

Aus der Universitäts-Nervenklinik Göttingen, den anatomischen Instituten der Universitäten Göttingen und Kiel und aus der neuro-anatomischen Abteilung des MAX-PLANCK-Instituts für Hirnforschung Gießen.

## Pathologische Anatomie der neuro-endokrinen Erkrankungen. I. Hypophysärer Infantilismus\* \*\*.

Ein Fall von Hypophysenzerstörung mit jahrzehntelanger Überlebensdauer.

Von

HANS ORTHNER und THEODOR HEINRICH SCHIEBLER.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. Juli 1950.)

Wenn bei jugendlichen Individuen die Hypophyse zerstört wird, so kommt es, wie aus zahlreichen pathologisch-anatomischen (PALTAUF, BENDA, ERDHEIM, KON, NONNE, SIMMONDS, PRIESEL, GOTTLIEB, BECKMANN und KUBIE, WITTERMANN) und tierexperimentellen (CROWE, CUSHING und HOMANS, ASCHNER, HOUSSAY und HUG, PH. SMITH, WEHEFRITZ und GIERHAKE, FREUD, BRANDSTÄTTER, WEISSCHEDEL u. a.) Untersuchungen hervorgeht, zu einem nahezu völligen Stillstand des Wachstums. Es resultiert je nach dem Zeitpunkt der Hypophysenzerstörung ein mehr oder weniger ausgeprägter Zwergwuchs, der gegenüber anderen Zwergwuchsformen durch das Erhaltenbleiben der Epiphysenfugen und der kindlichen Skelettproportionen gekennzeichnet ist. Auch die inneren Organe bleiben kindlich klein, die Haut bewahrt die kindliche Form der Fettverteilung. Nicht weniger konstant ist das Ausbleiben der Geschlechtsreifung, das mit einer *Degeneration der Keimdrüsen* verbunden ist. Die übrigen endokrinen Organe sind zwar z. T. auch etwas kleiner als beim normalen Erwachsenen, aber im histologischen Aufbau nicht so grob gestört wie die Keimdrüsen. Der hypophysäre Zwergwuchs ist also erstens durch ein kindliches Skelettsystem, ein Stehenbleiben aller Organe auf kindlicher Stufe charakterisiert, und zweitens durch das Ausbleiben der Geschlechtsreifung ohne stärkere Intelligenzstörung, bei gleichzeitiger Keimdrüsendegeneration. *Von allen endokrinen Organen verfällt überraschenderweise nur das Parenchym der Keimdrüsen regelmäßig dem Untergang. Das Leben ist nicht bedroht, weil die anderen Blutdrüsen ihre*

\* Herrn Professor Dr. W. SCHOLZ zum 60. Geburtstag.

\*\* Mit Unterstützung der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft und der Akademie der Wissenschaften und der Literatur in Mainz.

*Funktion gewöhnlich — wenn auch auf einer niedrigeren Stufe — weiterhin ausüben. Man kann daher von einem hypophysär ausgelösten Infantilismus sprechen.*

Diese Bezeichnung ist um so mehr angebracht, als zwar immer eine Wachstumshemmung vorliegt, aber sehr oft kein eigentlicher Zwergwuchs. Abgesehen davon, daß die Störung oft erst in einem Zeitpunkt beginnt, in welchem die Kinder der eigentlichen „Zwergengröße“ (obere Grenze nach GÜNTHER 130 cm) schon entwachsen sind, schließt das Erhaltenbleiben der Epiphysenfugen die Möglichkeit des Weiterwachsens in sich. Solche Individuen wachsen oft auch bis in das vierte Lebensjahrzehnt langsam weiter und erreichen dann noch eine Körpergröße, die zwar stark unter der Norm liegt, aber nicht mehr als „zwergenhaft“ angesehen werden kann; sie verlieren dadurch nicht selten ihre gut bezahlte Anstellung in einer Liliputanertruppe (NONNE, ERDHEIM 1926). — Bei dem folgenden Fall von hypophysärem Infantilismus haben wir auf die Untersuchung des *Hypothalamus* besonderen Wert gelegt, weil der intraselläre Tumor den Hypothalamus unversehrt gelassen hatte. Möglicherweise vorhandene Veränderungen im Hypothalamus konnten also auf den Hypophysenverlust bezogen werden.

Der 1887 geborene August M. blieb etwa vom 7. Lebensjahr an im Wachstum deutlich zurück, ohne eine ernstere Krankheit durchgemacht zu haben. Er lernte gut; wegen seiner schwächlichen Konstitution bestimmte man ihn zum Schneiderhandwerk. Nachdem er mit 18 Jahren die Gesellenprüfung mit gutem Erfolg bestanden hatte, begab er sich auf Wanderschaft. Der damals etwa 140 cm große M., der zeitlebens den infantilen Habitus und die kindliche Stimme behalten sollte, kam dabei in ganz Deutschland herum. 1919 heiratete er eine um 3 Jahre jüngere Witwe, die eine achtjährige Tochter aus ihrer ersten Ehe mitbrachte. M. ließ sich als selbständiger Schneider in einem 200 Einwohner zählenden Dorfe nieder. Mehrere Jahre bekleidete er sogar das Bürgermeisteramt dieses Dorfes. Im Herbst 1938 machte er in Göttingen ein Schneidergeschäft auf, das sich dank seiner und seiner Frau Tüchtigkeit alsbald eines guten Rufes erfreute.

M. war mittlerer Intelligenz, seinen Angehörigen im Rechnen und im mechanischen Gedächtnis überlegen. Seine Rechtschreibung war hingegen nicht fehlerfrei. Er verfertigte sehr gute Anzüge. In Dingen des praktischen Lebens war er sehr unbeholfen. Er vertraute hierin ganz seiner Frau, die es verstand, ihn wie ein Kind zu führen und anzuleiten. Nur infolge ihrer weltklugen Unterstützung konnte M. ein öffentliches Amt mehrere Jahre zur Zufriedenheit verwalteten. Mit seinem kindlich heiteren, keinen stärkeren Gemütsschwankungen unterworfenen Wesen erfreute er sich allgemeiner Beliebtheit.

Die Beziehungen zur Ehefrau werden von der Stieftochter als ausgesprochen herzlich geschildert. Sie gründeten sich auf ein Verhältnis, das dem eines Halbwüchsigen zu seiner Mutter sehr ähnlich war. Die Stieftochter sah wiederholt, daß der „Stiefvater“ mit der Mutter Zärtlichkeiten austauschte. Dieses herzliche Einvernehmen ist nach ihrer Ansicht durch einen von Anfang an bestehenden wissenden Verzicht der Mutter ermöglicht worden. Frau M. respektierte den empfindlichen Ehrenstandpunkt des M. und verstand es auch, seine gelegentlichen kindlich-hysteriformen Trotzanwandlungen zu raschem Abklingen zu bringen. Von geschlechtlichen Regungen hetero- oder homosexueller Art scheint M. nie geplagt

gewesen zu sein, wie ja auch Pubertätserscheinungen körperlicher oder psychischer Natur nie beobachtet wurden. Die Tatsache seiner Entwicklungshemmung hat er offenbar schon frühzeitig verarbeitet und so ist er von den Schwankungen, Unsicherheiten, Zweifeln und Unterwertigkeitsgefühlen der Pubertierenden und Halbfertigen verschont geblieben. Das Geschlechtliche, als einen ihm nicht zugänglichen Bereich, hielt er sich gern vom Leibe und hierin lag wohl auch der Grund, daß er trotz Arbeitsüberlastung seinen Betrieb nicht erweiterte. Offenbar befürchtete er von der Aufnahme erwachsener Gesellen seelische Spannungen, die die Eintracht seiner Lebensgemeinschaft gefährden konnten, und seine Frau gab ihm hierin in kluger Weise nach. Die Stieftochter betont, daß die Führung des Haushaltes und des Geschäftes ausschließlich bei der Mutter lag. M. war „wie ein Kind“ an sie gebunden. Sie allein kannte seine Eigenheiten, sie riß ihn bei der Arbeit mit. So kam es, daß er jeden Halt verlor, als die Mutter am 22. 11. 1946 an einer bösartigen Geschwulst verstarb.

