untersuchungen zu diesem Fragenkomplex sind uns aus der Literatur nicht bekannt. Die klinische Erfahrung, daß sich Adenome bei Akromegalie ohne große Rezidivgefahr selektiv reseziieren lassen (Becker et al., 1974; Fahlbusch und von Werder, 1975; Hardy, 1975; Lüdecke et al., 1976), steht mit unseren Befunden im Einklang.

Die Fälle unseres Kollektivs, bei denen eine *Akromegalie mit Galactorrhoe* kombiniert war, scheinen ebenfalls durch eine autonome Geschwulstbildung in der Adenohypophyse hervorgerufen zu sein, da im tumorfreien Hypophysengewebe Hyperplasien acidophiler Zellen nicht nachzuweisen waren. Die Hyperprolaktinämie dieser Fälle ist vermutlich durch den Tumor hervorgerufen, was bei dem niedrigen Differenzierungsgrad der Adenome durchaus verständlich ist (Tabelle 1). Eine Stimulierung der tumorfreien Hypophyse durch einen Ausfall des „prolactin-inhibiting-factors“ bei suprasellärem Wachstum der Geschwülste würde zu Prolactin-Zellhyperplasien führen. Da diese nicht vorliegen, entfällt eine derartige Pathogenese für unsere 4 Fälle.

Bei *isolierter Galactorrhoe* finden sich in 2 Dritteln der Fälle Hyperplasien acidophiler und großer chromophober Zellen. Da sich in diesen beiden Zellarten die Prolactinsynthese vollziehen kann, ist daraus zu folgern, daß eine übergeordnete Störung in Form eines Ausfalls oder einer Reduktion des „prolactin-inhibiting-factors“ eine Prolactin-Zellhyperplasie induziert hat. Diese kann dann im Verlauf der Erkrankung in ein hyperplasiogenes Prolactin-Zelladenom übergehen, das im Falle eines weitgehenden Fehlens von Granula als chromophobes Adenom bezeichnet wird (Saeger, 1975b). Andererseits kann ein primär proliferativ autonomes chromophobes Adenom durch supraselläre Ausbreitung zu einem Ausfall des „prolactin-inhibiting-factors“ führen, so daß eine paraadenomatöse Prolactin-Zellhyperplasie erst sekundär auftritt. Da nur in etwa der Hälfte der Fälle mit Hyperplasien ein supraselläres Tumorwachstum aufgetreten war, scheinen beide pathogenetische Mechanismen möglich zu sein. Die These einer hyperplasiogenen Tumorentstehung findet Unterstützung durch Tierexperimente, in denen Prolactin-Zelladenome über Hyperplasien dieses Zelltyps durch Oestrogengaben erzeugt wurden (Clifton und Meyer, 1956; Lundin und Schelin, 1962; El Etreby und Günzel, 1973).

Das hypothalamisch-hypophysäre (sog. zentrale) *Cushing-Syndrom* ist, falls kein Adenom vorliegt, größtenteils (82% unserer Fälle) (Tabelle 3) durch eine Vermehrung der ACTH-Zellen gekennzeichnet. Diese ist meistens diffus und nodulär, es kommen aber auch die eine oder die andere Form isoliert vor. Wenn ein hochdifferenziertes ACTH-Zelladenom vorhanden ist, so finden sich meistens im paraadenomatösen Gewebe vergleichbare diffuse oder noduläre Hyperplasien oder beide Formen gleichzeitig. In der Umgebung der größeren undifferenzierten mucoidzelligen Adenome beim Cushing-Syndrom sind dagegen in unserem Material die ACTH-Zellen nicht vermehrt, in einem Fall sogar deutlich vermindert.

Wir sehen die Vielfältigkeit der Hypophysenveränderungen beim Cushing-Syndrom als die Folge unterschiedlicher Entwicklungsstadien an und stellen uns die Genese der Adenome beim zentralen Cushing-Syndrom folgendermaßen vor: die vermehrte Sekretion des „corticotropin-releasing-factors“ führt zu einer Stimulation und Proliferation der ACTH-Zellen. Diese vermehren sich zunächst diffus und bilden dann Noduli, welche stellenweise verschmelzen oder deutlich an Größe zunehmen und sich in hochdifferenzierte ACTH-Zelladenome entwickeln. Die zunächst sehr kleinen ACTH-Zelladenome wachsen zu größeren Tumoren heran (Plotz et al., 1952; Zimmermann und Kracht, 1965; Rovit und Duane, 1969; Saeger, 1974), wobei ein Entdifferenzierungsprozeß einsetzt, der ein undifferenziertes mucoidzelliges, schließlich granulaarmes Adenom zur Folge hat. Die Entdifferenzierung kann bis zur Entwicklung metastasierender Hypophysencarcinome führen (Cohen und Dibble, 1936; Sheldon et al., 1954; S. Queiroz et al., 1975). Während des Tumorwachstums tritt wahrscheinlich zu einem nicht genau festlegbaren Zeitpunkt eine funktionelle Autonomie ein, indem der Tumor nicht mehr oder zu einem wesentlich geringeren Ausmaß auf den „corticotropin-releasing-factor“ reagiert oder es durch einen stark erhöhten ACTH-Plasmaspiegel in einem sog. „short feed-back“-Mechanismus hemmt. Diese Autonomie äußert sich am paraadenomatösen Vorderlappen in einer Reduktion der ACTH-Zellzahl und in einer Umwandlung nahezu aller ACTH-Zellen in Crooke-Zellen (Crooke, 1935). Die Tumorentwicklung entspricht somit in beispielhafter Weise der hyperplasiogenen Geschwulstbildung nach der Definition von Büngeler (1951). Vergleiche mit Tierexperimenten können bei diesen Adenomen nicht aufgezeigt werden, da es zwar spontane, aber keine experimentell induzierten ACTH-Zelltumoren beim Tier gibt.

