

HYPOPHYSENIMPLANTATION
UND ACTH BEI VERSCHIEDENEN
INTERNEN KRANKHEITEN

VON

HEINZ SCHUBERT



VERGEOGRAPHIE • LEIPZIG

HYPOPHYSENIMPLANTATION
UND ACTH BEI VERSCHIEDENEN
INTERNEN KRANKHEITEN

VON

DR. MED. HEINZ SCHUBERT
CHEFARZT DES BERGBAUKRANKENHAUSES EISLEBEN

MIT 24 ABBILDUNGEN UND 14 DIAGRAMMEN

19



55

VEB GEORG THIEME · LEIPZIG

Alle Rechte vorbehalten

Copyright 1955 by VEB Georg Thieme, Leipzig

Veröffentlicht unter der Lizenz-Nr. 211/Gen.-Nr. 490/70/54

des Amtes für Literatur und Verlagswesen der Deutschen Demokratischen Republik

Auftragsnummer des Verlages 70

Printed in Germany

Druck: Tribüne Druckerei III Leipzig III/18/36 420/70/54 1430 1054

VORWORT

Die ständigen Bemühungen des Klinikers, seinen Therapieschatz laufend zu vergrößern, zwingen ihn oft zur Anwendung neuer Methoden, deren theoretisches Fundament noch nicht restlos gesichert ist, die aber der Prüfung und der Kritik am Krankenbett standhalten und sich damit einen festen Platz erobern. In dieser Lage befindet sich heute die Ärzteschaft, die sich eingehend mit der Therapie der NNR-Hormone, des ACTH und der Hypophysenimplantation beschäftigt. Wenn auch die Untersuchungen noch im Fluß sind, und die Meinungen auf keinen einheitlichen Nenner gebracht werden können, ist die Konstruktion des Selyeschen Gedankengebäudes, die heutige Konzeption des Hypophysen-NNR-Systems mit seinen therapeutischen Folgerungen als ein Faktum von weittragender Bedeutung auf dem Wege des Fortschrittes in der Medizin zu werten. Auch bei größter Zurückhaltung können die klinischen Erfolge des ACTH oder der Hypophysenimplantation auf vielen Gebieten der Medizin nicht geleugnet werden und sind Resultate der von namhaften Forschern entdeckten neuroendokrinen Regulationsmechanismen. Ich habe es der Mühe wert gehalten, in gedrängter Form die wichtigsten Ergebnisse aus einem Teil der unübersehbaren Flut von Publikationen zusammenzutragen unter dem Gesichtswinkel des Klinikers und nicht des Theoretikers unter Hinzufügen meiner eigenen, noch bescheidenen Erfahrungen. Diese Monographie soll jedem Arzt das nötige Wissen vermitteln, dessen er zur Ausübung der ACTH-Behandlung und der Hypophysenimplantation bedarf, und zugleich ein Maßstab sein für die zu erwartenden Heilerfolge bei verschiedenen internen Krankheiten. Dem Leser ist es überlassen, sich aus der Fülle der Anregungen der verschiedenen Autoren das Wesentlichste herauszugreifen. Bei dem Umfange des Stoffes kann der Versuch, eine Darstellung der anatomischen, histologischen, physiologisch-chemischen, klinischen und pathologischen Eigentümlichkeiten des Hypophysen-NNR-Systems zu geben, nur sehr unvollkommen sein, weswegen ich auch um gütige Nachsicht bitte.

Eisleben, im Frühjahr 1954

Heinz Schubert

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Vorwort	V
Einleitung	1
I. Entwicklung der Hypophyse des Menschen	1
II. Anatomie und mikroskopische Anatomie der Hypophyse	2
III. Entwicklung der Nebenniere und histologische Struktur	12
IV. Hypophysenhormone	13
V. Sella turcica und Hypophyse	17
VI. Hypophysen-Zwischenhirn-System	20
VII. Adaptationssyndrom nach Selye	25
VIII. Biochemie des ACTH und der Nebennierenrindenhormone	30
IX. Physiologie und Pathophysiologie des ACTH	36
X. Ketosteroid- und Kortikoidausscheidung im Urin	39
XI. Eosinophilenzählung und ACTH	44
XII. Problematik der ACTH-Behandlung	54
XIII. Wirkungsmechanismus der Hypophysenimplantation	58
XIV. Histologische Untersuchungen der implantierten Hypophysen	59
XV. Frischzellentherapie	61
XVI. Verschiedene Methodik der Hypophysenimplantation	63
XVII. Ätiologie des Ulcus ventriculi et duodeni unter besonderer Berücksichtigung des Hypophysen-Zwischenhirn-Systems	75
XVIII. Ulcusterapie mit der Hypophysenimplantation	78
XIX. Genese des Rheumatismus mit besonderer Darstellung der Regulationsstörungen im Hypophysen-NNR-System	95
XX. Therapie des Rheumatismus mit ACTH und der Hypophysenimplantation - anschließend Kasuistik	103
XXI. Ätiologie des Morbus Bechterew und ACTH	114
XXII. Beurteilung der kausalen Theorien des Asthma bronchiale und seine Relationen zur Allergie - anschließend kasuistischer Beitrag	117
XXIII. Nierenerkrankungen und ACTH	125
XXIV. Bluterkrankungen und ACTH	128
XXV. Silikose und ACTH	134
XXVI. Lebererkrankungen und ACTH	135
XXVII. Zusammenfassung	137
Schrifttum	139