M. wird als ein äußerst mäßiger Esser geschildert. Er begnügte sich mit Rationen, die für ein achtjähriges Kind nicht ausreichen würden, und war dabei immer wohlgenährt, wenn auch nie besonders fettstüchtig. — Mindestens bis zum 30. Lebensjahr hat er noch langsam an Körpergröße zugenommen. — Stets brauchte er sehr viel Schlaf. Er mußte sich nachmittags ausgiebig ausruhen, ging früh zu Bett und war morgens oft schwer aus den Federn zu bringen. Wenn ihm dieses ihm zuträgliches Schlafquantum nicht zuteil wurde, fühlte er sich nicht wohl, war mißmutig und ließ in seinem Arbeitseifer nach. — Über Sehstörungen hat M. nie geklagt. Erst seit der Mitte der 50er Jahre benötigte er zum Lesen eine Brille.

1934, also mit 47 Jahren, wurde er erstmalig schwerer krank. Die Angehörigen bezeichneten den Zustand mit „Nervenzusammenbruch“ und brachten ihn mit den politischen Ereignissen zusammen, durch die M. seine Stellung als Bürgermeister verloren hatte. Zumindest ein Vierteljahr lang sei er bettlägerig und mehrmals tiefbewußtlos gewesen. M. erholte sich dann wieder vollständig und nur hin und wieder wurden an ihm kurzdauernde Anfälle von Schwäche und Bewußtlosigkeit, niemals jedoch Krämpfe beobachtet.

Nach dem Tode der Ehefrau begann er unter paranoiden Angstzuständen und Bewußtseinstrübungen zu leiden. Er fühlte sich am Leben bedroht, war verwirrt und desorientiert, so daß schon wenige Wochen später, am 17. 2. 1947, die Einweisung in die Göttinger Heil- und Pflegeanstalt nötig wurde.

M. war damals 154 cm groß (Abb. 1). Sein Körper hätte, was Feingliedrigkeit, Art der Fettverteilung, kindliches Genitale und fehlende Bart- und Körperbehaarung betrifft, einem Knaben vor der Pubertät angehören können. Zahlreiche kleine Runzeln im Gesicht (Geroderma) und an den Händen standen im Gegensatz zu diesem Eindruck. Der Kopf war rund, der Hals kurz, die Körperhöhlen geräumig. Die Gedrungtheit des Rumpfes, die durch eine leichte Kyphose der Brust-

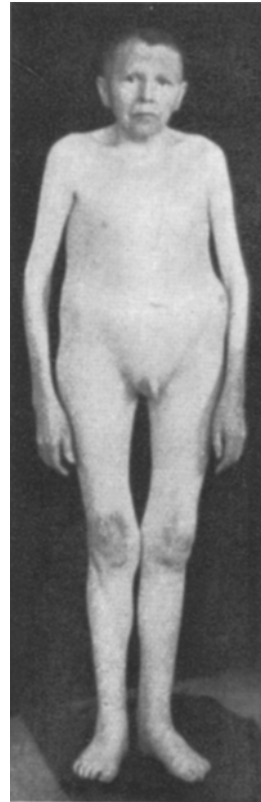


Abb. 1. August M. im Alter von 59 Jahren.

wirbelsäule verstärkt wurde, kontrastierte mit den etwas zu langen Extremitäten. Die Muskulatur war schwach entwickelt. Ein überall gut ausgebildetes Fettpolster rundete die Formen ab. Durch leicht verstärkten Fettansatz an den Hüften bestand der Eindruck eines „weiblichen“ Beckens. Die Haut war trocken, schuppte an den natürlichen Falten und hatte einen straffen Turgor. Eine leicht ikterische Hautverfärbung klang bald nach der Einweisung ab. Das Kopfhaar war dicht, straff, glanzlos, leicht ergraut. Beide Hoden tasteten sich als kleinkirschgroße derbe Gebilde im Hodensack. Der Penis entsprach dem eines Knaben vor der Pubertät.

Bei der Aufnahme war die Herzaktion sehr unregelmäßig, der Blutdruck betrug 170/130 mm Hg. Nach einigen Tagen erholte sich der Kreislauf. Später wurden eher unternormale Blutdruckwerte (um 120/80 mm Hg) gemessen. Von seiten der Lungen und der Bauchorgane waren keine krankhaften Befunde zu erheben. Störungen des Wasserhaushalts wurden weder berichtet noch beobachtet. Die neurologische Untersuchung brachte nichts Auffälliges, insbesondere auch nichts hinsichtlich der I. und II. Hirnnerven. Eine augenärztliche Untersuchung am 4. 3. 1947 ergab keine Abweichungen von der Norm, keine Gesichtsfeldeinschränkungen. Eine am 6. 3. 1947 durchgeführte Encephalographie zeigte ein mäßig und seitengleich erweitertes Ventrikelsystem. Die auf dem Längsbilde auffallend weite Sella wies auf die hypophysäre Genese des Infantilismus hin.

In psychischer Hinsicht bestand bei der Einweisung ein ängstlich-ratloser Zustand mit paranoiden Wahngedanken und deutlicher Bewußtseinstörung. M. behauptete immer wieder, daß er getötet werden solle. Diese Psychose klang nach 14 Tagen ab. Am 25. 3. 1947 konnte er der Obhut der Stieftochter übergeben werden. Aber schon am 15. 4. führte eine ähnliche Psychose zur Wiedereinweisung. Auch jetzt kam es bald wieder zur Normalisierung, so daß er am 26. 6. wieder entlassen wurde. Weitere Krankheitsschübe veranlaßten die dritte Beobachtung vom 25. 7. bis 2. 9. 1947 und schließlich die vierte, die vom 2. 12. 1947 bis zu dem am 20. 1. 1948 erfolgten Tod währte.

Während der beiden letzten Beobachtungsperioden wurde der Blutzucker wiederholt kontrolliert. Der Nüchternwert betrug bei den Aufnahmen nur 50 mg%. Er stieg auch unter therapeutischen Zuckergaben nicht wesentlich, nämlich auf durchschnittlich 60 mg%. Intravenöse Traubenzuckergaben besserten die Bewußtseinstörungen meist schlagartig. Das mehrmals kontrollierte Blutbild war durch eine relative Lymphocytose charakterisiert (durchschnittlich 47% Lymphocyten und 8% Monocyten).

In den frühen Morgenstunden des 20. 1. 1948 wurde M. in tiefem Koma angetroffen. Nach Injektion von hochprozentigem Traubenzucker hellte das Bewußtsein auf. M. reagierte auf Anrufe, blieb aber trotz reichlicher Gaben von Kreislaufmitteln matt und hinfällig. Unter den Zeichen einer vasculären Insuffizienz trat um 13.35 Uhr der Tod ein.