Die eindeutigen Hinweise auf die hyperplasiogene Genese der Adenome beim Cushing-Syndrom unterstreichen die klinische Forderung, die Tumoren beim zentralen Cushing-Syndrom durch eine totale Hypophysektomie zu behandeln (Lüdecke et al., 1976).

Für die Tumoren beim *Nelson-Syndrom* gelten analoge pathophysiologische Mechanismen. Im Unterschied zu den Tumoren beim Cushing-Syndrom ohne vorangegangene Adrenalektomie sind die Hypophysengeschwülste beim Nelson-Syndrom zu einem höheren Prozentsatz niedriger differenziert (50% im eigenen Kollektiv) (Tabelle 1), im übrigen aber strukturell identisch. Crooke-Zellen treten im paraadenomatösen Gewebe beim Nelson-Syndrom nicht auf, was beweist, daß ausschließlich die Erhöhung des Plasma-Cortisol, nicht aber des Plasma-ACTH zur Entwicklung von Crooke-Zellen führt.

Eine vergleichbare hyperplasiogene Geschwulstbildung ist auch bei den *TSH-Zelladenomen* nach langjähriger unbehandelter Hypothyreose anzunehmen (Mösli und Hedinger, 1968). Im eigenen Material verfügen wir nicht über diesen Tumortyp. Unsere beiden Fälle mit erhöhten TSH-Plasmawerten (Tabelle 1) beruhten auf chromophoben Adenomen, bei denen die seltene Sekretion von TSH oder eines TSH-ähnlichen Proteins sicherlich durch den niedrigen Differenzierungsgrad der Geschwülste zu erklären ist.

Tierexperimentell können TSH-Zelltumoren durch Ausschaltung der Schilddrüse erzeugt werden (Furth und Clifton, 1966). Auch sie entstehen über fortgeschreitende TSH-Zellhyperplasien (Dingemans, 1973).

Die endokrin *inaktiven*, meistens chromophoben oder onkocytären Adenome lassen von den Befunden an der paraadenomatösen Hypophyse her vermuten, daß sie als primär autonome Geschwülste entstehen. Es finden sich zwar zu gleichen Teilen relativ vermehrte acidophile und mucoide Zellen in der Hypophyse, doch fehlen noduläre Hyperplasien.