EINLEITUNG

Die Hypophyse, die in früheren Zeiten als Aufnahmeorgan der aus dem Großhirn austretenden Flüssigkeiten galt, hat mit ihrem Sitz in der Sella turcica in den letzten Jahren erheblich an Bedeutung gewonnen, seitdem man sich bemüht hat, die Korrelationen des Hypophysen-Zwischenhirn-Systems aufzudecken. Damit ging eine Umwälzung der bis dahin gültigen Ansichten einher, die zu neuen therapeutischen Erkenntnissen führte. Zum Teil war bereits früher die beherrschende Stellung der Hypophyse bekannt, wie sich in den Vergleichen der Hypophyse mit einer „Königin des Stoffwechsels“ oder einer „Dirigentin des endokrinen Orchesters“ ausdrückt. In zahlreichen tierexperimentellen Versuchen ist festgestellt worden, daß die Hypophyse in fast alle Lebensvorgänge entscheidend eingreift und daß ohne dieselbe das Leben in kürzester Zeit erlischt. Wenn auch heute noch die Synthese der hypophysären Hormone offensteht, auch manche Vorgänge noch ungeklärt sind, ist die Bedeutung der Hypophyse in therapeutischer Hinsicht nicht mehr wegzudenken. Die Hypophyse war besonders in den letzten Jahren der Gegenstand heftigster Debatten und krasser Widersprüche. Trotzdem möchte ich den Versuch unternehmen, die Hypophyse als wichtiges Glied im allgemeinen Krankheitsgeschehen herauszuheben und die bisherigen Ergebnisse, mit eigenen Erfahrungen bereichert, zur Darstellung zu bringen.

Die Hypophyse kann nicht abgehandelt werden, ohne daß gleichzeitig das Zwischenhirn und die Nebenniere in den Kreis der Betrachtungen einbezogen werden. Besonders die Hypophyse und das Zwischenhirn sind durch anatomische und klinische Verbindungen charakterisiert, die zum späteren Verständnis unbedingt notwendig sind;

I. Entwicklung der Hypophyse des Menschen

Entwicklungsgeschichtlich wird die Hypophyse auf zwei verschiedene Mutterböden zurückgeführt, die im frühesten Stadium als Ektoderm der Kopffalte noch keine Trennung in eine Neuralplatte und in das Mundbuchtectoderm erkennen lassen. Die noch einheitliche neuroektodermale Zellplatte wird von v. Möllendorff als Hypophysenfeld bezeichnet. Eine Abgrenzbarkeit des Neuroepithels vom Ektoderm zeigt sich zum erstenmal bei einem Entwicklungsstadium von 8 Somiten. Der nächste Schritt ist durch das Wachstum des Vorderhirnbläschens und das Auftreten der Kopfbeuge bestimmt. Dadurch kommt es zum Entstehen des Hypophysenwinkels, an dessen Scheitelpunkt das Ektoderm des Hypophysenfeldes in das Ektoderm der Rachenhaut umbiegt. Die Fortsetzung des Entwicklungsvorganges vollzieht sich durch die Bildung der Rathkeschen Tasche, einer hirnwärts gerichteten Einsenkung des Daches der Mundbucht. Über die Entstehung der Rathkeschen Tasche

und die Herkunft des Vorderlappens der Hypophyse, die zumindest beim Menschen rein ektodermaler Abstammung sind, existieren verschiedene Auffassungen. Indem Mesenchym zwischen die Rathkesche Tasche und den Zwischenhirnboden einwächst, erfolgt die Trennung derselben. Durch den Zusammenhang von Hirnboden und Taschenwand kommt es zur Ausbildung des sogenannten Mittelwulstes im oralen Teil der Tasche. Zur gleichen Zeit zeigt sich bei Embryonen von 9 cm Gesamtlänge zum erstenmal die Anlage des Hirnteiles der Hypophyse als Vorwölbung des Zwischenhirnbodens. Die zapfenförmige Anlage des Hirnteiles dient zur Ausbildung des Hypophysenstiels. Der dem Hypophysenstiel anliegende Wandteil des Hypophysensäckchens stellt die Anlage des Zwischenlappens dar. Im weiteren Verlauf erfolgt die Ablösung der Hypophysentasche vom Rachendach mit anschließender Einschnürung und Umgestaltung, wodurch ein Stiel entsteht, der das Hypophysensäckchen mit der Rachenhöhle verbindet. Die Weiterentwicklung besteht in der Umformung der Hypophysenanlage zu einem Körbchen, dessen Inneres von Mesenchymgewebe ausgefüllt wird. Am vorderen Rand des Hypophysenkörbchens finden wir die Anlage der Pars tuberalis, die aus den paarigen Seitenlappen hervorgeht. Der anfänglich noch mit einer Lichtung versehene Hirnteil wird durch Auftreten von Neuroepithelzellen grundlegend verändert. Als Fortschritt ist der Beginn der Trennung der Neurohypophyse und des Hypophysenstiels zu werten. Zur gleichen Zeit wird durch Einwandern von Epithelsträngen in das Mesenchym des Hypophysensäckes der kompakte Drüsenkörper gebildet. Durch Entfernung des Zwischenhirnbodens von der Hypophyse, Verlängerung des Hypophysenstiels, Verkleinerung der Hypophysenhöhle, zunehmende Proliferation der Hinterwand des Hypophysensäckes werden die anatomischen Verhältnisse derart verändert, daß allmählich die Gestalt der voll entwickelten Hypophyse erreicht wird.

II. Anatomie und mikroskopische Anatomie der Hypophyse

Anatomisch setzt sich das Tuber cinereum in den Hypophysenstiel fort, einen Hohlzapfen, an dem die Hypophyse hängt. Sie ist in die von der Dura mater überzogenen Sella turcica eingebettet. Man spricht vom Diaphragma sellae, das die Hypophyse in ihrer Gesamtheit einhüllt. Zu beiden Seiten ist die Hypophyse von der Wandung der Sinus cavernosi begrenzt. Sie liegt sozusagen im Mittelpunkt großer Bluträume mit erhöhten Zu- und Abflußmöglichkeiten. Die Hypophyse zeigt keine konstante Beziehung zwischen Form, Geschlecht, Rasse und Funktionszustand. Lucien, Parisot und Richard unterscheiden drei Haupttypen der Form, und zwar:

- a) einen langen Typus,
- b) einen abgerundeten und abgeplatteten Typus,
- c) einen rundlichen Typus.