Die  $3\frac{1}{2}$  Std später erfolgte *Leichenöffnung* ergab neben derben Knöchelödemen in sämtlichen serösen Höhlen leicht vermehrte klare Flüssigkeit. Die Lungen waren gebläht, an den rückwärtigen Partien ödematös und von kleinen streifigen Blutungen in die Alveolen durchsetzt. Das Herz war fest zusammengezogen und totentstarrt. Das Fettgewebe der Unterhaut und besonders des Gekröses und des Herzbeutels war zum großen Teil durch lockere Fettschwundödeme ersetzt.

Sämtliche Nähte der Schädelknochen waren unverknöchert, der Kopf wohlgestaltet. Alle Rippenknorpel waren weich und mit dem Messer leicht schneidbar. Die Epiphysenfugen der langen Röhrenknochen waren zwar verknöchert, aber ihr Verlauf äußerlich am Knochen noch deutlich erkennbar. Alle inneren Organe fielen durch ihre Kleinheit auf. So wog das Herz 240 g, die Milz 90 g, die Nieren nur je 70 g. Sämtliche Schlagadern waren außergewöhnlich zart und hatten glatte

elastische Wandungen. Nur die Bauchorta zeigte einige geringfügige Intimaverdickungen. Die Leber wog nur 780 g, sie war derb und braun, ihre Oberfläche leicht höckerig. Die ödematösen Lungen wogen zusammen 810 g.

Die Schilddrüse, die im rechten Lappen einen haselnußgroßen Kolloidknoten enthielt und an deren Hinterwand ein normal großes Epithelkörperchen zu sehen war, wog 18,5 g, das Pankreas 50 g. Thymusgewebe war nicht sicher zu eruieren. (Eine genaue Präparation ist allerdings unterblieben.) Ganz besonders klein waren die Nebennieren, die zusammen nur 3,0 g wogen und die Hoden, deren Gewicht samt Nebenhoden und einem Stück des Samenstranges zusammen 7,7 g betrug. Auch die Samenblasen und die Prostata waren klein wie bei einem Kind.

Das Gehirn füllte den Schädelraum gut aus. Bei seiner Herausnahme präsentierte sich eine derbe Geschwulst, die in dem etwas verbreiterten Türkensattel saß und mit dem Gehirn fest verbunden war. Sie wurde am Gehirn belassen und mit der Beinhaut der Sella herausgeschält. Das Gehirn wog 1330 g. Die nach mehrwöchiger Formolfixierung erfolgte Präparation ergab folgendes:

Das jetzt 1430 g schwere Gehirn zeigt geringe, aber deutliche Vorragungen beider Kleinhirntonsillen ohne Seitenunterschied. Die Schlagadern am Hirngrund sind zart. Die hinteren Abschnitte des Orbitalhirns dringen deutlich in die Cisterna fossae Sylvii vor, links etwas stärker als rechts. Die Hypophysengeschwulst (Abb. 2) sitzt vor dem Chiasma und steckt in einer tiefen Delle des linken Gyrus rectus. Der Tumor ist also in dem Raum, der oral vom Tuberculum sellae, caudal vom Vorderrand des Chiasmas und zu beiden Seiten von den intrakraniellen Abschnitten der Sehnerven begrenzt wird und der normalerweise die Cisterna chiasmatis enthält, nach oben und ein wenig nach links und vorne gewuchert<sup>1</sup>. Ein Frontalschnitt durch das Gehirn knapp vor den Schläfenpolen lehrt, daß der Tumor mit einem kleinfingergroßen Fortsatz von unten her nahe an das Vorderhorn des linken Seitenventrikels heranreicht. Der Hypothalamus wird also vom Tumor nicht direkt berührt. Der Hypophysenstiel ist schräg gestellt. Sein Übergang in den Tumor befindet sich an dessen rechter Seite (siehe Abb. 2).

Nach Durchtrennung des Hypophysenstiels dicht am Tumor löst sich dieser leicht aus seinem Bette. Er hat die Form einer unregelmäßigen Walze von  $3\frac{1}{2}$  cm Länge und 2 cm Dicke und wiegt 9,2 g. Nicht ganz 1 cm oberhalb seines basalen Endes befindet sich eine tailenartige Einschnürung. Hier hatte der Tumor offenbar das Diaphragma sellae durchwuchert. Auf dem Querschnitt besteht er aus einer dünnen, aber überall sehr festen Kapsel, die von nekrotischen, teils trockenen, teils flüssigen Massen, Blut und Blutpigment sowie von zahlreichen silbrig glänzenden Cholesterinkristallen erfüllt ist. Vereinzelt bildet die Kapsel kleine weißgelbe knochenharte Höcker. An anderen Stellen ist die Kapsel weicher und bietet beim Betasten das Gefühl eines elastischen Widerstandes ähnlich einem Gummiball. Normales Hypophysengewebe ist nirgends zu sehen, selbst nicht an der Ansatzstelle des Hypophysenstiels, die sich rechts caudal in der tailenartigen Einschnürung befindet.

<sup>1</sup> Die charakteristischen Störungen bei Hypophysentumoren können fehlen, wenn die Geschwulst vor dem Chiasma nach oben wuchert, was bei *intrassellären* Tumoren meist der Fall ist. Denn zum Unterschied vom Tier liegt das Chiasma beim Menschen stets ein Stück weit occipital von den Foramina optica. Zwischen den divergierenden intrakraniellen Sehnervenabschnitten hat der Hypophysentumor genügend Platz. Unter Umständen drängt er die Sehnerven wie in unserem Falle zur Seite, das Chiasma nach rückwärts, ohne das Sehen zu beeinträchtigen. — Auf die irreführende Bezeichnung „Sulcus chiasmatis“ für den zwischen beiden Foramina optica liegenden Abschnitt an der Oberfläche des Keilbeinkörpers hat ORTHNER a. a. O. hingewiesen.

Das Tumorbett besteht zunächst aus einer dünnen parallel zur Oberfläche geschichteten Lamelle komprimierten und rostbraun verfärbten Hirngewebes. Im weiteren Umkreis ist das Mark leicht gelb verfärbt. Ein Ödem stärkeren Maßes besteht nicht. Es ist nur eine geringe Verschiebung der Mittellinie im Bereich des Orbitallappens, aber keine Abplattung der Windungen oder Verschmälerung der Furchen erkennbar. Das Tumorbett wird occipitalwärts basal vom Chiasma opticum gebildet. Dieses ist in sagittaler Richtung plattgedrückt und seitlich auseinandergezogen. Die ebenfalls stark abgeplatteten Sehnerven ziehen beiderseits bogenförmig

