

(Aus der Hirnhistologischen Abteilung der Psychiatrisch-neurologischen  
Universitätsklinik zu Budapest [Vorstand: Prof. *Karl Schaffer*].)

## Über das Verhalten der hypothalamischen vegetativen Zentren bei Akromegalie<sup>1</sup>.

Von  
**Béla Hechst.**

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. April 1934.)

Ein systematisches Studium des Verhaltens der hypothalamischen vegetativen Kerne bei Akromegalie kann durch mehrere Momente gerechtfertigt werden. So vor allem dadurch, daß die Lehre vom partiellen (eosinophilen) Hyperpituitarismus in der Pathogenese der Akromegalie zur Zeit nur auf dem Hypophysenbefund (eosinophiles Adenom) fußt, während bis jetzt keine systematischen histologischen Untersuchungen vorliegen mit der Fragestellung, ob in der Pathogenese der Akromegalie nicht doch auch Veränderungen der hypothalamischen Zellgruppen eine Rolle spielen. Eine besondere Bedeutung hat diese Frage für diejenigen Fälle, in denen trotz des klinischen Bestehens einer Akromegalie bei der Autopsie kein Hypophysenadenom gefunden wird (*Petrén, Cognetto, Widál, Roy* und *Froin* u. a.). Allerdings bestreitet *Berblinger* die Bedeutung der von den erwähnten Autoren veröffentlichten Fälle mit der Begründung, daß in ihnen die Rachendachhypophyse sowie der Keilbeinkörper nicht histologisch untersucht wurden. Hat doch *Christeller* festgestellt, daß in der Rachendachhypophyse stets typische eosinophile Zellen vorkommen, hat ferner *Erdheim* in einem Falle von Akromegalie bei normalem Befund an der Hypophyse und Rachendachhypophyse ein eosinophiles Adenom im Keilbeinkörper gefunden. *Man kann also sagen, daß bis jetzt mit Sicherheit verwertbare Beweise gegen die Annahme der hypophysären Bedingtheit der Akromegalie nicht erbracht worden sind.* Der eine Zweck meiner Untersuchung ist, die Möglichkeit einer cerebralen Genese der Akromegalie zu prüfen. Hierbei muß auf die Auffassung *Gigons* eingegangen werden, nach welcher der eine Faktor bei der Entstehung der Akromegalie das eosinophile Adenom, der andere Faktor eine individuelle Prädisposition der vegetativen Zwischenhirnzentren ist. Es fragt sich nämlich, ob die von *Gigon* angenommene Prädisposition in histologischen Struktureigenschaften dieser Zentren zum Ausdruck kommt. Eine weitere Frage ist es, ob eine primäre Hypophysengeschwulst sekundär Veränderungen in den hypothalamischen Kernen herbeiführen

<sup>1</sup> Herrn Professor *Karl Schaffer* zum 70. Geburtstage.

kann; die Frage bezieht sich somit auf die Relation bzw. die Korrelationen zwischen Hypophyse und Hypothalamus. Eine von der Hypophysengeschwulst abhängige Läsion des Hypothalamus könnte auf zweierlei Wegen entstehen: 1. Wäre es möglich, daß das Adenom den hinteren Hypophysenlappen schädigt; dann dürfte man, falls die Annahme von *Greving* und *Pines*, daß dieser mit dem Hypothalamus durch eine Nervenbahn verbunden ist, richtig ist, im Hypothalamus unter Umständen sekundäre Veränderungen erwarten. 2. Ist es möglich, daß der durch das eosinophile Adenom bedingte Hyperpituitarismus als endokrine Störung im Hypothalamus morphologische Veränderungen hervorruft. Nach den Untersuchungen von *E. J. Kraus* soll die Zerstörung oder Schädigung des Zwischenhirnbodens bzw. Hypophysenstiels mit der Zeit zu einer Verkleinerung der Hypophyse, die in erster Linie den Vorderlappen betrifft, führen, da der Vorderlappen durch die Zerstörung der Zwischenhirnbasis eines wichtigen „Absatzgebietes“ für ihre Hormone beraubt, seine inkretorische Tätigkeit einschränkt, wofür die allmähliche Verkleinerung des Organs den morphologischen Ausdruck darstellt. Ein derartiges Abhängigkeitsverhältnis drängt uns zu fragen, ob umgekehrt auch eine Hyperfunktion des Vorderlappens morphologische Veränderungen in den hypothalamischen Zellgruppen, denen ja in solchen Fällen erhöhte Hormonmengen zugeführt werden, verursacht. Für die Entscheidung dieser Frage eignen sich nur Fälle, in welchen der Hypophysenstiel und das Infundibulum nicht durch die Geschwulst zerstört wurden, da die Vorderlappenhormone durch diese Gebilde zu den hypothalamischen Kernen gelangen sollen, nach *Edinger* auf dem Wege spezieller Saftbahnen, nach neueren Untersuchungen von *Popa* und *Fielding* auf dem Wege der Stielgefäße. Diese Voraussetzung ist in unseren Fällen 1 und 3 erfüllt. Dagegen ist in unserem Fall 2 auch der Hinterlappen zerstört worden, so daß sich dieser Fall dafür eignet, den konsekutiven Veränderungen bei Ausfall des Hinterlappens nachzugehen.

Von diesen Gesichtspunkten aus habe ich 3 Akromegaliefälle untersucht, wobei ich den Hypothalamus und die subcorticalen Ganglien in Serienschnitten verarbeitet habe. In der Nomenklatur der hypothalamischen Gegend halte ich mich an *Gagels* normalanatomische Arbeit.