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)
- Althoff, P.-H., Beyer, J., Schöffling, K.: Frühdiagnose der Akromegalie. 1. Teil: Ätiologie, Pathogenese und Symptomatik. Dtsch. Ärztebl. **70**, 3527–3532 (1973)
- Becker, D.P., Atkinson, R., Sakalas, R., Vries, J.K., Young, H.F., Vines, F.S., Martinez, J.: Transsphenoidal microsurgery for acromegaly. Confin. neurol. (Basel) **36**, 101–105 (1974)
- Büngeler, W.: Die Definition der Geschwulstbegriffe und die Abgrenzung der Hyperplasien gegenüber den Geschwülsten. Verh. dtsch. Ges. Path. **35**, 10–28 (1951)
- Clifton, K.H., Meyer, R.K.: Mechanism of anterior pituitary tumor induction by estrogen. Anat. Rec. **125**, 65–81 (1956)
- Cohen, H., Dibble, J.H.: Pituitary basophilism associated with a basophil carcinoma of the anterior lobe of the pituitary gland. Brain **59**, 395–407 (1936)
- Conklin, J.L.: The identification of acidophilic cells in the human pars distalis. Anat. Rec. **156**, 347–360 (1966)
- Conklin, J.L.: A histochemical study of mucoid cells in the pars distalis of the human hypophysis. Anat. Rec. **160**, 59–78 (1968)
- Crooke, A.C.: A change in the basophil cells of the pituitary gland common to conditions which exhibit the syndrome attributed to basophil adenoma. J. Path. Bact. **41**, 339–349 (1935)
- Dingemans, K.P.: The development of TSH producing pituitary tumours in the mouse. Virchows Arch. Abt. B Zellpath. **12**, 338–359 (1973)
- El Etreby, M.F., Grünzel, P.: Prolactinzell-Tumoren im Tierexperiment und beim Menschen. Arzneimittel-Forsch. (Drug. Res.) **23**, 1768–1790 (1973)
- Ezrin, C., Murray, S.: The cells of the human adenohypophysis in pregnancy, thyroid disease and adrenal cortical disorders. In: Benoit, J., Da Lage, C. (Hrsg.), Cytologie de l'adenohypophyse, S. 183–199. Paris: Edit. CNRS 1963
- Fahlbusch, R., von Werder, K.: Perioperative hormone measurements and computer-tomography in early diagnosis of recurrent pituitary tumors. V. Congr. Europ. Ass. Neurosurg. Soc. Oxford, Sept. 1975. Abstr. 124
- Furth, J., Clifton, K.H.: Experimental pituitary tumors. In: Harris, G.W., Donovan, B.T. (Hrsg.), The pituitary gland, Vol. 2, pp. 460–497. Berkeley-Los Angeles: Univ. California Press 1966
- Golden, A.: The distribution of cells in the human adenohypophysis. Lab. Invest. **8**, 925–938 (1959)
- Hardy, J.: Transsphenoidal microsurgical surgery of pituitary micro-adenomas. Progr. neurol. Surg. **6**, 200–215 (1975)
- Kracht, J., Tamm, J.: Invasiv gewachsenes basophiles Adenom des Hypophysenvorderlappens bei Cushing-Syndrom. Acta endocr. (Kbh.) **43**, 330–344 (1963)
- Lagerquist, L.G., Meikle, A.W., West, C.D., Tyler, F.H.: Cushing's disease with cure by resection of a pituitary adenoma. Evidence against a primary hypothalamic defect. Amer. J. Med. **57**, 826–830 (1974)
- Lüdecke, D., Kautzky, R., Saeger, W., Schrader, D.: Selective removal of hypersecreting pituitary adenomas? An analysis of endocrine function, operative and microscopical findings of 101 cases. Acta neurochir. (Wien) **35**, 27–42 (1976)
- Lundin, P.M., Schelin, U.: Light and electron microscopical studies on the pituitary in stilboltreated rats. Acta path. scand. **54**, 66–74 (1962)
- Mösli, B., Hedinger, Ch.: Noduläre Hyperplasie und Adenome des Hypophysenvorderlappens bei Hypothyreose. Acta endocr. (Kbh.) **58**, 507–520 (1968)

- Müller, W., Tzonos, T.: Beitrag zur Klinik und Morphologie der Hypophysenadenome. Dtsch. Z. Nervenheilk. **191**, 97–124 (1967)
- Pearse, A.G.E.: The esterases of the hypophysis and their functional significance. J. Path. Bact. **72**, 471–487 (1956)
- Plotz, C.M., Knowlton, A.I., Ragan, C.: The natural history of Cushing's syndrome. Amer. J. Med. **13**, 597–614 (1952)
- Rovit, R.L., Duane, T.D.: Cushing's syndrome and pituitary tumours. Pathophysiology and ocular manifestations of ACTH-secreting pituitary adenomas. Amer. J. Med. **46**, 416–427 (1969)
- Saeger, W.: Zur Ultrastruktur der hyperplastischen und adenomatösen ACTH-Zellen beim Cushing-Syndrom hypothalamisch-hypophysärer Genese. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. and Histol. **362**, 73–88 (1974)
- Saeger, W.: Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Klassifikation von Hypophysenadenomen. Z. Krebsforsch. **84**, 105–128 (1975 a)
- Saeger, W.: Hypophysenadenome bei Galactorrhoe. Licht- und elektronenoptische Untersuchungen. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. and Histol. **368**, 123–139 (1975 b)
- Saeger, W., Breuer, H., Lüdecke, D.: Zur Definition und Differentialdiagnose chromophober Hypophysenadenome. Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen. Beitr. Path. **157**, 367–390 (1976)
- Sheldon, W.H., Golden, A., Bondy, P.K.: Cushing's syndrome produced by a pituitary basophil carcinoma with hepatic metastases. Amer. J. Med. **17**, 134–142 (1954)
- S. Queiroz, L. de, Facure, N.D., Facure, J.J., Modesto, N.P., Lopes de Faria, J.: Pituitary carcinoma with liver metastases and Cushing's syndrome. Arch. Path. **99**, 32–35 (1975)
- Zimmermann, D., Kracht, J.: Der Hypophysenvorderlappen des Menschen bei Hypercortisolismus. In: Klein, E. (Hrsg.), Wachstumshormon und Wachstumsstörungen. Cushing-Syndrom. Berlin-Göttingen-Heidelberg-New York: Springer 1965

Eingegangen am 1. September 1976