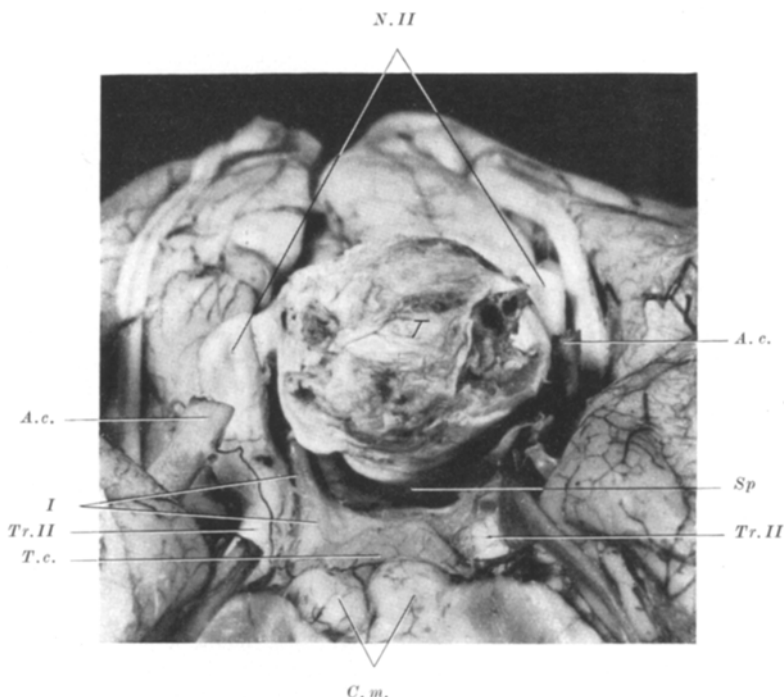


Abb. 2. Hirnbasis, etwas von occipital her betrachtet: *T*=Tumor; *I*=Infundibulum mit Hypophysenstiel, welcher rechts am Tumor inseriert. Es verdeckt einen Teil des seitlich auseinandergezogenen Chiasma; *T. c.*=Tuber cinereum; *C. m.*=Corpora mamillaria; *N. II*=Sehnerven; *Tr. II*=Tractus optici; *A. c.*=Carotiden; *Sp*=durch die Fixierung bedingter artefizieller Spalt zwischen Tumor und caudalem Tumorbett.

um den Tumor herum zu ihren Foramina. Dorsal vom Chiasma bildet die verbreiterte Lamina terminalis das Bett des Tumors, der hier nur durch sie vom 3. Ventrikel geschieden ist. Der zwischen intraventriculärem Chiasmasteil und Lamina terminalis gelegene Recessus opticus ist zu einem capillaren Spalt verstrichen.

Ein Frontalschnitt hinter den Corpora mamillaria zeigt eine deutliche Erweiterung des dritten Ventrikels sowie eine mäßige symmetrische Erweiterung der Foramina Monroi und der Seitenventrikel. Der Boden des dritten Ventrikels ist basal etwas stärker vorgewölbt, wodurch sich ein deutlicher Recessus mamillaris ausgebildet hat.

Die Epiphyse hat annähernd Kugelform und erscheint etwas vergrößert. In formalin-fixiertem Zustand wiegt sie 0,27 g.

*Histologische Untersuchungen (außer Hypothalamus).*

Bei dem *Tumor* handelt es sich im wesentlichen um eine derbe Bindegewebskapsel, die größtenteils amorphe, nekrotische Massen enthält. Das tote Material färbt sich mit Sudan III in verschiedenem Grade an. Derbes, von dünnwandigen weiten Capillaren durchzogenes Narbengewebe wuchert da und dort zwischen den amorphen Massen. Die Umrisse zahlreicher, oft sehr großer Cholesterinkristalle liegen in ihm, vielfach von monströsen Fremdkörperriesenzellen eingesäumt. Zahlreiche frei im Gewebe liegende Blutkörperchen und Hämosiderophagen zeigen frischere und ältere Blutungen an. Die aus dicken kollagenen Faserzügen gebildete Kapsel enthält reichlich Lymphocyten, die meist unabhängig von den Gefäßen haufenförmige Ansammlungen bilden. Zuweilen besteht geradezu der Eindruck echten lymphatischen Gewebes mit Ausbildung von Lymphfollikeln mit hellen Keimzentren. Auch in der Kapsel finden sich neben frischen Blutungen aus dünnwandigen Gefäßen viele eisenpigmentspeichernde Makrophagen. Die erwähnten gelblich weißen Höcker in der Tumorkapsel erweisen sich mikroskopisch als spongiöser Knochen, dessen weite Markräume größtenteils von rotem Knochenmark erfüllt sind. Der Knochen sitzt in der hier besonders dicken, zellarmen, sehnigen Kapsel. In der unmittelbaren Umgebung des Knochens finden sich vereinzelte Nester von eng aneinander gedrängten, zu Bändern und Reihen geordneten Zellen, deren Kerne etwas größer und heller als Lymphocyten sind, vielfach aber Zeichen von Pyknose aufweisen. Zuweilen gruppieren sie sich um kleine, von eosinophilem Sekret erfüllte Hohlräume. Es dürfte sich wohl um die spärlichen Reste des Vorderlappens handeln, die im Schutz des metaplastisch gebildeten Knochens von der Druckatrophie bewahrt blieben. Das Cytoplasma dieser Zellen ist bei HE-Färbung manchmal hochrot, manchmal blasser getönt, man kann aber von keiner Differenzierung in die typischen Vorderlappenzellen sprechen, zumal die Kerne auch viel dichter aneinanderliegen, das Cytoplasma also viel spärlicher ist als in einem normalen Vorderlappen.

An einigen Stellen der Innenseite der Tumorkapsel sieht man ein mehr- bis vielschichtiges nicht verhornendes Plattenepithel. Viele Kerne der Epithelzellen sind karyorrhektisch.

*Nach diesem Befund handelt es sich um eine ursprünglich cystische, von Plattenepithel ausgekleidete Geschwulst, ein altes Kraniopharyngeom, das in der Sella wachsend den intrasellären Hypophysenteil bis auf spärliche, funktionsuntüchtige Reste zerstört hat. Die epitheliale Innenauskleidung der Geschwulst ist selbst unter dem Reiz des krystallinischen Cysteninhaltes größtenteils geschwunden<sup>1</sup>.*

Dort, wo der Tumor in den Stirnlappen eingedrungen ist, ist die Hirnrinde zerstört. Das *Orbitalmark*, in dem der Tumor eingebettet lag, zeigt eine parallel zur Tumorkapsel verlaufende Fasergliose. Neben den stark vermehrten Astrocyten sieht man viele eisenpigmentführende Makrophagen. Auch im weiteren Umkreis ist die Glia noch beträchtlich vermehrt und proliferiert.

Die das Tumorbett occipital abschließende und vom dritten Ventrikel scheidende *Lamina terminalis* ist zu einem kollagenen Häutchen umgewandelt, dessen dickwandige Gefäße mäßig lymphocytär infiltriert sind. Ventrikelependym ist hier nicht erhalten.

<sup>1</sup> KON, NONNE u. a. haben ganz ähnlich gebaute Geschwülste in der Hypophysengegend als „Teratome“ angesehen. Wir möchten an der Meinung ERDHEIMS festhalten, daß es sich bei diesen verknöcherten Tumoren um metaplastisch umgewandelte Kraniopharyngeome handelt.

Der *linke Sehnerv* ist am Querschnitt etwas abgeplattet. Ein halbmondförmiges Gebiet an der Tumorseite des Nerven, das etwa ein Zehntel des gesamten Querschnittes ausmacht, ist vollständig entmarkt. Die Glia ist entsprechend gewuchert, Fetttröpfchenzellen sind nicht vorhanden. Das intrakraniale Stück des *rechten Sehnerven* ist stärker abgeplattet. Von ihm ist etwa ein Viertel des Querschnittes entmarkt und sklerosiert. Auch hier kein Fettabbau.

