

Aus dem Pathologischen Institut des Landeskrankenhauses Neustadt i. Holstein
(Leiter: Dr. med. habil. R. RABL).

Der Weg des Neurosekrets vom Hypothalamus zum Vorderlappen der Hypophyse.

Von

RUDOLF RABL.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. Oktober 1954.)

Das in den großzelligen Grisea des Hypothalamus (Nucleus supra-opticus und paraventricularis) gebildete Neurosekret nimmt seinen Weg entlang dem Tractus supraoptico-hypophyseus bzw. paraventriculo-hypophyseus durch das Infundibulum zum Hinterlappen der Neurohypophyse, um dort gespeichert zu werden (BARGMANN und Mitarbeiter). Das Bilden, Weiterleiten und Speichern des Neurosekrets wird vor allem hämatogen beeinflusst. Dabei kann es zu Strukturänderungen der Ganglienzellen, zu einer Lockerung der Synapse zwischen Blutgefäßen und Ganglienzellen, zu einer serösen Entzündung mit einer Ablösung von Pituicyten aus dem Gewebsverband oder sogar zu Nekrobiosen oder Nekrosen im Infundibulum kommen (RABL). Diese Reaktionen können genau so wie an anderen Körperstellen gefäßbedingt oder durch Gewebeschäden hervorgerufen sein. Die zuletzt angeführte Folge entsteht beispielsweise als Endstadium eines Erschöpfungszustandes des sog. Adaptationssyndroms. Die verschiedenen Gewebsreaktionen führen zu Unterschieden in der Neurosekretion, die von physiologischen Grenzen einen fließenden Übergang zu pathologischen Folgen haben, ohne daß sie sich sofort klinisch auswirken müssen.

Dieser Weg des Neurosekrets vom Hypothalamus zum Hinterlappen der Neurohypophyse ist nicht die einzige Ausstrahlung auf extracerebrale Gewebe. Vor allem ist oft auf die *Einwirkungen zum Vorderlappen der Hypophyse* hingewiesen worden, die von hier auf andere Organe ausstrahlen. Sie *müssen daher in der folgenden Untersuchung geprüft werden*, nachdem jetzt der anatomische Bau des Hypophysenstiels in seinem Zusammenhang mit dem Hypothalamus und der Hypophyse aufgeklärt worden ist.

Für die Physiologie ist es dagegen schon seit langer Zeit eine feststehende Tatsache, daß der Hypothalamus mit dem Vorderlappen der Hypophyse funktionell zusammenhängt (SPATZ). Die hypothalamische Kontrolle der Vorderlappensekretionen soll dabei in weitem Maße humoral gesteuert werden (HARRIS). Dieser Einfluß ist um so wichtiger, da die Koordination aller hormonaler Rhythmen als Aufgabe des Hypophysenvorderlappens anzusehen ist, dessen glandotrope

Hormone die peripheren Inkretdrüsen wie ein Schaltwerk regulieren (JAHN). Dabei ist das Zwischenhirn nur der Modulator oder Tonisator der organismischen Regulation, die mehr oder minder automatisch in den einzelnen Organen oder hormonal reguliert in den Organsystemen abläuft (STURM).

Es wird der vegetative Funktionskreis im engeren Sinne (Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinde), der generative Funktionskreis zur Arterhaltung (Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Gonaden) und der energetische Funktionskreis (Hypophysenvorderlappen-Thyreoidea) unterschieden (STURM). Der erste dient der SELYESchen Anpassungsfunktion. Trotzdem scheint die Verbindung des Diencephalon mit der Hypophyse nicht bei jedem sog. Stress-Mechanismus notwendig zu sein (BACHMANN).

Ob und wie durch die Impulse beispielsweise die ACTH-Produktion und der Abgang des Hypophysenvorderlappens beeinflußt wird, steht noch dahin (BACHMANN). Immerhin scheint die neurale (neurosekretorische) oder nervale Regulation über Zentren des Hypothalamus für die Sekretion des ACTH von ausschlaggebender Bedeutung zu sein, da im Tierexperiment ein Durchschneiden der Nervenbahnen vom Zwischenhirn zur Hypophyse die vermehrte ACTH-Ausschüttung durch exogene Reize verhindert.

Auch andere Wirkungen des Hypothalamus sind ebenso durch den Vorderlappen der Hypophyse zu deuten. Nach einer elektrischen Reizung des Hypothalamus wird z. B. eine Zunahme des Adrenalin-Arterenols beobachtet (BRÜCKE, KAINDL und MAYER) und bei ausgewachsenen Kaninchen kommt es zur Ovulation bzw. Bildung von gelben Körpern mit Blutfollikeln (KUROTSU, KURACHI, TABAYASHI und BAN).

Diese vielen Befunde machen es notwendig, den Weg des färbereichs darstellbaren Neurosekrets in den Vorderlappen der Hypophyse zu verfolgen, wofür alle Wegstrecken untersucht werden mußten.

Für die eigenen Untersuchungen steht das bereits für frühere Teile der Arbeit verwendete und dort näher angegebene Material zur Verfügung, so daß hierauf verwiesen werden kann. Die dabei unter anderem notwendige Gomori-Färbung mit Chromalaun-Hämatoxylin-Phloxin gilt als die Methode der Wahl, obgleich auch andere Teile hiermit darstellbar sind. Im Speziellen bildet der mit der Gomori-Färbung nachweisbare Niederschlag eine Art Trägersubstanz für die Wirkstoffe des Hypophysenhinterlappens (E. und B. SCHARRER, BARGMANN, HILD, ZETTLER, SCHIEBLER, HAGEN). Von den untersuchten Fällen wurden beide Abschnitte, d. h. der Hypophysenstiel mit dem basalen Teil des Hypothalamus und die Hypophyse untersucht, wodurch ihre gegenseitige Abhängigkeit beurteilt werden kann. Ein Teil des Materials konnte bereits während der ersten 2–4 Std nach dem Tode fixiert werden, so daß die Zellen nicht postmortal geschädigt waren. Hierauf beziehen sich auch die Abbildungen. Dadurch wurde gleichzeitig die Annahme ausgeschlossen, nach der die Menge der Gomori-positiven Substanz vom Zeitpunkt des Fixierens nach dem Tode abhängig ist (BECK).