Im allgemeinen wird bei der Hypophyse von einer walzenförmigen Gestalt gesprochen, deren Durchschnittsgewicht bei Erwachsenen zwischen 0,5—0,8 g liegt. Zu bedenken ist, daß vor allen Dingen die Größe von den Altersstufen abhängig ist und beträchtlichen individuellen Schwankungen unterliegt. Ein wesentlicher Einfluß erfolgt außerdem durch das Geschlecht. Übereinstimmend wird festgestellt, daß das

Durchschnittsgewicht der Hypophyse beim weiblichen Geschlecht etwas höher liegt. Rasmussen fand einen Parallelismus von Körperlänge und Hypophysengewicht. Die gesetzmäßige Veränderung bezieht sich vor allem auf den Vorderlappen, während die anderen Anteile unauffällig bleiben. Die Größenzunahme des Organs während der Schwangerschaft wird als gesichert angenommen. Von dem Gesamtgewicht entfallen nach Ansicht mancher Autoren 80% auf den Vorderlappen, 18% auf die Neurohypophyse und 1,5% auf den Zwischenlappen, während andere von 70% des Vorderlappens, 20% des Hinterlappens und 10% des Mittellappens sprechen. Umgeben ist die Hypophyse von einer dreischichtigen Kapsel. Seitlich wird sie von der Carotis interna und den Sinus cavernosi begrenzt, nach oben ist der Stiel mit dem Diencephalon verbunden. Nach Romeis gliedert sich der Hirnanhang in folgende Teile:

- a) Drüsenteil (Adenohypophyse)
 1. Vorderlappen (Praehypophyse),
 2. Trichterlappen (Pars tuberalis),
 3. Zwischenzone (Zona intermedia).
- b) Hirnteil (Proc. infundibularis)
 1. Hinterlappen (Neurohypophyse),
 2. Hypophysenstiel (Infundibulum).

Die Zellanordnung der Hypophyse läßt insofern eine gewisse Gesetzmäßigkeit erkennen, indem die Eosinophilen meist in den hinteren seitlichen Partien, die Basophilen vorzugsweise in den vorderen Randabschnitten sowie im Mittelfeld und mit einigen Zügen in der Grenzzone zum Hinterlappen, die Hauptzellen vorwiegend in den Abschnitten zum Zwischenlappen auftreten. Bei grober Betrachtung fällt die Adenohypophyse als kompakter Epithelkörper mit verschiedenen Zellformen, die Zwischenzone als Abschnitt des sekretgefüllten Epithelbläschens und der Hirnteil des Gewebes mit scheinbar indifferenten faseriger Struktur auf.

Vorderlappen (Praehypophyse)

Der Hypophysenvorderlappen ist durch Zellstränge und -nester gekennzeichnet, die von Kapillaren und Bindegewebsfasern durchzogen werden. Die Netz- und gewundenen Stränge von Epithelzellen werden von einer Gitterfasermembran überzogen. Die Absonderung von Kolloid führt zu follikelähnlichen Gebilden. Wir unterscheiden 6 Zellarten des Vorderlappens, von denen 5 sekretorisch tätig sind. Während bisher histologisch die Zellen des Vorderlappens in

1. chromophobe, inkretorisch inaktive Hauptzellen,
2. eosinophile oder acidophile Zellen,
3. in basophile Zellen

aufgeteilt wurden, hat Romeis entgegen der früheren Benennung nach der Färbbarkeit eine andere Nomenklatur eingeführt. Die Zellarten gehen nicht ineinander

über, sondern entwickeln sich aus undifferenzierten Stammzellen, die mit zunehmendem Alter an Menge zurücktreten.

1. Undifferenzierte Drüsenzellen (Stammzellen):

Aus ihnen gehen alpha-, beta-, gamma- und delta-Zellen hervor. Zahlreich in der Neugeborenenhypophyse, später seltener. Embryonale Zellen, von denen sich ein großer Teil zu typischen, mit spezifischen Granulationen ausgestatteten Drüsenzellen differenziert. Kern ist bläschenförmig, nicht sehr chromatinreich. Der Zellleib zeigt Reste von flockig niedergeschlagenem Cytoplasma. Mit der Zunahme der spezifischen differenzierten Zellstämme treten die undifferenzierten Zellen mehr zurück. Trotzdem bleiben sie bis ins Greisenalter erhalten. Gestalt der undifferenzierten Zellen wechselt je nach Druckwirkung der Umgebung. Das Cytoplasma ist nur schwach gefärbt. Ziemlich einheitliche Form und Größe des Kernes. Chromatin in feinen Körnchen und Schollen im Kernraum verteilt. Dazwischen 1—2 acidophile Nukleolen. Im Cytoplasma finden sich kugelige und stäbchenförmige Mitochondrien.

2. alpha-Zellen (eosinophile Zellen, acidophile Zellen):

Bei Heidenhainscher Azanfärbung im Cytoplasma karminrot gefärbte Granulationen. Scharf begrenzte ovoide oder rundliche Zellen, deren Cytoplasma bis an den Zellrand mit Rundkörnern gefüllt ist. Kerne meistens rundlich oder eiförmig und liegen im allgemeinen etwas exzentrisch. In seinem Innern 1—2 acidophile Kernkörperchen wechselnder Größe. Chromatingehalt wechselnd. Zellen mit runden, dunklen Kernen, andere mit hellen, bläschenförmigen. Mitochondrien als rundliche Körner, kurze Körnerketten und gebogene, kurze Stäbchen, über den ganzen Zelleib verstreut. Das Binnennetz hat die Gestalt eines runden, dichten Knäuels. Golgiapparat verändert die Form. Die alpha-Zellen bedürfen zur Ausbildung ihrer Granula des Schilddrüsenhormons. Kleine alpha-Zellen entstehen durch Zerfall von eosinophilen Plasmodien. Neben den reifen alpha-Zellen gibt es die hyperchromatischen dunklen Zellen. Ein Teil der Zellen scheint über das Stadium der hyperchromatischen Zellen unter allmählicher Einschmelzung zugrunde zu gehen. Außerdem hypochromatische helle alpha-Zellen in geringer Zahl. Produktion des Wachstumshormons. Bei der Akromegalie besonderer Reichtum der alpha-Zellen.