*Fall 1.* I. K., 27 Jahre alt, Beamter. Aufgenommen in die Klinik 3. 7. 29. *Anamnese:* Mütterliche Großmutter und eine Schwester der Mutter starben an Geisteskrankheit. Geburt und Entwicklung normal. Im Jahre 1927 traten Kopfschmerzen auf, die Stimme wurde tiefer, etwas später fiel der Ehefrau auf, daß die Nase, das Kinn, die Lippen erheblich an Umfang zugenommen haben, später sind Patient auch die Hände und die Füße gewachsen. Urinmenge und Sexualfunktion blieben unverändert. Seit einigen Tagen fieberhaft, erbricht viel. *Status* bei der Aufnahme: Deutliche Akromegalie (Vergrößerung des Kinnes, der Nase, der Zunge, der Processus supraorbitales, der Hände, der Ohren, der Füße). Im Urin keine pathologischen Bestandteile. Blutbild normal. Wa.R. negativ. Bauchdeckenreflexe nicht auslösbar. Sehnenreflexe beiderseits herabgesetzt. Keine pathologischen Reflexe. Augenhintergrund: Die temporale Hälfte der linken Papille etwas

abgeblaßt. Fundus übrigens normal. Gesichtsfelder (auch für Farben) o. B. Augenbewegungen frei. Pupillen reagieren auf Licht mit kleiner Exkursion. Facialis, Hypoglossus o. B. Lungen, Herz o. B. Die röntgenologische Aufnahme des Schädels zeigt eine erhebliche Exkavation der Sella. Exitus: 4. 7. 29 unter Zeichen einer Atemlähmung.

Bei der *Sektion* findet sich in der vergrößerten Sella eine Geschwulst von Größe eines Taubeneies, welche sich bei der histologischen Untersuchung als typisches eosinophiles Adenom erweist. Stiel, Infundibulum o. B. Die basalen weichen Hirnhäute milchig getrübt. Körpersektion unterblieb.

*Histologische Untersuchung.* Die weichen Hirnhäute zeigen an der konvexen Gehirnoberfläche keine Veränderungen. An der Basis sieht man teils in den Maschen der weichen Hirnhäute, teils in den perivaskulären Räumen mäßige Mengen von polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten. Hier und da kleine Blutungen, gequollene Endothelkerne. Die akut-entzündlichen Erscheinungen erreichen den größten Grad in der Gegend der Substantia perforata anterior, während die die Tractus optici bedeckenden Hirnhäuteteile von ihnen fast frei sind. Die entzündlichen Infiltrate bleiben auf die weichen Hirnhäute beschränkt, die graue Substanz zeigt keine entzündlichen Erscheinungen.

Von den *hypothalamischen* sog. *vegetativen Kernen* finden wir verwertbare Veränderungen nur in dem Nucleus supraopticus und paraventricularis, alle übrigen hypothalamischen Zellgruppen (wie Substantia innominata, Nucleus mamilloinfundibularis, Nucleus paramedianus, Nucleus reuniens, zentrales Grau, Nuclei tuberculi, Corpus mamillare, Nucleus zonae incertae, Corpus subthalamicum) weisen normale Strukturverhältnisse auf. In den Nervenzellen des Nucleus supraopticus und paraventricularis ist auffallend die große Zahl der Vakuolen, man findet fast keine Nervenzellen ohne mehrere Vakuolen, deren Zahl in einigen Zellen so groß ist, daß die Zelle den Eindruck macht, als ob sie zu feinem Schaum geschlagen wäre. Die Vakuolen sind bei den üblichen Färbemethoden leer. Der Zellkern zeigt durchwegs normale Struktur. Die Zahl der Nervenzellen scheint nicht vermindert zu sein. Seitens der Gliazellen keine Veränderungen. — Ependym des 3. und der Seitenventrikel o. B. — Tractus optici nicht abgeflacht.

Die *subcorticalen Ganglien* sowie die übrigen untersuchten Teile des Zentralnervensystems (Großhirnrinde, Brücke, Kleinhirn, verlängertes Mark) weisen normalen Befund auf.

*Fall 2.* J. L., 59 Jahre alt. Aufgenommen in die Klinik 9. 3. 33. Familienanamnese ohne Belang. Vor 8 Jahren von der linken Achselhöhle eine walnußgroße Geschwulst entfernt. Seit 5—6 Jahren beobachtet Patientin, daß ihr die Zunge, das Kinn, die Hände und die Füße wachsen. Bei der im 1928 durchgeführten Röntgenuntersuchung zeigte sich eine Sella-vergrößerung. Wiederholte therapeutische Röntgenbestrahlungen. Seit 1931 anfallsweise auftretende Schmerzen in der linken Schläfengegend. Status: Lichtreaktion der Pupillen wenig ausgiebig, Facialis, Hypoglossus o. B. Typische akromegale Erscheinungen. Herzdämpfung nach links vergrößert. Äußere Genitalien o. B. Achsel- und Genitalbehaarung mangelhaft. Augenhintergrund: Nasale Hälfte beider Papillen etwas verwaschen, keine Gesichtsfeldaussfälle. Hyposmie. Röntgenaufnahme des Schädels: Sella auf das Doppelte vergrößert, Processus clinoideus anterior et posterior kolbenartig verdickt. Gynäkologisch: Atrophische Gebärmutter. Blutzucker 0,12 mg-%, Grundumsatz + 8%. Wa.R. negativ. Im Harn keine pathologischen Bestandteile. Wegen unstillbarer Kopfschmerzen operativer Eingriff, während der Operation Kollaps und Exitus.