Die Ganglienzellen der *großzelligen Grisea des Hypothalamus* geben ihr Neurosekret an die ableitenden Nervenbahnen ab. Es wird dabei von einer Nahtstelle zwischen Nerven und Hormonen am Zwischenhirn-Hypophysensystem gesprochen (KOELLE). Sie können dabei aus zahlreichen Ursachen (Hypoxydase, osmotischem Druck, Kochsalzkonzentration u. a.) beeinflußt werden. Der Einfluß entsteht, da dieses Gebiet 6mal so stark wie der übrige Hypothalamus mit Gefäßen versorgt wird, nachdem sich die Capillaren ohne Hinzutreten neuer Zuflußgebiete in ein

dichtes Netz auflösen (HOFF). Hierdurch werden die Capillaren dieser Grisea entsprechend langsamer als die angrenzenden Gehirngebiete durchströmt. Der Einfluß auf die an ihnen gelegenen Ganglienzellen ist daher um so größer. Hierdurch kommt es zu stärkeren Folgen.

Dagegen müßte das Neurosekret bei einem Wirkungsmechanismus auf den Hypophysenvorderlappen retrograd in die Blutbahn gelangen. Die engen Beziehungen zwischen ihnen und den neurosekretorischen Zellen würden einen solchen Modus der Sekretabfuhr Vorschub leisten. Andererseits bestehen zwischen diesen Capillargebieten und dem Vorderlappen der Hypophyse keine nennenswerten Anastomosen. Es gibt zwar an der Basis des Hypothalamus geringe Verbindungen zu den dort beginnenden und zum Hypophysenvorderlappen reichenden Pfortadern. Von einer engen Beziehung der großkalibrigen Drüsengefäße der Hypophyse zum Nucleus supraopticus oder sogar einem Aufsteigen zum Nucleus paraventricularis ist jedoch nichts zu bemerken (PFEIFER). Der Hypophysenstiel und die vegetativen Zentren des Hypothalamus sind außerdem weder durch Venen noch durch Arterien einer nennenswerten Größe miteinander verbunden. Hier sind lediglich kollaterale Capillaren vorhanden (WISLOCKI und KING), so daß die beschriebene Gegend des Hypothalamus eine hierfür unabhängige Blutversorgung besitzt. Daher kann das Blut aus dem Gehirn zur Hypophyse auf diesen Wegen nur sickern (PFEIFER).

Ferner sind die beschriebenen Pfortadern an der Oberfläche des Hypophysenstiels mit den Basilarvenen verbunden. Nur ein Teil ihres Blutes kann daher zum Vorderlappen der Hypophyse fließen. Dieser Weg wird ferner dadurch eingeschränkt, daß die Gefäße bereits im oberen Teil epitheloidzellige Sperrgürtel und muskuläre Ringe besitzen, wodurch die Blutströmung zu den Basilarvenen erleichtert wird.

Dadurch, daß die Abgabe des Neurosekrets in die Blutcapillaren des Hypothalamus erschwert ist, sind hier keine Leukocyten mit Gomori-positiven Granula. Außerdem sind nur vereinzelt kleinste Teile der Capillaren im Nucleus paraventricularis mit Chromalaun-Hämatoxylin-Phloxin färbbar.

Ein Weiterleiten des Neurosekrets auf dem Blutwege von den großzelligen Grisea des Hypothalamus zum Vorderlappen der Hypophyse muß daher abgelehnt werden.

Anders liegen die Verhältnisse im *Hypophysenstiel*. In ihm befinden sich die langen Spezialgefäße (SPATZ, NOWAKOWSKI), die von der A. hypophyseae superior ausgehen und in die Pfortadern einmünden. Sie bilden am Ende ein Capillarnetz, das an den Nagelfalz erinnert (SPATZ, MORIN). Diese sind nicht die einzige Verbindung zwischen der A. hypophyseae superior und dem Plexus im Vorderlappen der Hypophyse. Sie sind vielmehr eine Nebenbahn, da der Hauptweg unter Um-

gehung der Pfortadern in die Capillaren der Hypophyse einmündet, wobei eine Anastomose mit der A. hypophyseae inferior besteht.

Die Capillaren des Infundibulum sind also nicht, wie z. B. diejenigen vom Hinterlappen der Neurohypophyse unmittelbar dem allgemeinen Kreislauf angeschlossen (SPATZ). Dabei entsteht in diesem Gebiet eine Blutspeicherung (SPANNER). Die ungleichmäßige Blutströmung in den Pfortadern wird durch diese Nebenbahnen nicht unterstützt.

Um die angegebenen Endschlingen der Spezialgefäße liegen die, teilweise zusammengebündelten, Fasern der hypothalamisch-hypophysären Nervenbahnen, an denen das Neurosekret zum Hinterlappen der Neurohypophyse gelangt. Im peripheren Teil des Infundibulum treten außerdem an die Capillaren feine Nervenfasern, die sich in mehrere Ästchen aufsplintern und hier endigen (RUMBAUER). Daher ist anzunehmen, daß Neurosekret von den Nerven in die Blutbahn übertreten kann. Das entlang dem Tractus hypothalamo-hypophyseus vorhandene Neurosekret ist daher bis zu den Faserendigungen an den Capillaren des Processus infundibularis zu verfolgen, so daß von hier aus Beziehungen zu den Gefäßen der Adenohypophyse bestehen (PALAY). Durch das Zusammenwirken von Nervenfasern und Gefäßen sind somit Hypothalamus und Vorderlappen der Hypophyse indirekt miteinander verbunden (RUMBAUER).