3. beta-Zellen (basophile Zellen):

Färbung mit Resorcinfuchsin oder Kresofuchsin. Granula färben sich intensiv blauviolett bis braun- oder rotviolett. Form ist sehr wechselnd. Ebenso schwankt die Größe innerhalb weiter Grenzen. Kern liegt fast ausnahmslos exzentrisch. Im allgemeinen sind mittelgroße und große Zellen häufiger als kleine. Cytoplasma ist häufig weniger stark mit Körnchen versehen als die typischen alpha-Zellen. Feinwabige Struktur des Cytoplasmas. Neben dem Kern äußerst feingranulierte Zone. Das Binnennetz besteht aus dem flachgedrückten Netz locker verlaufender Fäden. Charakteristisches Kennzeichen der beta-Zellen sind in erster Linie ihre Granulationen. Größe und Gestalt der beta-Granula sind wechselnd. Neben typischen Zellen mehrkernige hyperchromatische dunkle und hypochromatische helle beta-Zellen. Produktion der gonadotropen Hormone (Prolane).

4. gamma-Zellen (chromophobe Zellen):

Gehen unmittelbar aus undifferenzierten Zellen hervor. Leicht erkennbares Merkmal der Differenzierung fehlt in frühem Stadium. In den reifen Zellen feine Körnchen besonderer Art, die sich nur verschwommen blaßviolett färben. Azan- oder Kresazanfärbung. Cytoplasma teils feinwabig, teils feinkörnig strukturiert. Der Kern ist bläschenförmig, prall gespannt, relativ chromatinarm. Der Zelleib zeigt häufig feine Wabenstruktur. Die Wabenwände enthalten Körnchen. Die Menge von Vakuolen und Körnchenzahl schwankt. Zahlreiche Mitochondrien. Golgiapparat besteht aus lockerem, etwas abgeplattetem Knäuel von netzig verbundenen Fäden. Nicht selten im Cytoplasma Kolloidtropfen. Große, chromatinarme, kugelige Kerne.

5. delta-Zellen:

Färbung nach Berblinger-Burgdorf und Kresazanmethode. Charakteristische Blaufärbung der Granulierung. Die Form schwankt zwischen polygonal und rundlich. Cytoplasma fein vakuolisiert. Meist kugelig, exzentrisch gelegener Kern. Er enthält 1—2 acidophile Nukleolen und feine, auf dem Netzgerüst verteilte Chromatinkörnchen. Granulierung ist durchschnittlich feiner als in alpha- und beta-Zellen. Mitochondrien sind in Faden- und Körnerform vorhanden. Golgiapparat in Gestalt eines weitmaschigen Netzes frei im Cytoplasma. Kleine delta-Zellen, hyperchromatische und hypochromatische Zellen.

6. epsilon-Zellen:

Azanfärbung. Orange- bis ockergelb gefärbte Granula. Wechselnde Form der Zellen. Äußere Gestalt durch Druckwirkung der Nachbarzellen beeinflusst. Kern gewöhnlich rund und hell, enthält fein verteilte Chromatinkörnchen und 1—2 acidophile Nukleolen.

7. Die entgranulierte vakuolisierte und die erschöpfte Zelle:

Stark vakuolisiertes Cytoplasma, das keine spezifisch färbbaren Granula enthält. Keine deutliche membranartige Begrenzung mehr. Cytoplasma ist fast ungefärbt. Die Vakuolen enthalten farblose Flüssigkeit. Mitochondrien in geringer Zahl. Kern hat verschiedenes Aussehen. Die entgranulierten vakuolisierten Zellen gehen unter Entleerung ihrer Vakuolen in erschöpfte Zellen über, die als kleine unscharf begrenzte Gebilde mit blassem chromatinarmen Kern und spärlichem Cytoplasma imponieren. Ein Teil dieser Zellen geht zugrunde, ein anderer vermutlich nach einem Ruhestadium in verjüngte undifferenzierte Zellen über.

Mit der Vakuolenbildung des Zelleibes der verschiedenen Vorderlappenelemente geht eine Verringerung der Granula einher und wird von Romeis als Vorgang einer Sekretbildung angesprochen. Weitere Möglichkeiten der Kolloidsekretion sehen wir in der intrazellulären Bildung von Kolloidtröpfchen bei allen Vorderlappenzellen und der Einschmelzung von hyperchromatischen Zellen der verschiedensten Herkunft.

Daß das Verhalten der Vorderlappenstruktur der Hypophyse auf Grund des jeweiligen Funktionszustandes der innersekretorischen Drüsen charakteristische unterschiedliche histologische Verhältnisse im Sinne einer Zellzahlverschiebung und morphologischer Veränderungen erkennen läßt, verdeutlicht die nachstehende tabellarische Übersicht.

Tabelle von Jores

Histologische Veränderungen der Hypophyse bei Funktionsstörungen des endokrinen Systems

Schilddrüse:	+	—	Verminderung der eosinophilen und basophilen Zellen, Degenerationszeichen an den chromophilen Zellen.
			— Vermehrung und Hypertrophie der Hauptzellen, Verminderung der eosinophilen Zellen.
Nebenniere:	+	—	
			— Verminderung der eosinophilen Zellen, Schwund der basophilen Zellen mit degenerativen Veränderungen.
Keimdrüse:	+	—	
			— Zunahme der eosinophilen Zellen, Verminderung der basophilen Zellen, Zunahme der basophilen Zellen.
Epithelkörperchen:	+		Basophilenvermehrung?
			— Keine sicheren Befunde.
Inselzellen:	+	—	
			— Verminderung der eosinophilen Zellen.