*Sektion:* Nephropathia athero- und arteriolosclerotica. Atrophia ovarii. In Sella findet sich ein malignes eosinophiles Adenom, das den ganzen Umfang der Hypophyse einnimmt.

*Histologische Untersuchung.* Die weichen Hirnhäute zeigen sowohl an der Konvexität wie an der Hirnbasis eine leichte Verdickung (Altersveränderung). Keine entzündlichen Erscheinungen.

*Hypothalamische Kerne.* Im Nucleus supraopticus ist eine mäßige diffuse Zellzahlverminderung zu beobachten. Die Nervenzellen weisen die Zeichen einer degenerativen Atrophie auf: Der Zellkörper wird kleiner, die Zelle wird abgerundet, die Zellfortsätze färben sich mit basischen Farbstoffen größtenteils nicht an, die Tigroidrandzone verschwindet, das Zellinnere färbt sich homogen-dunkel an, der Kern ist verhältnismäßig lange Zeit hindurch unverändert. Im weiteren Verlaufe des Prozesses wird die Zelle zunehmend kleiner, der Kern wird pyknotisch, dunkel gefärbt; schließlich liegt an Stelle der ehemaligen Nervenzelle eine kleine, dunkel-

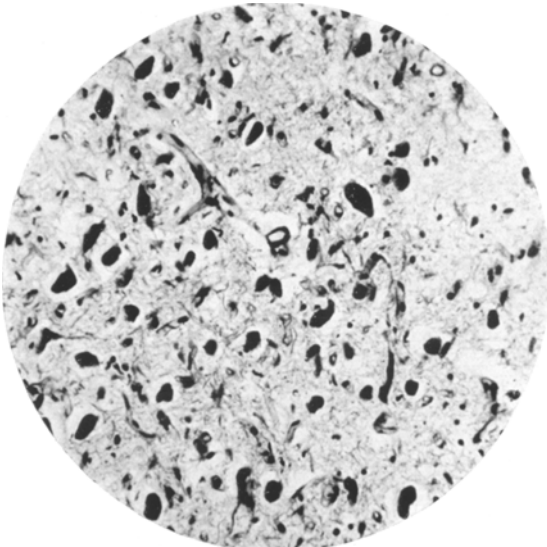


Abb. 1. Nisslbild aus dem Nucleus supraopticus des Falles 2. Die Nervenzellen zeigen schwere atrophische Veränderungen, sind erheblich verkleinert, färben sich dunkel-homogen an, sind in kleine rundliche Gebilde umgewandelt. Seitens des gliösen Apparates keine nennenswerten reaktiven Erscheinungen. Vergr. 280  $\times$ .

homogen gefärbte Scheibe (s. Abb. 1). Diese Atrophie der Nervenzellen im Nucleus supraopticus wird besonders deutlich, wenn wir die Nervenzellen des Nucleus supraopticus (s. Abb. 1) mit den normal-gestalteten Zellen des Nucleus paraventricularis (s. Abb. 2) vergleichen. Die atrophischen Nervenzellen des Nucleus supraopticus enthalten fast gar keine Vakuolen, dies konnte im Sinne *Scharrers* Untersuchungen als eine Einschränkung der neurokrinischen Funktion des Nucleus supraopticus aufgefaßt werden. — Nucleus paramedianus, Nucleus reuniens, Nucleus mamilloinfundibularis, Substantia innominata, Nuclei tuberculi cinerei, Corpus subthalamicum, Nucleus zonae incertae weisen weder Zellausfälle noch qualitative Zellveränderungen noch gliösreaktive Erscheinungen auf. — Im zentralen Grau mehrere verstreute kleine Blutungen, in deren Umgebung weder mesodermale noch gliöse reaktive Erscheinungen zu beobachten sind, was für eine prä- bzw. postmortale Entstehung dieser Blutungen spricht. Die Nervenzellen zeigen auch im zentralen Grau normale Strukturverhältnisse. — In dem lateralen Teil des Corpus mamillare finden sich beiderseits Nervenzellen, welche in demselben Sinne verändert sind, als die Nervenzellen des Nucleus supraopticus: Sie sind verkleinert,

färben sich dunkel-homogen an usw. Im Gegensatz zum Nucleus supraopticus gehen diese atrophischen Nervenzellveränderungen hier im Corpus mamillare mit lebhaften gliösen Erscheinungen einher: Man sieht viele Zellumlagerungen, auch echte neuronophagische Bilder kommen hier und da vor. Da der Zellprozeß morphologisch im Nucleus supraopticus und im Corpus mamillare identisch zu sein scheint, ist die Ursache des Unterschiedes wahrscheinlich in lokalen Eigenschaften des gliösen Apparates zu suchen. Ependym des 3. und der Seitenventrikel o. B.

Striatum, Pallidum, Thalamus weisen außer einer mäßigen Lipoidspeicherung keine pathologischen Veränderungen auf. Großhirnrinde, Mittelhirn, Brücke, Kleinhirn, verlängertes Mark o. B.