Die Möglichkeit vom Übertritt des Neurosekrets in die Blutbahn ist im Bereich dieser Capillaren besonders leicht möglich, da der Gefäßbau geändert ist (CLARA) und die Capillaren in einem Gewebe liegen, das eine seröse Entzündung (RABL), bzw. ein indurierendes Ödem (SMEREKER) durchmachen kann. Daher werden die Gefäßschlingen als Penetrationsplexus bezeichnet (WISLOCKI). An diesen Capillaren sind regelmäßig Fasern nachzuweisen, die mit Chromalaun-Hämatoxylin-Phloxin anfärbbar sind und sich über längere Strecken verfolgen lassen. Niemals ist jedoch derartige Gomori-positive Substanz im Protoplasma der Capillarendothelien zu finden. Sogar eine schwache gleichmäßige Färbbarkeit wurde niemals beobachtet. Vergleichsweise wird für den Hinterlappen der Neurohypophyse das im perivaskulären Faserbezirk angehäuften Neurosekret als Ausschwemmungsstadium bezeichnet (HILD). Dagegen liegen innerhalb der Capillaren sehr oft Leukocyten, die kleine, stark färbbare Granula enthalten. Diese Leukocyten finden sich nicht nur in der Mitte der Strombahn, sondern auch an den Gefäßwänden. Daher muß mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß sie das hier nachweisbare Neurosekret aufnehmen, nachdem sie an der Gefäßwand haften geblieben waren. Die Voraussetzung hierfür ist die verlangsamte Blutströmung.

Hierzu sind weitere Beobachtungen zu berücksichtigen. Die Enden der erwähnten Capillarschlingen haben einen stark gedrehten Verlauf,

durch den die Blutströmung behindert wird. Außerdem sind hier Stasen und Thromben nachzuweisen, während sie in den anderen Teilen der beschriebenen Gefäßbahnen niemals beobachtet werden konnten. Dies gilt auch für die gestreckt verlaufenden Abschnitte in der Nähe der Pfortadern. Allerdings ist die Bildung hyaliner Thromben außer den lokalen Ursachen von den Allgemeinerkrankungen abhängig.

Ob das Neurosekret verdünnt oder verflüssigt in die Blutbahn gelangt, ist nicht festzustellen, da es dann nicht mehr darstellbar bleibt. Vergleichsweise wird im Hinterlappen der Neurohypophyse eine Verflüssigung oder Umwandlung des granulären Sekrets durch ein Herauslösen aus dem Neuroplasma der Zellgeflechte oder ein Durchgängigwerden der Capillarwände in Betracht gezogen (HILD).

Allerdings sind nicht immer mit Chromalaun-Hämatoxylin-Phloxin färbbare Capillarwandfasern oder Leukocyten im Infundibulum vorhanden. Die Stärke und die Art der Durchblutung scheint wichtiger als die spezielle Krankheit zu sein. Diese übt aber auf die Durchblutung und das Gewebe einen Einfluß aus, da sogar sekrethaltige Nekrobiosen bis zu den Gefäßen reichen. *Das Neurosekret tritt daher im Bereich der Penetrationsplexus der Infundibulumcapillaren in das Blut über, mit dem es in den Vorderlappen der Hypophyse gelangt.*

Der Abfluß aus den Infundibulumcapillaren erfolgt direkt oder durch Drosselvenen des Mantelplexus in die *Pfortadern*. In ihren Wänden sind nur vereinzelt mit Chromalaun-Hämatoxylin-Phloxin anfärbbare Fasern nachweisbar. Die in das Portalsystem erfolgende hypothalamische Neurosekretion (HARRIS) muß jedoch mehr in die Infundibulumschlingen verlegt werden.

Ob die Durchblutung der Pfortadern durch perivascular gelegene sympathische Nervengeflechte (HARRIS) nervale Einflüsse aus zentralen sympathischen Arealen vermittelt, läßt sich nicht beweisen. Da jedoch die für die Neurosekretion wichtigen großzelligen Grisea des Hypothalamus nervenfreie Capillaren haben, ist eine derartige Abhängigkeit unwahrscheinlich.

In den Pfortadern liegen im Vergleich mit den Infundibulumcapillaren wenige Leukocyten. Thromben waren niemals vorhanden. Kolloidtropfen von der mehrfachen Größe eines Blutkörperchens sind beschrieben worden (POPA und FIELDING). Der Unterschied gegenüber den Infundibulumcapillaren ist dadurch zu erklären, daß das Blut der Pfortadern teilweise aus den Basilarvenen und sogar aus dem Hypothalamus strömt.

Die Strömung des Pfortaderblutes in die Sinuscapillaren des Vorderlappens ist physikalisch leicht zu erklären, da sie den Druckverhältnissen entspricht (MERÉNYI). Für die Katzenhypophyse soll sie allein in Betracht kommen (MERÉNYI). Allerdings sind hierfür vasomotorische Endigungen, glatte Muskelfasern (GREEN) und Sperrgürtel (SPANNER) in den Wänden zu berücksichtigen. Daneben gelegene Drosselkörper sind,

wie auch sonst, als Sondereinrichtung des regulativen Kreislaufs anzusehen (PFEIFER).

Das Pfortaderblut fließt jedoch sicher nicht nur zum Vorderlappen der Hypophyse, wie seine Regulationsmechanismen ergeben (SPANNER). Es handelt sich also um Gefäße, die eine umkehrbare Strömungsrichtung haben, wodurch offenbar Differenzen des Blutdrucks ausgeglichen werden (PFEIFER). Die Pfortadern sind daher wie Pendelgefäße nach zwei Richtungen, demnach hypophysen- bzw. hypothalamuswärts, durchströmbar.