Die nervöse Versorgung des Vorderlappens ist hauptsächlich sympathischen Ursprungs aus dem Plexus caroticus und bleibt auf die peripheren Gewebsteile beschränkt. Die sympathischen Fasern sind imstande, die gesamte Hypophyse zu beeinflussen. Eine direkte durch den Hypophysenstiel verlaufende neurale Verbindung zwischen Hypothalamus und Hypophyse wird von den meisten Autoren abgelehnt. Dennoch ist auf einem großen Umweg vom Hypothalamus über die Substantia reticularis des Mittelhirns, die Pons, Medulla oblongata, Vorderseitenstrang, Seitenhornzellen des obersten Brustmarks, Halsgrenzstrang, Plexus caroticus ein Faserkonnex zur Adenohypophyse denkbar. Im Innern des Vorderlappens finden wir kaum Nervenfasern (Rasmussen). Weder knopfartige Verdickungen noch Verzweigungen konnten nachgewiesen werden. Nach Hillarp und Jakobsohn erhält der Vorderlappen Nervenfasern durch die Hypophysenkapsel nicht sympathischer Herkunft. Die Pars tuberalis zeigt ein Nervensystem, das mit den nervösen Portalgefäßen verläuft und sich bis in den Vorderlappen hinein verfolgen läßt. Da diese Strukturen nach Exstirpation des Halssympathikus völlig intakt bleiben, ist anzunehmen, daß sie nicht sympathischen Ursprungs sind. Nach Roussy und Mosinger ziehen angeblich Fasern vom Nucleus supraopticus bis in den Vorderlappen und damit glauben die Autoren, die Verbindung zwischen Diencephalon und Vorderlappen entdeckt zu haben. Sie stehen mit ihrer Ansicht bisher allein da. Die Untersuchungen, die beim Pferd angestellt wurden, bedürfen noch einer weiteren Klärung. Weiterhin sollen nach ihrer Ansicht die parasympathischen Fasern aus dem Hypothalamus und die sympathischen aus dem Ganglion cervicale sup. auf demselben Weg in den Vorderlappen gelangen. Diese Auffassung ist ebenfalls noch nicht allgemein anerkannt worden.

Trichterlappen (Pars tuberalis)

In Längsrichtung des Lappens verlaufende Arterien und Venen und in Gestalt von Zellsträngen vorkommendes Drüsengewebe. Innerhalb der Stränge finden wir kolloidgefüllte Pseudofollikel. Das Vorkommen von Sinuskapillaren ist schwächer als im Vorderlappen. Die Abgrenzung gegen den Hypophysenstiel erfolgt durch die Pia-

membran. Neben den typischen Tuberaliszellen (entsprechen den gamma-Zellen) treten die beta-Zellen in spärlicher Zahl auf. Die beim Menschen anzutreffenden Plattenepithelnester sind als Reste des Hypophysenganges zu deuten.

Zwischenzone (Zona intermedia)

Nach Hochstetter entwickelt sich der Mittellappen aus den Hirnabschnitten der Rathkeschen Tasche und legt sich früh an den entstehenden Neuralteil an. Während beim menschlichen Embryo und Neugeborenen der Abschnitt noch nachweisbar ist, ist beim Erwachsenen nur eine unselbständige Grenzschicht vorhanden. Die schwach entwickelte Zona intermedia verfügt über die Hypophysenhöhle bzw. die Rathkeschen Zysten, die von Epithel ausgekleidet sind und Kolloid enthalten. Das Epithel der Hinterwand ist ein- und das der Vorderwand mehrschichtig. Zwischen dem Hinterlappen und den Zysten treffen wir Stränge von Epithelzellen aus undifferenzierten Zellen, beta- und gamma-Zellen an. Innerhalb der Stränge sind kolloidgefüllte Pseudofollikel charakteristisch. Ebenso bezeichnend sind die im Bindegewebe liegenden basophilen Zellen, die amöboid in das Parenchym einwandern, besonders entlang den Gefäßen. Mit zunehmendem Lebensalter ist eine Basophileneinwanderung signifikant, deren biologische Bedeutung bisher noch ungeklärt ist. Was den Mittellappen anbetrifft, scheinen die Meinungen noch recht auseinander zu gehen. Während bei den Kaltblütern der Zwischenlappen verhältnismäßig groß ist, ist eine Größenabnahme bei den Säugetieren festzustellen. Der Mittellappen verkümmert allmählich und ist späterhin als Rudiment anzusehen. Manche Autoren lehnen überhaupt die Existenz eines Mittellappens ab.

Scriba schreibt ihm keine selbständige Funktion zu. Der Mittellappen setzt sich als Pars tuberalis im Hypophysenstiel fort, der Hinterlappen im Pedunculus und Bulbus infundibularis. Die Funktion des Zwischenlappens wurde nach Berblinger von den basophilen Zellen des Vorderlappens übernommen, wo auch das Pigmenthormon beim Menschen gebildet werden soll. Die Grenze des Zwischenlappens gegen Vorder- und Hinterlappen ist beim Erwachsenen nicht scharf getrennt (v. Möllendorff). Gelegentlich finden sich im Gebiet des Zwischenlappens kleinere und größere Lymphzellansammlungen. Der Raum zwischen Zellen und Faserstrukturen wird durchinterfibrilläre Kolloidsubstanz ausgefüllt.

Hinterlappen (Neurohypophyse)

Histologisch setzt sich der Hinterlappen aus spezifischer Neuroglia, zahlreichen marklosen Nervenfasern, Bindegewebe sowie Gefäßen zusammen. Das Bindegewebe ist auf die unmittelbare Umgebung der Blutgefäßbahn beschränkt. Vom Zwischenlappen aus sind Gruppen oder einzeln liegende basophile = beta-Zellen in das Hinterlappengewebe eingedrungen. In dem einen Teil der Gliazellen ist Pigment eingelagert, das mit dem Alter zunimmt. In der Neuroglia des menschlichen Hinterlappens sind nach Romeis 4 Arten von Pituicyten, wie die zelligen Bestandteile der Glia genannt werden, zu unterscheiden. Die Pituicyten sind große Zellen mit ein bis mehreren weitverzweigten Fortsätzen, die in ihrem Innern alle Merkmale sekretorischer Funktion aufweisen, aber als Hormonproduzenten nicht sehr in Frage kommen. Der absolute

Beweis der Sekretionstätigkeit wurde von Griffith durch die Gewebeskultur erbracht. Zwischen den Pituitocyten finden wir ein fein verteiltes Glianetz.

1. Reticulopituitocyten:

Von cytoplasmareichen Gliazellen gebildet, die gegenseitig in netzartiger Verbindung stehen. Unregelmäßig geformte Zellen, die nach allen Seiten schmalere und breitere, oft stachelförmige cytoplasmatische Fortsätze aussenden. Das zum Teil feinwabig strukturierte Cytoplasma enthält kleine Granula, die vermutlich Mitochondrien und Sekretkörnern entsprechen. Daneben finden sich gröbere, intensiv geschwärzte Pigmentkörner; außerdem sind zahlreiche, mit Flüssigkeit gefüllte Vakuolen sichtbar. Kerne haben rundliche bis ovoide Form.