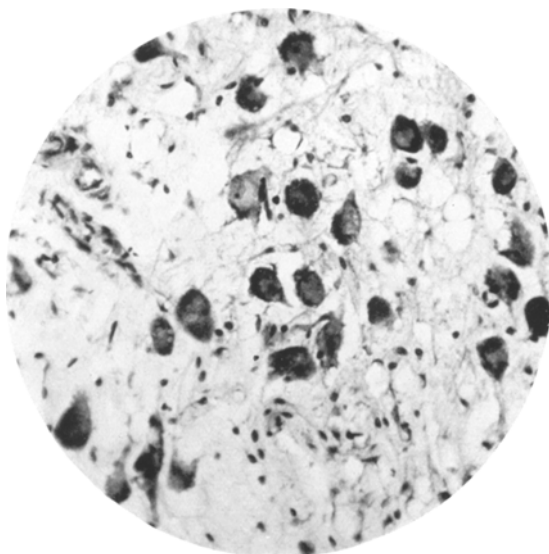


Abb. 2. Nisslbild aus dem Nervus paraventricularis des Falles 2. Die Nervenzellen weisen normale Größe und gut verschonte Tigroidstruktur auf. Vergr. wie bei Abb. 1.

*Fall 3.* E. V., 63 Jahre alt. Aufgenommen in die chirurgische Klinik 4. 4. 33. In der rechten Mamma seit einem Jahre eine Geschwulst. Seit 5 Jahren Stimme allmählich tiefer geworden, Nase, Kinn, Zunge, Hände und Füße an Umfang zugenommen. Am 5. 4. operativer Eingriff wegen der Mammageschwulst. 6. 4. 33 Exitus.

*Sektion.* Arteriosclerosis. Hypertrophia cordis d. In der Sella findet sich ein eosinophiles Adenom. Stiel und Infundibulum intakt.

*Histologische Untersuchung.* Die weichen Hirnhäute weisen sowohl an der konvexen Gehirnoberfläche als an der Hirnbasis normale Strukturverhältnisse auf. Die Tractus optici sind mäßig abgeflacht.

*Hypothalamische Kerne.* Im ganzen Hypothalamus verstreute kleine Blutungen verschiedenen Datums. Im Nucleus supraopticus sind Zellausfälle nicht mit Sicherheit nachzuweisen. Ein Teil der Nervenzellen zeigt normales Aussehen, die Zahl der Zellvakuolen ist im allgemeinen klein. Die Mehrzahl der Nervenzellen bietet Veränderungen verschiedenen Typs dar. Am häufigsten begegnen wir folgender Veränderung: Die Tigroidstruktur ist verschwommen, der Randkranz verschwindet, im Zellinneren treten dunkelgefärbte, unregelmäßig geformte Brocken auf. Im

weiteren Verlauf verschwinden auch diese Brocken, die Zelle verliert die Konturen, das Protoplasma zerfällt in kleine Ringelchen. Der Kern wird pyknotisch, deformiert, dreieckig, hier und da sehen wir um solche Nervenzellen schwer geschädigte Gliazellen. Neben der beschriebenen Form kommen sklerotische und ischämisch veränderte Nervenzellen mit Inkrustationen der pericellulären Strukturen vor. Im Nucleus paraventricularis begegnen wir denselben Zellveränderungen, wie im Nucleus supraopticus, nur sind hier die Veränderungen weniger ausgeprägt. Die Schädigung des Nucleus paraventricularis ist an der rechten Seite erheblicher, als an der linken Seite. — Im zentralen Grau ist, abgesehen von den bereits erwähnten Blutungen, nur wenig Pathologisches zu sehen. Vereinzelt kommen geschrumpfte, dunkelgefärbte oder sich in Verflüssigung befindende Nervenzellen mit regressiven

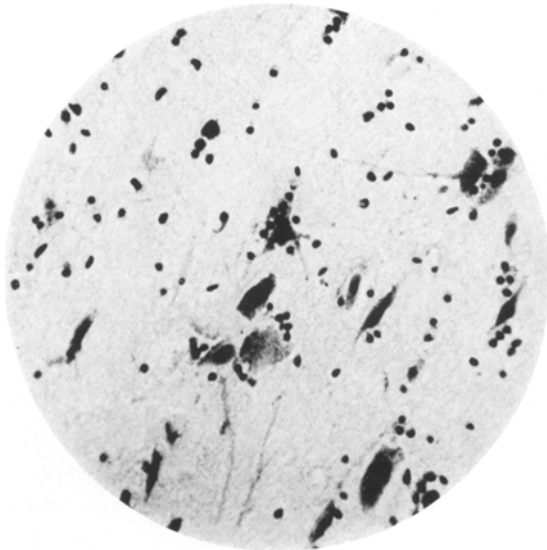


Abb. 3. Nisslbild aus dem Corpus mamillare des Falles 3. Die Nervenzellen sind schwer betroffen, sie zeigen teils sklerotische Veränderungen, teils Aufblähung mit Auflösung der Tigroidstruktur. Mehrere gliöse Umklammerungen. Vergr. 320 ×.

Gliaveränderungen vor. — Im medialen Tuberkern viele Nervenzellen mit beginnender Auflösung des Kernes und des Zelleibs. Im lateralen Tuberkern mehrere enorm geblähte Nervenzellen mit aufgehelltem Kern. Nucleus mamilloinfundibularis: Die Mehrzahl der Nervenzellen gut verschont, einige Zellen zeigen Anfangsstadien der schweren Zellerkrankung (beginnende Verflüssigung des Protoplasma, Schrumpfung und Dunkelfärbung des Kernes usw.), einzelne Gliazellen weisen die Zeichen der amöboiden Umwandlung auf. Corpus mamillare: Beiderseits schwer ergriffen. Zellausfälle sind nicht mit Sicherheit nachzuweisen, doch findet man fast gar keine intakten Nervenzellen. Der Zelleib ist aufgebläht, abgebläht, verflüssigt, der Kern geschrumpft, stellenweise im Zerfall begriffen. Vereinzelt sklerotische und ischämisch veränderte Zellen. Auffallend sind die erheblichen gliös-reaktiven Erscheinungen: Man sieht viele Umlagerungen (s. Abb. 3), dabei ist auch eine diffuse leichte Gliakernvermehrung festzustellen. Besonders die Oligodendrogliaelemente sind vermehrt. In der Substantia innominata einzelne ischämisch veränderte Zellen. Im Corpus subthalamicum und im Nucleus zonae incertae begegnen wir mehreren sklerotischen Nervenzellen mit reaktiven gliösen Proliferationen.