Hierdurch sind experimentelle Befunde zu erklären (POPA und FIELDING, WISLOCKI und KING). Auch weitere Beobachtungen sind in Betracht zu ziehen, da es fraglich erscheint, ob die neurohumorale Regulation nur vom Hypothalamus zur Hypophyse gerichtet ist. Beispielsweise wurden nach Verabreichung von Cortison oder ACTH Chromatolysen und Cytoplasmavacuolisierungen in bestimmten Bezirken des Hypothalamus und Thalamus beobachtet (CASTOR). Auch mit der Übertragung von Gonatropinen aus dem Vorderlappen der Hypophyse in die Capillarschlingen des Infundibulum wird gerechnet (SPATZ).

Weitere Befunde gehören ebenfalls hierzu. Während normalerweise der Hypothalamus das Sekretionsverhältnis der gonadotropen Hormone reguliert, entsteht bei Tieren mit durchtrennten Hypophysenstielen auf eine Kältereizung kein Einfluß auf die Cyclen (DEMPSEY und UOTILA). Ein experimentell erzeugter Diabetes insipidus wird durch die Höhe des durchtrennten Hypophysenstiels und die Integrität des Vorderlappens beeinflusst. Auch die Aktivierung des thyreotropen Hormons im Vorderlappen muß vom Hypophysenstiel und dem cervicalen Sympathicus abhängig sein (UOTILA).

Die Pfortadern münden an ihrem unteren Ende in das große *Capillarnetz des Vorderlappens der Hypophyse*, das außerdem direkt von den Arterien versorgt wird. Diese Blutzufuhr erfolgt durch die A. hypophyseae superior und inferior, die durch interparenchymatöse Anastomosen (WINTERSTEIN) miteinander verbunden sind (PFEIFER, SPANNER, WISLOCKI und KING).

Alle diese Gefäße bilden in der Faserschicht der Kapsel ein präcapilläres Netz, wodurch der Vorderlappen von der Peripherie aus ernährt wird (PFEIFER). Dann geht das schwache arterielle Gefäß schlagartig in die sinusartig erweiterten Venen über. Hierdurch wird die Strömung verlangsamt. Die größere Verweildauer des Blutes ermöglicht dann einen biochemischen Stoffaustausch mit der Umgebung (PFEIFER). Diese arterielle Blutzufuhr wird für die Katzenhypophyse abgelehnt (MERÉNYI).

Die Capillaren bilden im Vorderlappen ein engmaschiges Netz, zwischen dem die Parenchymzellen liegen. Besonders stark wird die Blutströmung in den zentralen Teilen des Vorderlappens herabgesetzt. In diesem Gebiet sind oft Leukocyten, die feinkörnig mit Chromalaun-Hämatoxylin-Phloxin färbbare Granula enthalten. Sie liegen in den Gefäßlichtungen und an den Capillarwänden, wobei sie gelegentlich schwer von Endothelien zu unterscheiden sind. Auch im Protoplasma dieser Zellen finden sich gleiche Granula. Dagegen werden Wandfasern

der Gefäße nicht gefärbt. Eine Ausnahme bildet eine Hypophyse, in der vereinzelt sehr kleine Abschnitte dünner Fasern angefärbt waren. Dagegen sind Zellen mit verquollenen Gefäßwänden niemals imprägniert. Mit einer Fixierung von Neurosekret durch die Endothelien muß also gerechnet werden. Eine bestimmte Lokalisation im Vorderlappen ist nicht vorhanden, obgleich zentral gelegene Stellen besonders in der Nähe der Zwischenzone bzw. des Hinterlappens häufig stärker als der vordere Pol betroffen sind. Grundsätzliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Abschnitten bestehen jedoch nicht. Wahrscheinlich sind die Befunde nur der Ausdruck der verschiedenen starken Blutströmung, die sich durch die Einmündungsstellen der Pfortadern bzw. der Arterien und der Ausmündung in das Stratum vasculare der Kapselvenen ergibt.

Vor allem ist Neurosekret in zahlreichen *Parenchymzellen des Vorderlappens* zu finden. Es ist in verschiedener Form nachzuweisen. Am Anfang stehen gleichmäßige, d. h. nicht granuläre Durchtränkungen von α -Zellen, deren acidophile Substanz neben der gleichmäßig blau färbbaren Flüssigkeit vorhanden ist. Die Zellen sind in ihrer Größe und Struktur nicht verändert. Außerdem finden sich acidophile Zellen, in denen stärker färbbare, scharf abgrenzbare, große Tropfen liegen. Sie kommen als einzelne große oder als mehrere kleine Tropfen vor. Eine bestimmte Lokalisation innerhalb der Zellen ist nicht nachzuweisen. Nicht selten sind die Tropfen auf die eine Hälfte der Zellen beschränkt, ohne daß hierdurch die Kerne komprimiert oder in ihrer Struktur verändert werden. Mit zunehmender Konzentration der Substanz entstehen ungleichmäßig große Schollen. Um sie sind oft helle Höfe zu erkennen. Erst bei einer stärkeren Anhäufung meistens kleiner, jedoch stets unregelmäßig gestalteter Schollen nimmt die Acidophilie der Zellen ab. Schließlich liegen die Schollen in chromophoben Zellen, deren Kerne gut erhalten bleiben. Daher ist die Gomori-positive Substanz nicht immer feinkörnig oder füllt die ganze Zelle aus. Daraus folgt, daß es sich nur um eine Kondensation einer ursprünglich gelösten Substanz handelt, wobei die Zellstruktur chromophob geworden ist. Derartige Zellen lösen sich nicht auf oder werden in die Blutbahn abgestoßen.