2. Mikropituitocyten:

Von einzelnen isolierten Zellen gebildet, die in ihrer Anordnung und Lage oft noch an ein Netzwerk erinnern. Kleine, zarte, zerfetzt und zerrissen aussehende Zellen, die nach allen Seiten hin unregelmäßig gestaltete cytoplasmatische Fortsätze aussenden. Der Kern ist hell, bläschenförmig, scharf konturiert. Im Innern liegen ein bis mehrere Körnchen. Im Cytoplasma kleine Vakuolen und feine Körnchen. Die Zellfortsätze sind meist rein cytoplasmatischer Natur und lassen noch keine Faserstrukturen erkennen. Sie sind der Glia zuzusprechen.

3. Faserpituitocyten:

Laufen in eigenartige, spezifisch strukturierte Faserfortsätze aus. Bizarre Ausläufer der langgestreckten Zellen, deren reife Formen in geschwungene und gekrümmte Fasern übergehen, die kugelige und birnenförmige Anschwellungen zeigen. Form der Zellen schwankend zwischen multipolar, bipolar und unipolar. Die voll entwickelten Pituitocytenfasern nehmen eine Mittelstellung zwischen cytoplasmatischen Ausläufern und typischen Gliafasern ein. Die Länge der Fasern schwankt erheblich. Dicke und Verlauf ist wechselnd. Die Endigung der Fasern ist verschieden.

4. Adenopituitocyten:

Plumpe, cytoplasmareiche Form, mehr oder weniger fortsatzlos. Drüsenzellartiger Charakter. Kern zeigt wechselndes Aussehen, rundlich oder oval und von mittlerem Chromatingehalt. Cytoplasma enthält feine Körnchen. Begrenzung ist verschwommen und unscharf. Später kommt es zu schaumartiger Vakuolisierung des Plasmas. Inhalt der Vakuolen aus eiweißhaltiger Flüssigkeit. Merkmal der holokrinen Sekretion.

Die marklosen Nervenfasern, die durch den Hypophysenstiel in den Hinterlappen eintreten, bilden ein dichtes Netzwerk und reichen bis zur Zona intermedia. Außer den marklosen Fasern dringen nervöse Geflechte mit den Blutgefäßen in den Hinterlappen ein, die dem sympathischen Plexus caroticus entstammen. Der Hinterlappen verfügt also über eine doppelte Versorgung. Das Bindegewebe besteht aus Fasergeflechten, die die Blutgefäße umschließen. Mit dem Lebensalter wächst die Menge des Bindegewebes. Spezielle Erscheinungsformen des Hinterlappenkolloides sind die Herring'schen Körper als ziemlich große Gebilde, in die die marklosen Fasern eindringen und sie wieder verlassen. Nach Bargmann sind diese Gebilde als Verdickungen von

Nervenfasern aufzufassen, beladen mit dem Sekretionsprodukt, das von den vegetativen Ganglienzellen des Hypothalamus gebildet wird und auf dem Weg der Axone durch den Hypophysenstiel in den Hinterlappen gelangt. Der Hinterlappen verfügt über nervale Verbindungen mit dem Kern des Hypothalamus in Form des Tractus supraoptico-hypophyseus, tubero-hypophyseus und hypothalamo-hypophyseus. Die Existenz der Nervenzüge ist fasernatomisch festgestellt worden, die Tierexperimente und die klinisch-pathologischen Untersuchungen lieferten keinen sicheren Beweis ihres Bestehens. Der Hypothalamus wiederum hat Verbindungen zu den übrigen Hirngebieten.

Hypophysenstiel

Er ist als Verbindung zwischen Hypothalamus und Neurohypophyse anzusehen und besitzt dieselben Strukturelemente wie der Hinterlappen, also neben Nervenfasern kernarme Gliafasern. Im oberen Abschnitt ist der mit Ependymzellen ausgekleidete Fortsatz des 3. Ventrikels mit seinen mannigfaltigen Verzweigungen lokalisiert. In der Tiefe der Trichterhöhle ist ein Gliafaserfilz als Schranke zwischen Stielgewebe und Liquor cerebro-spinalis gelagert und erleichtert den Übertritt von Sekreten der Neurohypophyse in den Ventrikel.

Als Schlußglied in der Entwicklung ist nach Romeis die entvakuolierte und entgranulierte Zelle zu bezeichnen. Kolloid wird in allen Abschnitten der Hypophyse und auch in den Gefäßen gefunden, wobei ein besonderer Reichtum in der Region des Zwischenlappens auffallend ist. Hormone ließen sich im Kolloid bisher nicht nachweisen.

Die Blutversorgung der Hypophyse erfolgt von der Art. hypophyseae sup. et inf., die aus der Carotis int. entspringen. Während der Vorderlappen besonders reich durchblutet wird, zeigt der Zwischenlappen eine Gefäßarmut und der Hinterlappen eine spärliche Versorgung. Pfeifer hat sich besonders mit der Architektur der Hypophyse befaßt und eine haarscharfe Grenze zwischen proximalem Teil des Hypophysenstieles und dem drüsenfreien Tuber cinereum gefunden, die eine Gleichschaltung hypothalamischer Zentren mit der Hypophyse im Kreislauf nicht vermuten läßt. Popa und Fielding hatten die Existenz des Portalsystems akzeptiert und glaubten, an der Hirnbasis Kreislaufverhältnisse vorzufinden, wonach die aus der Hypophyse entspringenden Venen sich im Hypothalamus nochmals aufteilen sollten. Nach Popa und Fielding verlaufen die Kapillaren des Vorderlappens teilweise als Venen durch die Pars tuberalis des Hypophysenstieles bis zum Hypothalamus und splitteln sich dort auf. Der Stoffaustausch zwischen dem Hypothalamus und dem Pfortadersystem ist bisher noch nicht bewiesen worden. Der Hypothalamus und die Hypophyse haben getrennte Kapillarsysteme. Die Inkrete sollen durch Gefäßnebenanschlüsse (Portalvenen) den vegetativen Zentren des Hypothalamus zugeführt werden. Auch von anderen Autoren, wie Wislocki und King, wurde das Portalsystem anerkannt, nur über die Frage der Strömungsrichtung des Blutes entstanden Meinungsverschiedenheiten. Popa und Fielding glaubten an die Richtung Hypophyse—Hypothalamus, Wislocki und King stellten die entgegengesetzte These auf. Romeis vertritt die Ansicht der Strömung nach beiden Richtungen, je nach den Druckverhältnissen. Nach Fumagalli bilden alle dem Vorderlappen zufließenden Arterien in der untersten Schicht der Kapsel ein präkapillares Netz, so daß die Ernährung des