Striatum, Thalamus, Pallidum, Mittelhirn, Großhirnrinde, Brücke, verlängertes Mark, Kleinhirn o. B.

Zunächst läßt sich auf Grund unserer Untersuchungen feststellen, daß die gefundenen histologischen Veränderungen von seiten der hypothalamischen vegetativen Kerne nicht ohne weiteres mit der klinisch zu beobachtenden Akromegalie in Zusammenhang gebracht werden können. Das heißt *die Akromegalie geht nicht mit regelmäßig festzustellenden histologischen Veränderungen der erwähnten Gegend einher*. Somit scheint die oben besprochene Gigonsche Annahme durch unsere Untersuchungen keine Stütze zu erfahren.

Beim Falle 1 kam im Hypothalamus bloß die eine auffallende Erscheinung zur Beobachtung, daß die Nervenzellen des Nucleus supraopticus und paraventricularis zahlreiche Vakuolen enthielten. Die Untersuchungen von Bodechtel und Gagel, Scharrer und Hechst konnten aber zeigen, daß in den erwähnten Zellgruppen die Zahl der Vakuolen bereits normalerweise erheblichen individuellen Schwankungen unterworfen ist. Nach Scharrer enthalten der Nucleus supraopticus und paraventricularis auch beim Tier Vakuolen und er sieht in diesen letzteren den morphologischen Ausdruck der sekretorischen Funktion der erwähnten Nervenzellen (Neurokrinie). Auch die Struktur dieser hypothalamischen Kerne würde dieser Annahme entsprechen: Die Nervenzellen stehen mit dem hier gut entwickelten Capillarnetz in einem innigen Verhältnis, die Nervenzellen schmiegen sich an langen Strecken den Capillaren an (Hechst, Scharrer und Gaupp). Nach dieser Auffassung wäre also die Zahl der Vakuolen sozusagen ein Ausdruck der Intensität der hier stattfindenden sekretorischen Funktion. Sollte dieser Gedankengang in den weiteren Untersuchungen eine Bestätigung erfahren, so müßten wir bei unserem Fall 1 wegen der großen Zahl der Vakuolen in den Nervenzellen des Nucleus supraopticus und paraventricularis eine erhöhte sekretorische Funktion annehmen. Daraus wäre weiter zu folgern, daß die Hyperfunktion des Hypophysenvorderlappens mit einer korrelativen Funktionserhöhung von seiten der obigen Nuclei einhergeht. Diese Annahme wird aber wesentlich entkräftet durch die bei unserem Falle 3 gemachte Beobachtung, nach welcher bei völligem Verschontbleiben des Stiels diese Zunahme der Vakuolenzahl nicht in Erscheinung trat. Möglicherweise handelt es sich hierbei nicht nur, wie oben erwähnt, um individuelle Schwankungen, sondern vielleicht auch um eine Verschiedenheit der sekretorischen Zelltätigkeit bei ein und demselben Individuum. Dafür spricht auch die von uns gemachte Erfahrung, daß in kindlichen Gehirnen in dem Nucleus supraopticus und paraventricularis im allgemeinen nur wenig Vakuolen anzutreffen sind.

In unserem Falle 2 traten im Hypothalamus in 2 Zellgruppen Veränderungen auf, das ist im Nucleus supraopticus und im Corpus mamillare. Der Typ der Nervenzellveränderungen war an beiden Stellen ähnlich.

die Nervenzellen wiesen das Bild der einfachen bzw. degenerativen Atrophie auf. Die Zelle wird in allen ihren Bestandteilen kleiner, färbt sich dunkel an, die Zelle wandelt sich in ein homogenes rundliches Gebilde um, das nur auf Grund der aufeinander folgenden Phasen der Veränderung als Endzustand der Nervenzellatrophie zu erkennen ist. Zu wesentlicheren Zellausfällen haben die Veränderungen anscheinend nicht geführt, doch stößt die Feststellung der Zellausfälle im Gebiete des Nucleus supraopticus und paraventricularis eben wegen der erheblichen individuellen Unterschiede auf nicht unerhebliche Schwierigkeit. Während der Typ der Nervenzellveränderungen in den beiden erwähnten Zellgruppen ein ähnlicher ist, zeigt sich im Verhalten des gliösen Apparates ein Unterschied: Während im Gebiete des Nucleus supraopticus die Nervenzellatrophie kaum zu reaktiven Erscheinungen von seiten der Glia geführt hat, kommen im Corpus mamillare zahlreiche Umklammerungen, stellenweise sogar echte neuronophagische Bilder, zur Beobachtung. Wahrscheinlich spielen hierbei die lokalen Eigenschaften (*Spielmeier*) der Glia mit eine Rolle.