Die Ablagerungen sind weder mit HEIDENHAIN'schem Hämatoxylin, noch mit Masson in der Modifikation nach GOLDNER zu färben oder mit Silber nach BIELSCHOWSKY-GROSS-FEYRTER zu imprägnieren. Es handelt sich somit um die gleichen Charakteristika, die bei dem Neurosekret in der Neurohypophyse gemacht worden sind (RABL).

Ob außerdem basophile Zellen von Chromalaun-Hämatoxylin-Phloxin-färbbarer Flüssigkeit durchtränkt werden, ist nicht immer sicher zu sagen, obgleich der Farbton beider Substanzen zu unterscheiden ist. Die Tatsache, daß jedoch niemals Reste basophiler Granula neben Gomori-positiven Schollen auftreten, spricht dafür, daß nur die acidophilen Zellen in Betracht kommen.

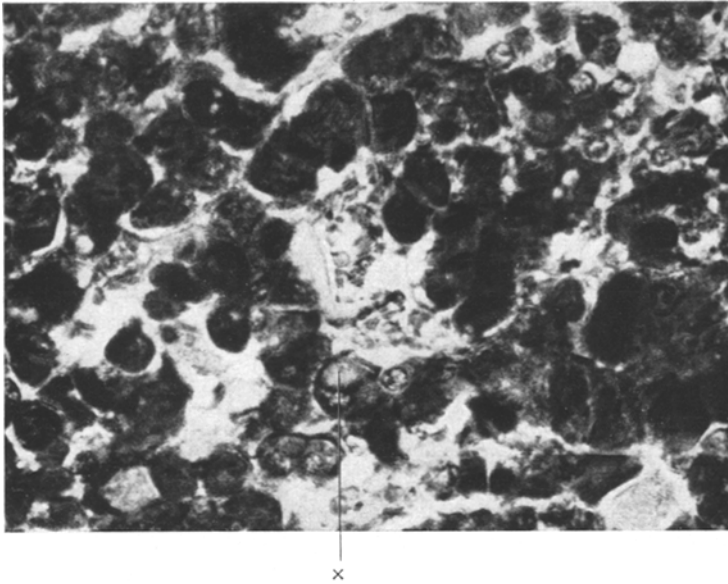


Abb. 1. Vorderlappen der Hypophyse mit sehr vielen eosinophilen Zellen. Im unteren Teil eine Stelle mit Gomori-positiv färbbarer Vacuole (x).

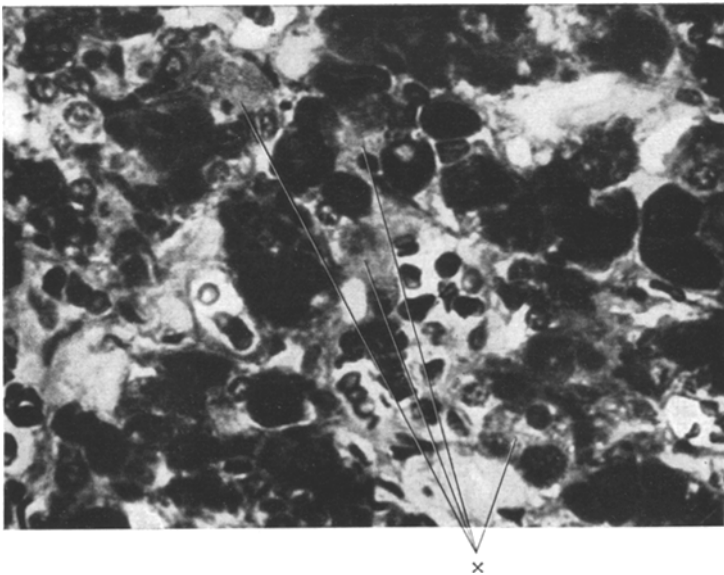


Abb. 2. Beginnende Chromophobie eosinophiler Zellen des Hypophysenvorderlappens (Gomori-Färbung).

Die chromophoben Zellen entsprechen weitgehend den hypochromatischen α -Zellen, obgleich ihr Protoplasma keine Vacuolen zu enthalten

braucht. Ergänzend sei hinzugefügt, daß in der Hypophyse bei einer Gravidität nur eine geringe Neurosekretablagerung in Parenchymzellen vorhanden war, obwohl sich hierdurch viele Chromophobe entwickelt hatten. Außerdem war bei einem Kind gleichfalls kein Neurosekret in den Drüsenzellen abgelagert. Ob hierbei auch die andere Struktur der Capillaren im Infundibulum zu berücksichtigen ist, kann vorläufig nicht entschieden werden.

Die Unterschiede in der Stärke der Ablagerung nicht nur in den Capillarwänden, sondern vor allem auch in den Parenchymzellen sind zwischen den verschiedenen Hypophysen sehr groß. Eine gesetzmäßige Abhängigkeit von bestimmten Erkrankungen oder vom Lebensalter der Erwachsenen ließ sich nicht nachweisen, da sogar bei marantischen Patienten Gomori-positive Substanz vorhanden war. Bemerkenswert ist allerdings, daß nur bei 15 von 49 daraufhin untersuchten Hypophysen derartige Parenchymzellen vorhanden waren.

Früher wurden Gomori-positive Tröpfchen zwischen den Parenchymzellen der Adenohypophyse nachgewiesen (STIGLIANI). Dabei besteht die Möglichkeit einer Abhängigkeit von den Capillaren, da die Blutbahn und die Drüsenzellen des Vorderlappens der Hypophyse vom Menschen nicht nur durch Endothel und ein Grundhäutchen, sondern außerdem durch eine Basalmembran voneinander getrennt sind. Beide Teile bilden ein argyrophiles Fasernetz und eine Grundsubstanz. Die Basalmembran ist zellarm. Das Grundhäutchen hat Fibrocyten und Pericyten (VESTER).