Vorderlappens von der Peripherie her erfolgt. Von dort aus werden einige Arterien in das Innere der Drüse vorgetrieben. Der Nachweis der aufsteigenden und absteigenden Arterie und ihres Gefäßverlaufes in der Hypophyse wird erbracht. Außerdem findet man eine zentral in der Drüsensubstanz gelegene Arterie. Die untere Hypophysenarterie versorgt den Hinterlappen und den mittleren und oberen Teil der Pars intermedia. Der Hypophysenstiel hat ziemlich komplizierte Verhältnisse. Die arterielle Durchblutung erfolgt aus der oberen Hypophysenarterie. Die Venen bilden ein Rete mirabile venosae. Für eine direkte Abführung der Inkrete der Hypophyse durch den Liquor bestehen keine Anhaltspunkte. Nach Pfeifer entstehen die „Blutdepotorgane, zu denen die Hypophyse gerechnet wird, ganz allgemein aus dem Nebenschluß der Arterie, einer Kapazitätsänderung des Blutstrombettes im Sinne der Erweiterung, der Stromverlangsamung, einer sickernden Berieselung des inkretspendenden Gewebes, der Entleerung dieser Blutdepots in Quanten und Rückführung des biochemisch veredelten Blutes über die Venen in den Kreislauf.“

Wir wissen, daß gerade dem Gefäßnetz eine große Bedeutung als humoralem Verbindungsweg zwischen Hypophyse und Thalamus beigemessen wird, wenn es auch bis zum heutigen Tage in der Frage des Hormontransportes bei den verschiedensten Hypothesen geblieben ist:

- a) direkter Transport der Hypophysenhormone über den allgemeinen Kreislauf (Hämokrinie),
- b) über den Liquor bzw. den Recessus infundibuli (Hydrancephalokrinie),
- c) über eine Steuerung durch marklose Nervenfasern (Neurokrinie),
- d) über den Virchow-Robinschen Raum der Gefäße (Hämoneurokrinie), Raum zwischen der Intima pia und der Adventitia der Gefäße, der wahrscheinlich mit Liquor gefüllt ist,
- e) Annahme sezernierender Nervenzellen in den vegetativen Zentren des Diencephalon (Neurosekretion nach Scharrer oder Neurokrinie nach Roussy und Mosinger).

Aus der Tatsache, daß nach der Zerstörung der Hypophyse unter Schonung des Zwischenhirns nicht immer dauernde Polyurie eintritt und es erst nach Zerstörung des Tuberculum cinereum dazu kommt, wird geschlossen, daß das Zwischenhirn zur Bildung von Sekreten befähigt ist. Die Sekretbildung des Zwischenhirns ist von Roussy bestätigt worden. Kolloidbildung in Ganglienzellen des Nucleus supraopticus und Abwanderung des Kolloides über den Nervenfortsatz in die Kapillaren wurden beobachtet. Der Nucleus paraventricularis und supraopticus im Hypothalamus sind in der Zytoarchitektur relativ scharf, in der Angioarchitektur haarscharf abgegrenzt. Man hat besondere Gefäßformen für die Kerne des Hypothalamus (Kraushaararterien) kennengelernt. Es wird eine selbständige Blutversorgung der paramedian gelegenen Abschnitte des Hypothalamus angenommen, deren Gefäßäste nicht im direkten Zusammenhang mit den Hypophysengefäßen stehen. Nach Spatz besteht auch die Möglichkeit eines engen Stoffaustausches zwischen Adeno- und Neurohypophyse auf Grund der eigenartigen histologischen Struktur der Kontakt-

fläche. Es fehlt nämlich die äußere Gliafaserdeckschicht zwischen den beiden Hypophysenanteilen. Ferner wurden eigentümliche schlingenförmige Gefäße in der Neurohypophyse in der Nähe der Kontaktfläche nachgewiesen. Offenbar wird das Blut aus der Adenohypophyse über jene schlingenförmigen Gefäße durch neurohypophysäres Gewebe hindurch geleitet (Nowakowski). Sehr wahrscheinlich stellen die schlingenförmigen Gefäße Teile des von Popa und Fielding aufgestellten hypophysären Pfortadersystems dar. Es scheint die Annahme eines Hormontransportes aus dem Vorderlappen nach dem Pedunculus auf dem Blutwege unter gleichzeitiger Beanspruchung der Lymphwege möglich, ohne daß die im Recessus infundibuli sich sammelnden Inkrete mit dem Hypothalamus direkt in Kontakt kommen. Auf die Mutmaßung der Anwesenheit von Inkreten aus dem Vorderlappen im 3. Ventrikel bzw. dessen Wand wird ausdrücklich hingewiesen. Die an den seitlichen Polen der Hypophyse vorhandenen Venae vorticosae finden ihren Abfluß nach dem Sinus cavernosus, der aber auch nach dem Sinus circularis und dem Sinusnetz möglich ist. Die Sammelvenen münden in Kapselvenen (sinusartige Bluträume). Altenburger schreibt, daß die von der Hypophyse produzierten Vorderlappenhormone durch die Lymph- und Spalträume des Hinterlappens über das Zwischenhirn teils in die Blutbahn teils in den Liquor geleitet werden. Nach Laubenthal ist eine direkte Einwirkung des Sekrets auf den Nucleus paraventricularis, supraopticus und tuberi nicht abzulehnen. Die direkte Einwanderung von Hormonsekreten aus der Hypophyse über den Hypophysenstiel in das Zwischenhirn ist denkbar. Über der Hypophyse liegt der 3. Ventrikel, d. h. daß das mit den Hormonen beladene Blut das Diencephalon nochmals durchströmt, über die Nervenkernegebiete gelangt und erst dann abfließt.