Die *Epiphyse*, in Stufenschnitten untersucht, stellt ein völlig kompaktes Organ dar. Cysten sind überhaupt nicht nachzuweisen, Konkremente selten. Das zellreiche Parenchym ist durch schmale, reichlich gefäßführende Bindegewebssepten in verschieden große Zellhaufen gegliedert, wobei das Bindegewebe insgesamt verhältnismäßig spärlich ist. Im Vergleich zu Epiphysen anderer alter Menschen stehen die

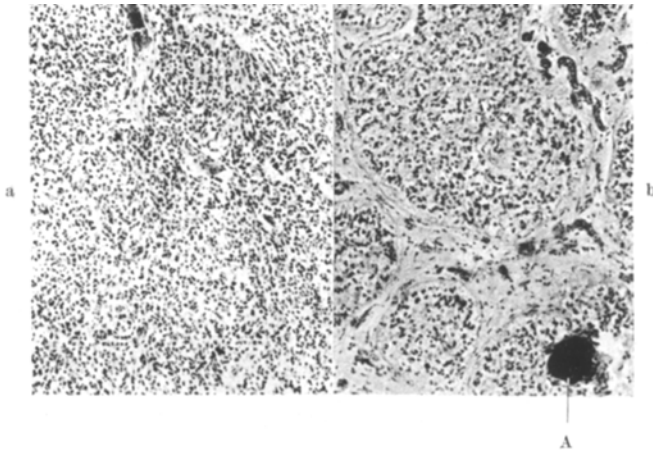


Abb. 3. a) Epiphyse von August M. Zelldichtes Parenchym. Wenig Bindegewebe. Im Vergleich hierzu b) Normale Epiphyse eines 60-jährigen Mannes. Lockere, netzartige Anordnung der Parenchymzellen. Pseudoalveoläre Struktur. A Acervulus-Korn. (HE, 74fach.)

Parenchymzellen dichter. Ihre Anordnung entspricht mehr dem soliden Aufbautyp der jugendlichen Epiphyse als dem netzartigen und pseudoalveolären älterer Menschen (Abb. 3).

Das histologische Bild der *Hoden* ist durch eine hochgradige Degeneration gekennzeichnet. Die in der dickwandigen Tunica albuginea (Abb. 4) verlaufenden größeren Arterien zeigen zum Teil polsterartige Intimawucherungen. Die meisten Samenkanälchen sind ohne jede Epithelauskleidung. Sie bestehen nur aus der mächtig verdickten, kollagenen Eigenhaut (Tunica propria) und den diese bildenden flachen Bindegewebszellen (Fibrocyten), die im Vergleich mit Normalpräparaten etwas vermehrt erscheinen. Das Lumen ist meist verödet, gelegentlich aber durch eine oder zwei unentwickelte Hodenzellen (STIEVE) bezeichnet. Die Entartung ist in den zentralen Hodenteilen am ausgeprägtesten. Wandert man dem Rande oder auf die gefäßführenden Septula testis zu, so stößt man zunächst häufiger auf unentwickelte Hodenzellen im Lumen der „hyalinen“ Kanälchen, schließlich auf ganze Haufen dieser runden Zellen, während die Dicke der Tunica propria gleichzeitig abnimmt. Am Rande finden sich stellenweise Kanälchen mit einem ein- bis zweireihigen, aus runden Kernen bestehenden Epithelbesatz bei engem, oft kaum erkennbarem Lumen. Gelegentlich wird die Reihe der undifferenzierten Hodenzellen von einem größeren Rundkern unterbrochen, der auch von einem größeren Plasmaleib um-



geben ist. Hier dürfte es sich um Spermatogonien handeln. Typische Fußzellen (Sertoli) sind nicht zu sehen, auch keine krystalloiden Einlagerungen im Cytoplasma. Selten liegt eine besonders große chromatinreiche Zelle (Spermatocyt) oder eine mehrere runde Kerne enthaltende Riesenzelle (abortive Spermatogonie?, OBERNDORFER, KRAUS) im Lumen des Kanälchens. Zeichen von indirekter Zellteilung (Mitosen) fehlen vollkommen. An verschiedenen Stellen sieht man runde, konzentrisch geschichtete Konkreme im Hodengewebe, deren Durchmesser

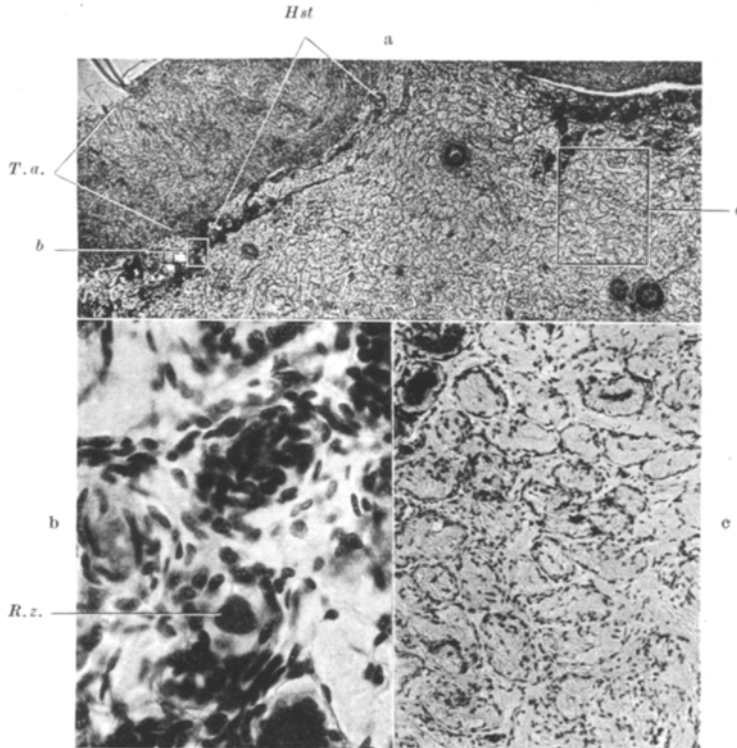


Abb. 4. a) Hoden. HE. Hochgradige Degeneration. Nur in den Randgebieten und um die Gefäße einzelne schmale Epithelschläuche. *Hst*=Hodenschiele; *T. a.*=die verdickte Tunica albuginea (21fach). — b) Ausschnitt aus a). Kanälchen mit enger Lichtung, von 1—2schichtigem Epithel ausgekleidet. *R. z.*=Spermatocytengigantenzelle (371fach). — c) Ausschnitt aus a). Größtenteils völlig verödete Kanälchen. Flachschnitte täuschen manchmal zellreiches Zwischengewebe vor (78fach).

ein Mehrfaches der gewöhnlichen Kanälchen beträgt, sogenannte Hodensteine, die in stark erweiterten Kanälchen mit atrophiertem Epithel liegen. Das Zwischengewebe besteht im wesentlichen aus kollagener Interzellularsubstanz, in welche spärliche Bindegewebskerne ohne erkennbares Cytoplasma eingelagert sind. (An manchen Stellen täuschen Flachschnitte durch die Fibrocytenschicht der gewundenen Kanälchen ein zellreiches Zwischengewebe vor. Es handelt sich hier, entsprechend STIEVE, um die flachen Zellen der Kanälcheneigenhaut (Histiocyten), die auf Querschnitten durch die Kanälchen lang, spindelförmig, auf Tangentialschnitten hingegen mehr rundlich, oval oder gelappt erscheinen.) Ob es sich bei einzelnen im Zwischengewebe liegenden Bindegewebszellen um rückgebildete LEYDIGsche Zellen

handelt, ist schwer zu entscheiden. Jedenfalls finden sich nirgends typische cytoplasmareiche LEYDIGSche Zwischenzellen. Das Zwischengewebe nimmt auch nirgends Fettfarbstoffe an, wohl aber sind viele Kanälchenepithelien verfettet.