Die Speicherung in den Capillaren und Parenchymzellen steht in keiner bestimmten Abhängigkeit voneinander. Auch Gomori-positive Leukocyten sind nicht in allen Vorderlappen zu finden. Wie weit daher besondere Reaktionen der Zellen zu berücksichtigen sind, ist vorläufig nicht zu entscheiden.

Dagegen lassen sich bei Ratten mit der gleichen Färbung basophile Zellen des Hypophysenvorderlappens darstellen, die Granula des Thyreotropins bilden. Sie unterscheiden sich von den Gonatropin-produzierenden basophilen Zellen durch ihre polygonale Gestalt und die Lokalisation im Zentrum des Vorderlappens (PURVES und GRIESBACH). Außerdem ist bei Ratten 6 bzw. 24 Std nach der Zufuhr hypertonischer Kochsalzlösung, wodurch die Neurosekretion geändert wird, im Vorderlappen der Hypophyse eine mäßig starke Hypertrophie und Vacuolisierung der basophilen Zellen nachweisbar (OLÁH, VARRÓ, KOVÁCS und BACHRACH).

Ferner sei hinzugefügt, daß mit Chromalaun-Hämatoxylin-Phloxin außer den typischen schwarzblau gefärbten Schollen keine feinen, mehr ins rötliche gehenden Granula nachweisbar sind. Sie wurden im Nucleus praeropticus von *Tinca vulgaris* nachgewiesen (GOSLAR und TISCHENDORF).

Die also beim Menschen mögliche, charakteristische Ablagerungsform Gomori-positiver Substanzen ergibt keine eindeutigen Folgen, obgleich ähnliche Zellreak-

tionen bekannt sind. Beim Meerschweinchen haben gewisse Vorderlappenzellen in einer Stress-Periode einen Formwandel des Zellkerns und des Cytoplasmas durchzumachen, wobei ursprünglich chromophile Zellen in chromophobe umgewandelt werden. Aus ihnen entstehen später wieder chromophile Zellen (KIEF). Beim Menschen werden unter langer Kohlensäureeinwirkung die basophilen Zellen spongiös, diffus kleinvacuolig oder übervacuolisiert (ROMEIS). Nach der Entleerung der basophilen Zellen erfolgt eine Zunahme chromophober Zellen mit kleinen runden, sehr dichten Kernen (KLEIN). Die chromophilen Zellen entstehen aus den chromophoben, schlagen jedoch bis zu den ausgebildeten eosinophilen und basophilen Formen getrennte Wege ein (WALLRAFF).

Da der Hypophysenvorderlappen nicht alle glandotropen Hormone gleichzeitig bilden und an das Blut abgeben kann (JAHN), muß die Zelländerung infolge des Neurosekrets beachtet werden. Bei Erwachsenen finden sich also in derselben Weise wie auf andere Reize vermehrt chromophobe Zellen, nachdem primär eine Durchtränkung der α -Zellen eingetreten ist.

Spezielle Funktionen lassen sich nicht immer sicher lokalisieren. Das corticotrope und das gonadotrope Hormon soll in den basophilen Zellen gebildet werden (KIEF). Das ACTH soll entweder in den acidophilen (HERLANT) oder in den basophilen Zellen (ROJAS und MONTAS, GIROUD und MARTINET, HALMI) gespeichert werden. Jedoch wird andererseits die ACTH-Produktion der basophilen Zellen als unwahrscheinlich bezeichnet (PURVES und GRIESBACH).

Die Zellreaktionen im Vorderlappen sind daher vom Blutzufluß durch die Pfortadern abhängig. Bereits ein Durchtrennen des Hypophysenstiels, also auch der Pfortadern, führt zu einer geringen Atrophie des Vorderlappens (STUTINSKY, BONVALLET und DALL).

Die Durchblutung des Vorderlappens wurde bisher nur in Abhängigkeit vom Zufluß betrachtet. Ergänzend muß jedoch hinzugefügt werden, daß eine hohe Kohlensäurekonzentration des Blutes zu einer Hyperämie führt (KLEIN) und daß die Capillaren einen vegetativen, wahrscheinlich sympathischen Nervenplexus besitzen (STÖHR). Diese Nerven wurden bei Versuchen mit einer Durchtrennung des Hypophysenstiels berücksichtigt (STUTINSKY, BONVALLET und DALL).

Zusammenfassend ergibt sich somit, daß der anatomische Bau des Hypothalamus-Hypophysengebietes und die physiologischen Befunde den Schluß erlauben, eine Übertragung von Neurosekret auf den Hypophysenvorderlappen anzunehmen. Sofern hierfür die als Methode der Wahl bezeichnete Gomori-Färbung mit Chromalaun-Hämatoxylin-Phloxin herangezogen wird, läßt sich eine Neurosekretübertragung auf dem Blutwege von den Capillarschlingen des Infundibulum zu den Parenchymzellen des Vorderlappens nachweisen.

Außer der hämatogenen Übertragung muß die Möglichkeit untersucht werden, ob *Neurosekret über die Kontaktfläche zwischen Neurohypophyse und Vorderlappen* ausgetauscht werden kann. Diese adoneurohypophysäre Kontaktfläche besteht am Stiel und am Hypophysenkörper.

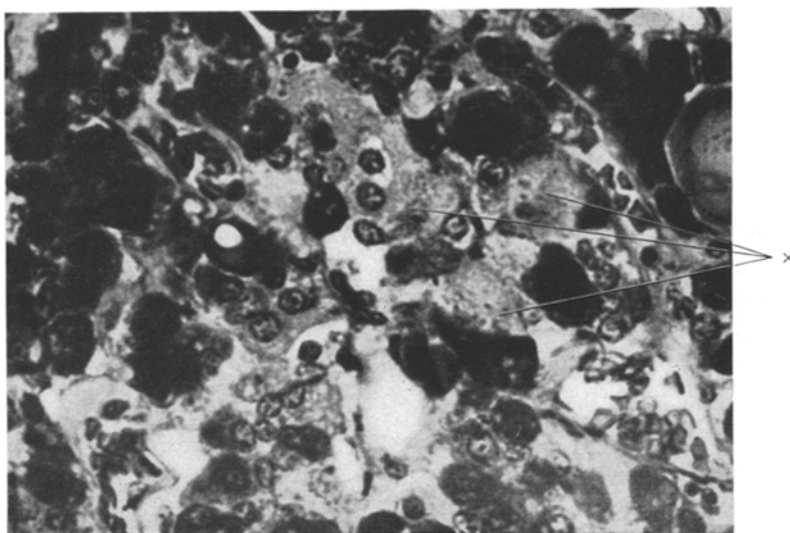


Abb. 3. Zahlreiche chromophobe Zellen mit Gomori-positiven Schollen.