Es fragt sich nun, wie die degenerative Atrophie der Nervenzellen im Nucleus supraopticus und Corpus mamillare zu erklären ist? Um eine einfache Druckatrophie kann es sich aus dem Grunde nicht handeln, weil einerseits die Geschwulst sich kaum über das Niveau der Sella erhob, andererseits an den benachbarten Hirnteilen (Tractus opticus, Tuber cinereum) keine Druckerscheinungen zu sehen waren. Es wäre auch daran zu denken, daß wir es mit infolge der Hypophysengeschwulst entstandenen vasculären Störungen zu tun haben, da nach den Untersuchungen von *Popa* und *Fielding* aus den sinusartigen Gefäßen des Vorderlappens und den Capillaren im Hinterlappen Blutadern durch den Hypophysenstiel hirnwärts ziehen und die Endverteilung dieser Gefäße bis in die Gegend des Nucleus supraopticus und paraventricularis hinaufreicht. Doch entspricht der Charakter der Nervenzellveränderungen im Nucleus supraopticus nicht den vasculär entstandenen Zelldegenerationsformen, die bekanntlich meistens als ischämische Zellerkrankung in Erscheinung treten; atrophische Zellveränderung wäre bei einer vasculären Läsion allerdings etwas Ungewöhnliches. Auch die Verschontheit des Nucleus paraventricularis spricht gegen diese Annahme. Eine weitere Möglichkeit wäre die korrelative Veränderung des Nucleus supraopticus infolge der Hypophysenschädigung. Nach unseren heutigen Kenntnissen steht der Vorderlappen mit dem Nucleus supraopticus nicht in neuronaler Verbindung; die im Vorderlappen anzutreffenden Nervenfasern sind nach *Pines* sympathischen Charakters, sie stammen augenscheinlich vom Plexus caroticus (*Pines*) her. Dagegen steht der Hinterlappen nach den Untersuchungen von *Stengel*, *Pines*, *Greving* u. a. mit dem Nucleus supraopticus durch den Tractus hypophyseus (*Pines*) bzw. Tractus supraoptico-hypophyseus (*Greving*) in Verbindung.



Der Nachweis dieser Hypophysen-Zwischenhirn-Verbindung wurde bislang auf 2 Wege versucht: Erstens durch normalhistologische Untersuchungen; *Cajal* stellte Nervenfasern im Stiel fest, die sich in den retrochiasmatischen Zellgruppen aufsplittern. Nach *Stengel* ließ sich beim Hunde und Katze nachweisen, daß die Verbindungsfasern nicht in einem einzigen Kerne des Zwischenhirns, sondern in mehreren Zellgruppen entspringen, der größte Teil jedoch aus dem Nucleus supraopticus her stammt. Nach *Pines* entspringt der Tractus hypophyseus aus dem Nucleus supraopticus, nach *Greving* auch aus dem Nucleus paraventricularis. Soviel scheint jedenfalls von den normalhistologischen Untersuchungen hervorzugehen, daß vom Nucleus supraopticus zum Hinterlappen Nervenfasern verlaufen. Zweitens wurde experimentell mittels der retrograden Degeneration die Verbindung zwischen Hypophyse und Hypothalamus studiert. *Kary* stellte nach Entfernung des Hinterlappens beim Hunde Veränderungen im Nucleus supraopticus wie auch im Tuber cinereum fest; nach ihr entsenden neben dem Nucleus supraopticus auch einzelne Zellen des zentralen und oberen Tuberkerns ihre Ausläufer in den Stiel und Hinterlappen. *Maiman* verletzte ebenfalls beim Hunde die Hypophyse und fand, daß je nach dem, ob nur der Hinterlappen verletzt war oder nur der Vorderlappen, waren auch die Resultate der Operation verschieden. Im letzteren Falle ließen sich keinerlei Veränderungen im Hypothalamus wahrnehmen, während im ersteren Fall einzig und allein der Nucleus supraopticus verändert war. Wir möchten hierbei erwähnen, daß uns die Auffassung *Maimans*, nach welcher die von ihm beschriebenen Veränderungen das für die sekundäre Degeneration charakteristische Bild darbieten, nicht als einwandfrei bewiesen erscheint, da ähnliche Erscheinungen nach den Erfahrungen von *Bodechtel* und *Gagel*, *Scharrer*, *Hechst* zum normalen histologischen Bild des Nucleus supraopticus gehören.

Fälle der menschlichen Pathologie wurden meines Wissens zur Klärung dieser Frage der Hypophysen-Zwischenhirn-Verbindung nicht herangezogen. Die pathologisch-anatomischen Befunde unseres Falles 2 erscheinen uns insofern als geeignet, dieser fraglichen Hypophysen-Zwischen-Verbindung nachzugehen, als bei diesem Falle einerseits der Hinterlappen von Geschwulstmassen völlig vernichtet war, andererseits die Geschwulst in den Hypothalamus selbst nicht eingewuchert ist. Es liegen also hier besonders günstige Verhältnisse, von sozusagen experimentell-pathologischem Wert vor. Wir stehen der Frage gegenüber, wie die Atrophie der Nervenzellen im Nucleus supraopticus (und im Corpus mamillare) mit der Zerstörung des Hinterlappens in Zusammenhang gebracht werden könnte. Um eine sog. transneuronalen Atrophie kann es sich aus dem Grunde nicht handeln, weil der Tractus hypophyseus nicht hirnwärts leitende Fasern enthält, sind doch seine Ursprungszellen aller Wahrscheinlichkeit nach nicht in der Hypophyse; der Hinterlappen enthält nach *Greving*, *Pines* und *Kary* nur auf einer niedrigeren Stufe der morphologischen Differenzierung stehengebliebene, an Neuroblasten erinnernde und allem Anschein nach auch funktionell nicht vollwertige Nervenelemente. Die Ursprungszellen der im Hinterlappen verlaufenden Fasern befinden sich nach neueren Autoren, wie erwähnt, größtenteils im Nucleus supraopticus. Es wären daher bei Läsion des Hinterlappens bzw. der in ihm verlaufenden Fasern im Nucleus supraopticus sog. retrograde Veränderungen zu erwarten. Wir begegneten aber bei unserem Falle im