Das *Rete testis* ist größtenteils nicht entfaltet, ohne Lumen, sein Epithel einschichtig, kubisch.

Im *Nebenhoden* lassen sich die einzelnen Coni vasculosi deutlich abgrenzen. Es handelt sich um ein kernarmes bindegewebiges Grundgewebe, in welchem die Ductuli efferentes eingebettet liegen. Im Gegensatz zum Hoden haben sämtliche

Kanälchen des Nebenhodens eine Epithelauskleidung, und die Basalmembran ist nirgends verdickt. Die sehr verschiedenen Lichtungen enthalten da und dort eine sich mit Eosin hellrot anfärbende, offenbar seröse Substanz, selten jedoch Zellen. Das Epithel ist ein- bis zweischichtig, nicht sehr hoch zylindrisch. Man erkennt häufig einen deutlichen Flimmerbesatz. Es kleidet die Kanälchen ganz gleichmäßig aus. Die charakteristischen „Grübchen“ sind an einigen Stellen andeutungsweise ausgebildet. Mehrere Schichten ringförmig angeordneter, glatter Muskelzellen umgeben die Kanälchen. Nebenhodengang und Ductus efferens haben ein zweischichtiges Zylinderepithel. Die Schleimhaut des Ductus efferens ist in einige längsverlaufende Falten gelegt. Die Wandmuskulatur ist gut entwickelt. Die einzelnen glatten Muskelfasern sind aber sehr klein. Der Bau der abführenden Samenwege entspricht somit den kindlichen Verhältnissen.

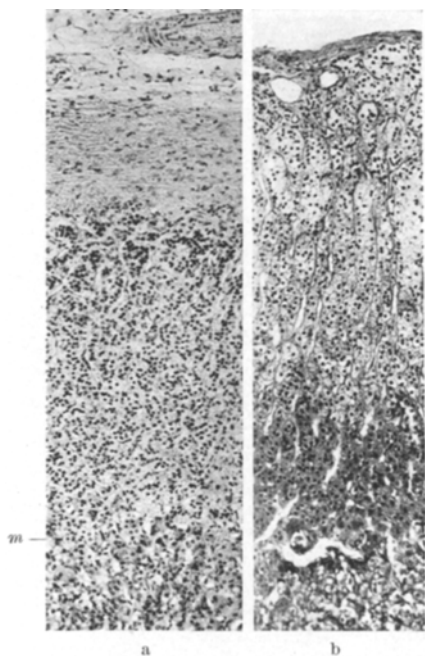


Abb. 5. a) Nebennierenrinde von August M. Stark verdickte Kapsel. Unschärfe Kapsel-Rinden-Grenze. Ungegliederte schmale Rinde. Keine Spongocyten. *m* Rindenmarkgrenze. Im Vergleich hierzu b) Normale Nebennierenrinde. Deutliche Gliederung. (Die Zona reticularis färbt sich infolge ihres geringen Lipoidgehaltes dunkler, „eosinophil“.) (H.E. 78fach.)

*Es liegt also bei nicht verändertem Gefäßapparat eine Degeneration des Hodens höchsten Grades vor, eine Degeneration, die eine völlige Funktionslosigkeit*

*bedingt haben muß. Die überwiegende Mehrzahl der Kanälchen ist leer, zeigt also die höchste (fünfte) Rückbildungsstufe im Sinne von SCHINZ und SLOTO-POLSKY, eine sogenannte Spermatoangitis obliterans fibrosa, s. Fibrosis testis. Nur einige Kanälchen am Rande sind mit ihrem einfachen, fast nur aus indifferenten Hodenzellen bestehenden Epithel dritt- und viertgradig verändert.*

Die *Nebennieren*<sup>1</sup>, deren Kleinheit neben der der Hoden besonders aufgefallen war, haben eine stark verdickte Kapsel (Abb. 5). Die Rinde ist beträchtlich ver-

<sup>1</sup> Bei der Deutung der Befunde an der Nebenniere war uns in dankenswerter Weise Herr Prof. TONUTTI behilflich.

schmälert und läßt den normalen Dreischichtenaufbau nicht erkennen. Unter der Kapsel sind die Zellen zunächst in Form von Ballen und kurzen Strängen angeordnet, die vielfach in das Kapselbindegewebe einspringen und dadurch eine unscharfe Kapsel-Rindengrenze bedingen. Das ist der Bereich, der der Zona glomerulosa normaler Nebennieren topographisch entspricht. Nach innen zu läßt die Rinde keine weitere zonale Gliederung erkennen, insbesondere fehlt eine fasciculäre Struktur. (Eine bindegewebige Abgrenzung der Rinde gegen das Mark, wie sie bei Ratten nach Hypophysektomie auftritt („Markkapsel“ TONUTTI) ist nicht vorhanden.) Die Zellen sind im Bereich der gesamten Rinde durchweg sehr klein, protoplasmaarm. Regelrechte Spongiocyten lassen sich im HE-Präparat nicht nachweisen. Die Zellkerne sind durchschnittlich vielleicht etwas kleiner als die einer normalen Nebennierenrinde, zeigen aber keine deutlichen degenerativen Veränderungen. Der Lipoidgehalt (Sudan-III-Präparat) der gesamten Rinde ist sehr hoch, er nimmt von außen nach innen zu. Abgesehen von einzelnen Zellhäufchen unmittelbar unter der Kapsel — die feinere Fetttropfchen enthalten oder gelegentlich auch fettfrei sind — ist das Cytoplasma aller Zellen vollständig von sudanophilen Massen ausgefüllt.

Das Mark ist im Verhältnis zur Rinde stärker entwickelt und gut erhalten.

In der Schilddrüse sind die Follikel, wie gewöhnlich, sehr verschieden groß, kolloidgefüllt; ihr Epithel ist flacher als gewöhnlich. Lymphocytenansammlungen oder Zeichen von Entzündungen kommen nicht vor. Ein der Schilddrüse anliegendes Epithelkörperchen ist histologisch regelrecht.

Der Inselapparat des Pankreas ist im Schwanzgebiet reich entwickelt, doch kann von einer Hyperplasie nicht gesprochen werden. Der Zellaufbau der scharf gegen die Umgebung abgesetzten Inseln ist regelrecht. Trotz der frühen Fixierung ist es nicht gelungen, A- und B-Zellen mittels Versilberungsmethoden (FERNER, TERBRÜGGEN) deutlich zu unterscheiden<sup>1</sup>.

Das histologische Bild der Leber ist durch eine leichte, aber deutliche chronische Entzündung ohne nennenswerte Bindegewebswucherung gekennzeichnet. Die GLISSONschen Dreiecke sind von Lymphocyten, denen vereinzelte polymorphkernige Leukocyten beigemischt sind, reichlich infiltriert. Da und dort dringen die weißen Blutzellen von den periportal Feldern aus in das Leberparenchym ein. Daneben sieht man die Zeichen einer leichten serösen Exsudation. Das Bindegewebe ist kaum vermehrt, nur die KUPFFERSchen Sternzellen sind deutlich proliferiert. Die Leber ist vollkommen fettfrei. Hoher Pigmentgehalt.

In den Lungen finden sich histologisch neben den Zeichen des Ödems einige kleine frische bronchopneumonische Herde. Der Herzmuskel enthält reichlich Abnützungspigment. Nieren und Milz sind mikroskopisch vollkommen regelrecht.