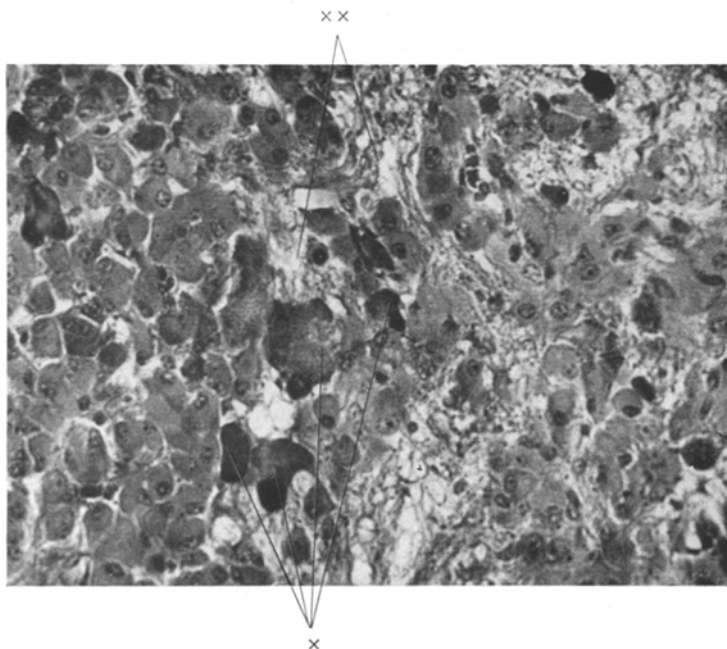


Abb. 4. Einwachsen von Drüsenzellen in den Hinterlappen der Neurohypophyse. Dabei gleichmäßige Imbibition einiger Parenchymzellen (x). Dazwischen Pituicytenfasern mit Gomori-positiver Granula (xx). (Vgl. dazu Rabl, Virchows Archiv 326, 238 (1954), Abb. 5.)

Am Hypophysenstiel wurden receptorenartige Schleifen in Gefäßnähe nachgewiesen, die den Hormonaustausch zwischen dem Hypothalamus und der Adenohypophyse regeln sollen (SPATZ, SMEREKER). Sie werden als Synapsenform halbflüssiger Beschaffenheit gedeutet, die vom jeweiligen Funktionszustand abhängig sind. Ein Übertritt von Gomori-positiver Substanz aus dem Infundibulum bzw. Zwischenstück der Neurohypophyse in die Pars tuberalis der Adenohypophyse konnte niemals nachgewiesen werden. Andererseits wurde auch keine Ablösung von Parenchymzellen mit einem Einwandern in den Neuralteil beobachtet.

Anders liegen die Verhältnisse im Hypophysenkörper. Hier findet sich oft reichlich Gomori-positive Substanz bis an die vordere Grenze des Hinterlappens, ohne daß jedoch Neurosekret zwischen den Zellen des Zwischen- oder Vorderlappens zu verfolgen ist. Auch durch Blutcapillaren bestehen keine Verbindungen. Dies gilt auch, wenn zwischen den Lappen keine stärkere Bindegewebsschicht vorhanden ist.

Andere Strukturen finden sich beim Einwachsen von Drüsenzellen aus der Zwischenzone in den Hinterlappen. Es handelt sich hierbei um eosinophile, vor allem aber um basophile Zellen (MOSINGER, TRINCAO, FIRMO und NOVO). Zwischen ihnen liegen Fasern, die capillarhaltig sein können, jedoch von Pituicyten begleitet sind. Ihre verzweigten Ausläufer sind durch Neurosekretspeicherung zu erkennen. Auf diese Abschnitte scheint sich der Nachweis von Neurosekret aus der Grenzschicht zwischen Adeno- und Neurohypophyse zu beziehen (STIGLIANI). Einzelne, teilweise noch im Gewebsverband liegende Drüsenzellen werden von Chromalaun-Hämatoxylin-Phloxin gleichmäßig durchtränkt, wobei Reste der Kerne erkennbar bleiben. Zu einer granulären Speicherung kommt es niemals. Sie ist also nicht mit Verhältnissen im Vorderlappen zu vergleichen. In Grenzgebieten der Drüsenproliferation finden sich aus dem Verband abgetrennte Zellen, die die gleichen Strukturen haben und in späteren Fällen kernlos sind.

Diese ursprünglich basophilen Zellen gehen daher in Pigmentschollen über, die sich schließlich auflösen (BECK). Auf sie beziehen sich auch die klumpenförmigen Ansammlungen der Gomori-positiven Substanz (CORONINI, RABL). Das freie Pigment wird von Pituicyten oder deren Fortsätzen aufgenommen. Der Vorgang entspricht somit der Imbibition nekrobiotischer oder nekrotischer Herde an der Basis des Hypothalamus bzw. im Infundibulum und Zwischenstück der Neurohypophyse. Das Neurosekret entsteht jedoch nicht aus diesen basophilen Zellen.

Zusammenfassung.