Nucleus supraopticus ausschließlich einfachen bzw. degenerativen atrophischen Erscheinungen. Diese Abweichung vom üblichen histologischen Verhalten könnte durch folgende Möglichkeiten erklärt werden. 1. Es könnte sich darum handeln, daß bei den Nervenzellen des Nucleus supraopticus die Unterbrechung der Achsenzylinder nicht zu dem gewohnten histologischen Bild der *Nissl*schen primären Reizung führt, zeigen ja diese Zellen bereits normalerweise an die primäre Reizung erinnernde Erscheinungen. Auch *Gagel* und *Mahoney* rechneten unlängst mit dieser Möglichkeit. 2. Es wäre denkbar, daß die beobachteten atrophischen Erscheinungen im Nucleus supraopticus nur Endstadien von vorangegangener primärer Reizung darstellen. 3. Die Unterbrechung der Achsenzylinder erfolgte hier nicht plötzlich, sondern langsam fortschreitend; durch diesen zeitlichen Faktor erklärten sich dann die fraglichen Abweichungen. 4. Endlich könnte man sich vorstellen, daß der Nucleus supraopticus mit dem Hinterlappen nicht nur in neuronaler, sondern auch in hormonaler Verbindung steht, was die Atrophie der Nervenzellen des Nucleus supraopticus infolge des Ausfalles der hormonalen Reize verständlich machen könnte. Soviel ist jedenfalls aus dem histologischen Befunde unseres Falles 2 zu schließen, daß *der Hinterlappen mit dem Nucleus supraopticus in irgendeinem Zusammenhang steht*. Die Nervenzellen des Tuber cinereum und des Nucleus paraventricularis wiesen in diesem Falle keine Veränderungen auf. Nach *Kary* und *Stengel* stehen mit dem Hinterlappen beim Hunde auch diese Zellgruppen in neuronaler Verbindung. Nach unseren Erfahrungen besteht beim Menschen eine derartige Verbindung nicht. Diese Abweichung zwischen dem menschlichen und tierischen Material wird verständlich, wenn wir bedenken, wie wesentliche strukturelle Unterschiede nach den Untersuchungen von *Grünthal* zwischen dem menschlichen und tierischen Hypothalamus vorhanden sind, so daß *Grünthal* sogar vor der Homologisierung der einzelnen Zellgruppen beim Menschen und beim Tier warnt.

Außer dem Nucleus supraopticus befanden sich beim Falle 2 nur noch beiderseits im lateralen Teil des Corpus mamillare atrophische Erscheinungen. Diesen Befund können wir nicht weiter erklären, da uns Angaben nicht bekannt sind, nach denen das Corpus mamillare mit der Hypophyse in Zusammenhang stünde. Es wäre denkbar, daß die Atrophie des Nucleus supraopticus sekundär zur Degeneration des Corpus mamillare geführt hat; diese Annahme bedarf jedoch weiterer diesbezüglichen Erfahrungen.

Die Mehrzahl der Autoren vertritt heute den Standpunkt, daß der Hinterlappen, der Stiel, das Infundibulum und der Hypothalamus ein geschlossenes System bilden, das als Regulator des gesamten Wasser- und Salzhaushaltes des Körpers anzusehen ist und daß die Unterbrechung oder Läsion dieses Systems an beliebiger Stelle zu der Störung, die wir als Diabetes insipidus bezeichnen, führen kann. In diesem Hypophysen-

Hypothalamus-System kommt nach *Kary, Greving, F. H. Lewy* u. a. dem Nucleus supraopticus eine besondere Bedeutung zu. Nach Ansicht von *Hann*, der sich noch einige Autoren, wie *Jakoby, Staemmler, E. I. Kraus* u. a. anschlossen, tritt aber bei Läsion dieses Systems nur dann Diabetes insipidus ein, wenn der Vorderlappen im wesentlichen intakt ist, „ist auch er zerstört, so kommt es nicht zur Wasserharnruhr; das Wiederverschwinden eines anfangs bestehenden Diabetes insipidus in manchen Fällen von Hypophysistumor läßt sich durch Übergreifen des Prozesses auf den Vorderlappen erklären“ (*Hann*). Es ist also nach *Hann* zum Zustandekommen des Diabetes insipidus als Positivum die Läsion des Hypophysen-Zwischenhirn-Systems, als Negativum die Intaktheit des Vorderlappens nötig. Bei unserem Falle 2 waren im klinischen Bilde keine Zeichen eines Diabetes insipidus zu beobachten, obwohl das erwähnte System in seinen beiden Bestandteilen (Nucleus supraopticus und Hinterlappen) geschädigt war. Das Ausbleiben des Diabetes insipidus könnte mit Hilfe der erwähnten *Hann*schen Ansicht erklärt werden, da doch dem beobachteten malignen Adenom des Vorderlappens wahrscheinlich keine normale Funktion mehr zukommt.