## Untersuchung des Hypothalamus und des extrasellären Anteils der Hypophyse.

### *A. Extrasellärer Hypophysenanteil.*

Das Infundibulum, in unseren Präparaten längs geschnitten, ist stark nach rechts verlagert (Abb. 6) und im Vergleich mit Normalpräparaten hochgradig verschmälert. Histologisch kann man noch die beiden Hauptbestandteile unterscheiden: 1. ein Gebiet, in welchem Zellen, Fasern und Gefäße vorwiegend längsgerichtete Strukturen bilden. 2. Die von GREVING zuerst beschriebenen Gewebsinseln in der Umgebung der charakteristischen Gefäßschlingen des Infundibulum (Capillary loops HARRIS).

<sup>1</sup> Die Untersuchung des Pankreas verdanken wir Herrn Prof. RANDEATH.

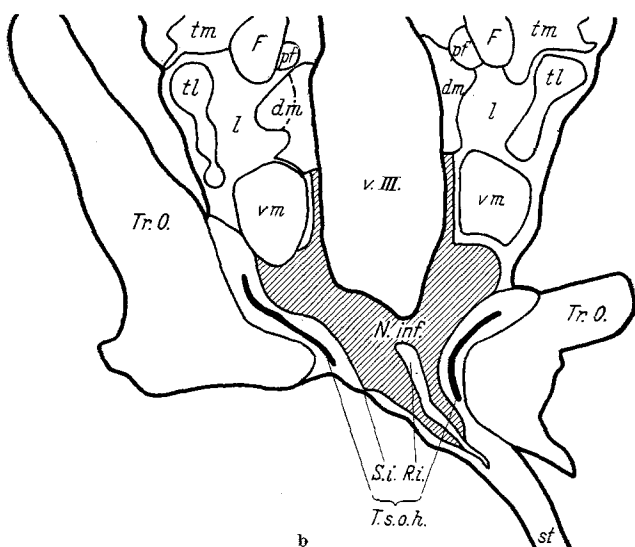
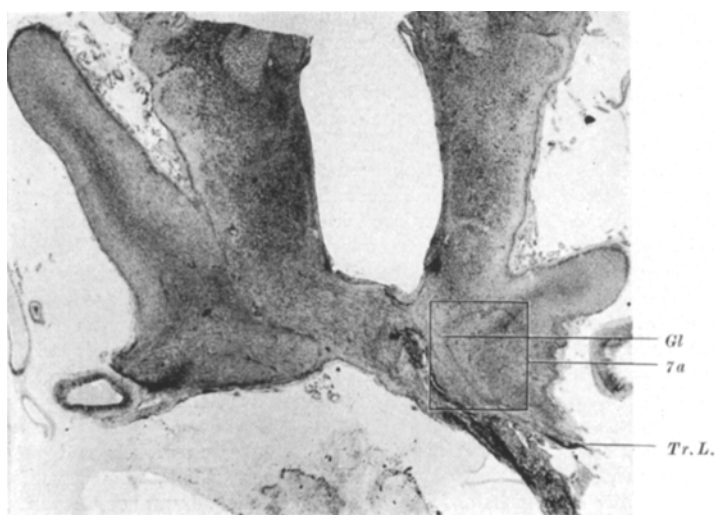


Abb. 6. a) Hypothalamus mit Infundibulum. Schräge Schnittrichtung von caudodorsal nach oroventral, parallel der Richtung des Infundibulum, unmittelbar caudal von der Einmündung des Recessus infundibularis in den dritten Ventrikel. *Tr. L.* = Rest des Trichterlappens (artefiziell vom Stiel getrennt); *Gl* = Gliavermehrung im Verlauf des Tractus supraopticohypophyseus; *7a* = Ausschnitt des Nachbarschnittes, in Abb. 7a stärker vergrößert (Thionin, 5,6fach).

b) Topographische Aufgliederung der Areale der Abb. 6a. *dm* Nucleus hypothalami dorsomedialis; *F* = Fornix; *l* = Nucleus hypothalami lateralis; *N. inf.* = Nucleus tuberis infundibularis (SPATZ-DIEPEN-GAUPP); *pf* = Nucleus paraforminalis; *R. i.* Recessus infundibularis; *S. i.* = Sulcus infundibularis; *St.* = Hypophysenstiel; *tl* = Nuclei tuberis laterales; *tm* = Nucleus tuberomammillaris; *T. s. o. h.* = Tractus supraopticohypophyseus; *V. III.* = dritter Ventrikel; *vm* = Nucleus hypothalami ventromedialis.

Im Bereich der längsgerichteten Struktur fällt im Vergleich mit Normalpräparaten eine abnorm dichte Lagerung der Zellen auf, die distalwärts zunimmt. Es handelt sich vorwiegend um längliche, intensiv gefärbte Gliakerne, die oft fischzugartig angeordnet sind (Abb. 7 b). Normale, große, oft pigmentbeladene Pituizyten sowie auch sogenannte HERRINGSche Körperchen sind dazwischen eingestreut. Außerdem sehen wir im distalen Bereich einige Lymphocyteninfiltrate. Wie der Bodianschnitt ergibt, verlaufen in diesem Gebiet intakte Nervenfasern; sie sind aber an Zahl gegenüber den Normalfällen stark reduziert. Einzelne dieser Fasern sind markhaltig, einige sogar noch im distalen Stielbereich (HEIDENHAIN-Färbung). Mit der Chrom-Hämatoxylin-Phloxin-Methode nach GOMORI werden hier zahlreiche blauschwarze Kugeln und Schollen dargestellt. Sie liegen oft perlschnurartig aneinandergereiht in der Längsrichtung, und manchmal färbt sich eine sie verbindende Faser ebenso dunkel an. In den damit verglichenen Normalfällen variiert die „GOMORI-Substanz“ stark, so daß einmal mehr, einmal weniger als in unserem Falle beobachtet werden konnte.

Auch die GREVINGSchen Inseln sind entsprechend der Gesamtatrophie reduziert. Sie treten jedoch im Verhältnis zum übrigen Infundibulargewebe dadurch besonders deutlich hervor, daß sie nicht, wie normalerweise beim Menschen, im ganzen Infundibulum verstreut liegen, sondern mehrere zusammenhängende Konvolute bilden, die gut die Hälfte des gesamten Infundibulums ausmachen. Dadurch entsteht der Eindruck einer relativen Hypertrophie (Abb. 7 c). Es besteht aber kein Zweifel, daß die Gesamtzahl der Gefäßschlingen gegenüber den normalen Verhältnissen stark herabgesetzt ist. Im BODIAN-Schnitt sieht man, daß ein feinstes Nervenfasernetz das Gewebe zwischen den