Das in den großzelligen Grisea des Hypothalamus gebildete Neurosekret gelangt in den Vorderlappen der Hypophyse. Der direkte Weg

aus dem Hypothalamus zum Vorderlappen kann dabei allerdings unberücksichtigt bleiben. Dagegen wird das Neurosekret von den aus den hypothalamischen Zentren entspringenden Nervenbahnen auf die Capillarwände im Infundibulum der Neurohypophyse weitergeleitet. Die infolge der Gewebsarchitektur herabgesetzte Stromgeschwindigkeit des Blutes und die Besonderheit des Baues der dort gelegenen Capillaren ermöglichen den Übertritt des Neurosekrets von den Nerven in das Blut. Durch diese Capillaren und die anschließenden Pfortadern gelangt das Neurosekret in die wiederum langsam durchströmten Sinus des Vorderlappens, in deren Parenchymzellen es abgelagert wird. Ihre Reaktionen entsprechen den Folgen anderer Reize.

Der Blutweg verbindet daher die Gewebe, wobei die in den Pfortadern ungleichmäßige Strömung sogar auf eine rückläufige Übertragung von Wirkstoffen aus dem Vorderlappen hinweist.

Dagegen ist der direkte Gewebsabschluß des Vorderlappens gegen die Neurohypophyse im Stielteil sehr scharf, während in den Hinterlappen Drüsenzellen einwachsen, die sich mit Neurosekret gleichmäßig imbibieren, bevor sie aufgelöst werden. Ein umgekehrter Einfluß besteht nicht.

Literatur.

Soweit nicht unten angeführt, zu finden bei RABL, R.: Virchows Arch. **324**, 243 (1953); **325**, 227 (1954); **326**, 226 (1954).

BACHMANN, R.: Verh. Path. Ges. 1952, S. 69. — BECK, CHL.: Beitr. path. Anat. **112**, 151 (1952). — BRÜCKE, F., F. KAINDL et H. MAYER: Arch. internat. Pharmacodynamie **88**, 407—412 (1952). — CASTOR, C. V.: Amer. Assoc. Anat. Rec. **109**, 278 (1951). — CORONINI, C.: Verh. Dtsch. Ges. Path. 1950, S. 117. — Acta neurovegetativa (Wien) **3**, H. 1/2 (1951). — DEMPSEY, E. V.: Endocrinology **32**, 509 (1943). — EICHNER, D.: Z. Zellforsch. **37**, 406—414 (1952). — GIROUD, A.: C. r. Soc. Biol. (Paris) **142**, 734 (1948). — GOSLAR, H. G., u. F. TISCHENDORF: Z. Anat. **118**, 124—149 (1954). — GREEN, J. D.: Amer. Assoc. Anat. Wisconsin. Anat. Rec. **100**, 273—295, 667 (1948). — HALMI, N. S.: Endocrinology **47**, 289 bis 299 (1950). — HARRIS, G. W.: Physiol. Rev. **28**, 139—179 (1948). — J. of Physiol. **107**, 418—429 (1948). — HERLANT, M.: Ann. d'Endocrin. **14**, 64—70 (1953). — HILD, W.: Virchows Arch. **319**, 540 (1951). — JAHN, D.: Regensburger Jb. ärztl. Fortbildg **3**, 9, 428. — KIEF, H.: Virchows Arch. **324**, 55 (1953). — KLEIN, H.: Verh. Dtsch. Ges. Path. 1949, S. 95. — KOELLE, W.: Schweiz. med. Wschr. **1951**, 785—789, 819—822. — KUROTSU, T., K. KURACHI, C. TABAYASHI u. T. BAN.: Med. J. Osaka Univ. **3**, 139—150 (1952). — MERÉNYI, D.: Virchows Arch. **315**, 534 (1948). — MOSINGER, M.: Neuro-Endocrinologie et Neuro-Ergonomie. Masson et Cie. 1954 Coimbra Editora, Limitada. — MOSINGER, M., R. TRINCAO, O. FIRMO et J. NOVO: C. r. Assoc. Anat. **1949**, Nr. 55, 292—300. — OLÁH, F., V. VARRÓ, K. KOVÁCS u. D. BACHRACH: Endokrinol. **30**, 12 (1953). — PALAY, S. L.: Amer. J. Anat. **93**, 107 bis 141 (1953). — PURVES, H. D., and W. E. GRIESBACH: Endocrinology (Springfield, Ill.) **49**, 652—662 (1951). — ROJAS, y MONTES: Rev. clin. españ. **15**, 7, (1950). — RUMBAUER, I.: Virchows Arch. **318**, 195—210 (1950). — SCHARRE, E., u. B.: Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. VI, 5, S. 964

u. 973. 1954. — SMEREKER, J.: Verh. Dtsch. Ges. Path. 1950, S. 172. — Acta neuro-vegetativa (Wien) **3**, H. 1/2 (1951). — SPANNER, R.: Verh. Anat. Ges. 1952, S. 168. STIGLIANI, R.: Arch. „De Vecchi“ Pat. **18**, 739—745 (1952). — Stöhr, Ph.: Regensburger Jb. ärztl. Fortb. **2**, 203 (1951). — STURM, A.: Regensburger Jb. ärztl. Fortb. **2**, 337 (1952). — Dtsch. med. Wschr. **1954**, 784. — STUTINSKY, F., M. BONVALLET et P. DELL: Ann. d'Endocrin. **19**, 505—517 (1949); **11**, 1—11 (1950). UOTILA, U. M.: Rec. Publ. Assoc. Nerv. Ment. Dis. **20**, 580 (1940). — VESTER, G.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **50**, 339 (1941). — WALLRAFF, J.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **50**, 522 (1941). — WINGSTRAND, K. G.: Z. Zellforsch. **38**, 421—427 (1953).

Dr. med. habil. RUDOLF RABL,
Pathologisches Institut des Landeskrankenhauses Neustadt i. Holstein.