Die Veränderungen im Hypothalamus des Falles 3 wiesen einen bedeutend diffuseren Charakter und ein auch qualitativ anderes Gepräge auf. Als völlig verschont kann keine der hypothalamischen Zellgruppen angesehen werden. Am stärksten affiziert erschien der Nucleus supraopticus, etwas weniger der Nucleus paraventricularis und das Corpus mamillare, noch weniger die Substantia innominata, der Nucleus paramedianus und reuniens, und der Nucleus zonae incertae, am wenigsten sind die Zellen des Tuber cinereum und des Nucleus mamilloinfundibularis befallen. Eben die relativ gute Verschonthheit des Tuber cinereum zeigt an, daß es sich hier nicht um unmittelbare Druckerscheinungen handeln kann, denn in diesem Falle wären hier, an der dem Druck am meisten ausgesetzten Stelle die schwersten Zellveränderungen zu erwarten. Auch der Charakter der Zellveränderungen spricht gegen eine Druckatrophie. Die in den verschiedenen Teilen des Hypothalamus gefundenen frischen und älteren Blutungen lassen daran denken, daß sich in dieser Gegend Zirkulationsstörungen abgespielt haben mochten. Da es sich keine Gefäßwandveränderungen oder Thromben nachweisen ließen, können die erwähnten Blutungen auf nichtorganisch bedingte vasculäre Störungen von funktionellem Charakter zurückgeführt werden. Dafür, daß in der Pathogenese dieser Zellveränderungen des Hypothalamus Zirkulationsstörungen eine bedeutsame Rolle beizumessen sind, spricht auch der Charakter der beobachteten Zellveränderungen: Es fanden sich in dem Nucleus supraopticus, im Nucleus paraventricularis wie auch in der Substantia innominata und in dem Corpus mamillare typische ischämisch veränderte Nervenzellen mit Inkrustationen der pericellulären Strukturen. Ich möchte hervorheben, daß in sonstigen Gebieten des Nerven-

systems keine Nervenzellenveränderungen zu beobachten waren, d. h. wir haben es bei den Zellveränderungen des Hypothalamus nicht mit Teilerscheinungen eines das Nervensystem allgemein betreffenden Prozesses zu tun, sondern mit einer auf den Hypothalamus beschränkten Schädigung. Im Vorherrschen der Veränderungen des Nucleus supraopticus und paraventricularis könnten 3 Momente eine Rolle spielen. 1. Die Endaufzweigung der von der Hypophyse kommenden Gefäße befindet sich nach den erwähnten Untersuchungen von *Popa* und *Fielding* in dem Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis, dadurch wäre verständlich, daß bei einer in die Hypophyse lokalisierten Geschwulstbildung in erster Linie in diesen Zellgruppen Zirkulationsstörungen auftreten. 2. Erfahrungsgemäß besitzen diese 2 Zellgruppen eine erhöhte Vulnerabilität (*Hechst*). 3. Endlich vermag beim Nucleus supraopticus auch die besprochene Korrelation zwischen Hypophyse und Nucleus supraopticus eine Rolle zu spielen.

Da nach mehreren Autoren (*Dresel* und *F. H. Lewy*, *Mogilnitzky* u. a.) die subcorticalen Ganglien den hypothalamischen Zentren funktionell übergeordnet sein sollen, haben wir die subcorticalen Ganglien (Striatum, Pallidum, Thalamus) in jedem unserer Fälle untersucht. Verwertbare Befunde konnten wir in keinem Falle erheben.

### Zusammenfassung.

1. Bei der Akromegalie finden sich an den hypothalamischen vegetativen Zentren nicht regelmäßige Veränderungen.

2. Nach Zerstörung des Hypophysenhinterlappens durch Hypophysengeschwulst können an den Nervenzellen den Nucleus supraopticus atrophische Erscheinungen auftreten.

### Literaturverzeichnis.

- Benda*: Berl. klin. Wschr. **1910**. — *Berblinger*: Virchows Arch. **228** (1920). — Arch. f. Psychiatr. **76** (1926). — Pathologie und pathologische Morphologie der Hypophyse des Menschen. Leipzig 1932. — *Bodechtel* u. *Gagel*: Z. Neur. **132** (1931). — *Christeller*: Virchows Arch. **218** (1914). — *Cognetto*: Virchows Arch. **176** (1904); **187** (1907). — *Erdheim*: Beitr. path. Anat. **46** (1909). — *Gagel*: Z. Anat. **87** (1929). — *Gagel* u. *Mahoney*: Z. Neur. **148** (1933). — *Gigon*: Schweiz. Arch. Neur. **24** (1929). — *Greving*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **89** (1926). — Klin. Wschr. **1928**. — *Grünthal*: Z. Neur. **120** (1929). — J. de Neur. **42** (1931). — *Josephy*: Normale und pathologische Anatomie der vegetativen Zentren des Zwischenhirns. Im Handbuch der inneren Sekretion. — *Kary*: Virchows Arch. **252** (1924). — *Kraus, E. J.*: Z. Neur. **146** (1933). — *Leschke*: Z. klin. Med. **87** (1919). — *Maiman*: Z. Neur. **129** (1930). — *Mogilnitzky*: Virchows Arch. **269** (1928). — *Petrén*: Virchows Arch. **190** (1907). — *Pines*: J. de Neur. **32** (1925). — Z. Neur. **100** (1925). — *Stengel*: Arb. neur. Inst. Wien **28** (1926). — *Teel* und *Cushing*: Endocrinology **14** (1930). — *Wohlwill*: Dtsch. Z. Nervenheilk. **105** (1928). — *Zadek*: Z. klin. Med. **105** (1924).