Im übrigen konnte ein 24-Stunden-Rhythmus der Hypophyse bei Beobachtung der quantitativen Verhältnisse von eosinophilen, basophilen und chromophoben Zellen bei Tauben gefunden werden. Es ist hierbei interessant, daß dem Lichtwechsel als einer Folge der Achsendrehung der Erde nach Jores ein entscheidender Anteil beim Zustandekommen des Tagesrhythmus beim Menschen zukommt. Wir wissen heute, daß die von den Augen aufgenommene Lichtmenge bei Tieren nicht nur dem Sehen dient, sondern auch Vorgänge der inneren Drüsensekretion gesteuert werden, nach Scharrer auf dem Wege über das vegetativ-optische System, d. h. über Sehebene, Zwischenhirn, Hirnanhang einen bedeutenden Einfluß ausüben. Die Richtigkeit dieser Ansicht wird durch die Beobachtungen an Blinden gestützt, die deutliche Veränderungen im Wasser- und Kohlenhydrathaushalt zeigen. Selbst die Hypophyse kann in ihrer Entwicklung gehemmt werden, womit eine morphologische Alteration der Sella turcica verknüpft ist. Selbst bei Gesunden kann durch Verbinden der Augen in einigen Wochen eine Störung der Wasserausscheidung, kombiniert mit psychischen Erscheinungen, auftreten. Vielleicht läßt sich die besondere Ulcushäufigkeit im Frühjahr und Herbst durch den Lichtwechsel als besonderer Stress auf die Hypophyse erklären. Dazu kommt noch folgende Feststellung, daß die Kälte auf die Struktur der Hypophyse einen stärkeren Einfluß nimmt. Tierexperimentell wurde festgestellt, daß bei Kälte im Vorderlappen folgende Veränderungen auftreten:

Degranulation der alpha-Zellen, Bildung kleiner Vakuolen, Schrumpfung der Zellen, pyknotischer Kern. beta-Zellen werden größer, cytoplasmatisch und übervakuolisiert. Große Vakuolen werden ausgestoßen.

Hinterlappen: Ansammlung von interzellulärer Flüssigkeit. Zu einer Anhäufung von Kolloid kann es kommen. Phase einer Hypersekretion. Auch die Dunkelheit hinterläßt in der Hypophyse merkbare Veränderungen:

Im Vorderlappen starke Vermehrung der Eosinophilen, ein völliges Schwinden der Basophilen, Vergrößerung der Kerne und des Zelleibes der Eosinophilen, unscharfe Zellgrenzen, stark färbbare Granula. Der Zwischenlappen ist auffallend kolloidreich. Der Hinterlappen zeigt Hyperämie und Kolloidreichtum. Zustand der Hyperfunktion.

III. Entwicklung der Nebenniere und histologische Struktur

Entwicklungsgeschichtlich vereinigen sich zwei verschiedene Anteile, ein mesodermaler Organabschnitt mit einem Abkömmling des Nervensystems. In die mesodermale Rindenanlage wandern im 2. Monat aus dem benachbarten Sympathikus stammende, also ektodermale Zellelemente ein, sogenannte Sympathikogonien, die später zur Marksubstanz ausreifen. Anatomisch besteht die Nebenniere, die ein Durchschnittsgewicht von 5—10 g aufweist, aus einer Bindegewebskapsel, einer gelblichen Rinde, die 80—90% des Gesamtorgans einnimmt und einem weiß-grauen, durch Zerfallsbereitschaft sich auszeichnendem Mark. Die gelbliche Farbe der Rinde rührt von dem Reichtum an Lipoiden her. Histologisch lassen sich im Bereich der Rinde mit ihrem Epithelgefüge drei nicht scharf voneinander abgrenzbare Schichten unterscheiden:

1. die Zona glomerulosa,
2. die Zona fasciculata,
3. die Zona reticularis.

Die Zona glomerulosa besteht aus einer zwei- bis dreireihigen Schicht kleiner, runder Zellen mit einem sehr chromatinreichen Kern, die Zona fasciculata aus Strängen großer Zellen mit hellwabigem Protoplasma und die Zona reticularis aus kleinen Zellen in regelloser, netzförmiger Anordnung. Die Epithelzellen sind zu radiär gelagerten Formationen zusammengeschlossen und werden durch weite Blutkapillaren voneinander getrennt, die in Richtung des Markes verlaufen. Der Oberfläche der Zellnester liegen Gitterfasergespinnste an. Während die Zellen der Zona glomerulosa nur spärlich Lipoidkörnchen aufweisen, zeigen die großen Kerne der Zellen der Zona fasciculata, die den größten Teil der Rinde einnimmt, reichlich Lipoide, Cholesterin und Cholesterinester. Dagegen ist die Zona reticularis mit einer aufgelockerten, netzartigen Anordnung der Zellstränge durch ihre Lipoidarmut, ihre Pigmentgranula und Epithelzellen ausgezeichnet, die ihr ein bräunliches Aussehen verleihen. Im Grenzgebiet der Zona fasciculata und reticularis haben wir den Ort eines lebhaften Zellunterganges vor uns. Von Tonutti sind die Grenzfelder als Transformationsfelder bezeichnet worden. Sie sind durch ihre Entfaltung und Rückbildung charakterisiert. Die Zona fasciculata, aus der die Zona reticularis und glomerulosa hervorgeht, ist vermutlich der Hauptproduzent der Sexualhormone. Die Altersveränderungen der Rinde bestehen im Bereich der Zona fasciculata in Verbreiterung, Vergrößerung der Zellen und Vermehrung des Lipoidgehaltes, im Bereich der Zona reticularis in der Abnahme des Volumens und Veränderung des Aussehens der Zellen und Anreicherung