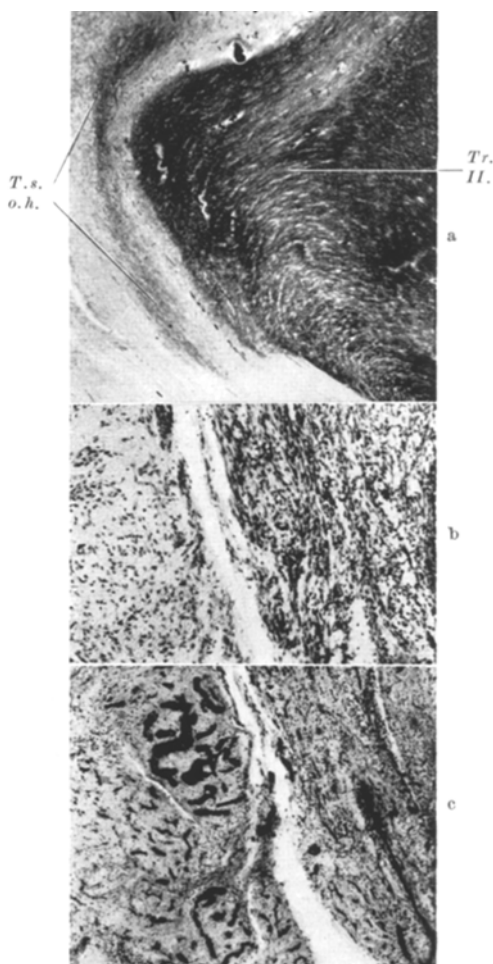


Abb. 7. a) Nachbarschnitt von 6a. HEIDENHAIN (18fach). Der Tractus supraopticohypophyseus (T.s.o.h.) ist bis zum Eintritt in das Infundibulum markhaltig; Tr. II. Tractus opticus. b) Infundibulum. NISSL (74fach). Rechts Gebiet der längsverlaufenden Strukturen mit starker Gliavermehrung. Links Gebiet der Capillarschlingen. c) Infundibulum. HEIDENHAIN (38fach). Links großes zusammenhängendes Capillarschlingenknäuel. Rechts längsverlaufende Strukturen.

Capillarschlingen durchzieht. Diese Fasern innerhalb der Inseln sind, wie aus dem HEIDENHAIN-Schnitt hervorgeht, sämtlich marklos. Nur am Rande der Inseln bemerkt man da und dort eine markhaltige Faser. Bei GOMORI-Färbung sieht man einen Großteil der Glomeruli überfüllt mit GOMORI-positivem Material, und zwar liegen hier nicht nur viele grobe Schollen, sondern vor allem feinste krümelige Massen umgeben die stark gefüllten Capillarschlingen. Dieser Befund weicht auffallend von den bisher gesehenen Normalfällen ab, bei denen die Umgebung der Capillarschlingen des Infundibulums größtenteils von GOMORI-Körpern frei ist, und erinnert an die Verhältnisse im Hypophysenhinterlappen, wo normalerweise eine feinere Verteilung der GOMORI-Schollen und eine Anhäufung um die Gefäße der Verdichtungszonen herum angetroffen wird.

Der *Trichterlappen der Adenohypophyse* (Pars infundibularis SPATZ-DIEPEN-GAUPP<sup>1</sup>) ist stark reduziert. Nur im proximalen Teil (Endanschwellung) bildet er einen aus mehreren Zellreihen bestehenden Komplex. Seine Zellen zeigen die gewöhnliche Anordnung in Form von Tubuli, in deren engem Lumen zuweilen ein (bei Azan-Färbung leuchtend roter) Kolloidtropfen liegt. Unter den Zellkernen sehen wir vermehrt hyperchromatische Formen. Von 200 ausgezählten Trichterlappenzellen sind 57 normal, 77 zeigen den Beginn einer Hyperchromasie und 66 sind hyperchromatisch. Bei einem normalen Vergleichsfall finden wir von 200 Fällen 176 normal, 22 mit dem Beginn einer Hyperchromasie und nur 2 sind hyperchromatisch. Der charakteristische Bindegewebsreichtum des Trichterlappens kommt gut zum Ausdruck. Weite, zum Mantelplexus gehörige Gefäße durchziehen ihn.

*Zusammenfassung:* Das Infundibulum ist im Vergleich zu Normalfällen stark verkleinert. Besonders die längsverlaufenden Strukturen weisen alle Zeichen einer hochgradigen Atrophie auf. Die Nervenfasern sind an Zahl stark vermindert, ihre gliösen Begleitzellen vermehrt. Lymphocytenansammlungen im distalen Stielbereich deuten, wie in der Tumorkapsel, auf einen leichten chronisch entzündlichen Reizzustand hin. Die Capillarschlingen innerhalb der GREVINGSchen Inseln sind zwar insgesamt gegenüber den Normalfällen ebenfalls reduziert, an einigen Stellen aber auffallend gut entwickelt. Ihre Umgebung ist vielfach stark mit fein verteilter GOMORI-Substanz angereichert. In den Normalfällen finden wir in den Inseln des Infundibulum meist keine GOMORI-Substanz, wohl aber, ähnlich fein verteilt, in den Verdichtungszonen des Hypophysenhinterlappens. Auch der Trichterlappen der Adenohypophyse ist zurückgebildet. An seinen Zellen fällt eine Vermehrung hyperchromatischer Kernformen auf.

## B. Markarmer Hypothalamus.

### 1. Topographische Untersuchung.

#### a) Tuber cinereum.

An der Hirnoberfläche liegt dort, wo das Infundibulum an das Tuber cinereum grenzt, der *Sulcus infundibularis* (SPATZ-DIEPEN-GAUPP). Er ist trotz der pathologischen Verziehung auch in den Präparaten des Falles M. erkennbar (Abb. 6: S. i.). An dieser Stelle beginnt auch die *äußere Gliafaserdeckschicht*, die das Gehirn überall kontinuierlich überzieht, am Infundibulum aber fehlt.

<sup>1</sup> In der Literatur „Pars tuberalis“.

Nach SPATZ-DIEPEN-GAUFF befindet sich überall da, wo das Infundibulum am Tuber cinereum ansetzt, ein Tuberkern charakteristischer Art, den sie als *Nucleus infundibularis*<sup>1</sup> bezeichnen. Dieser Kern ist auch im Falle M. gut abgrenzbar (Abb. 6b, schraffiert). Seine Charakteristika, nämlich die Beziehung zum Infundibulum und die Zusammensetzung aus kleinen Nervenzellen, die bis unmittelbar an das Ependym des dritten Ventrikels und des Recessus infundibularis heranreichen, sind ausgeprägt. Eine Verminderung der Nervenzellen läßt sich nicht nachweisen. (Die rostrocaudale Ausdehnung beträgt ungefähr 2500  $\mu$  gegenüber 2400  $\mu$  in den Vergleichsserien. Hierbei ist aber die Ausweitung durch den Hydrocephalus in Betracht zu ziehen.) Der Kern umgibt den Recessus infundibularis allseitig. Die Grenze zwischen Tuber cinereum und Infundibulum stellt beim Menschen keine gerade Linie dar. Beide Gewebe sind ineinander verzahnt (CHRIST), sodaß der Nucleus infundibularis oft weit in den „Trichter“ hineinreicht (siehe Abb. 6b).

Dorsal vom Nucleus infundibularis erreicht der *Nucleus hypothalami ventromedialis*<sup>2</sup> nach medial nicht das Ventrikelependym. An seinem medialen Rand findet sich ein schmaler nervenzelloser Streifen, auf den eine Lage von kleinen, sehr dicht liegenden Nervenzellen folgt, die unmittelbar dem Ependym anliegt, und in der wir einen Fortsatz des Nucleus infundibularis sehen möchten (Abb. 6b). (Die rostrocaudale Ausdehnung des Nucleus ventromedialis beträgt 2000  $\mu$  und verhält sich damit normal.)

Dorsal schließt sich der *Nucleus hypothalami dorsomedialis* an, der sich ebenfalls aus kleinen Nervenzellen zusammensetzt. Er bildet stellenweise nur einen schmalen Streifen zwischen lateralem Feld und Ventrikel.

Die Gebiete der Nuclei infundibularis und dorsomedialis gehen caudal ohne scharfe Grenze in die *Area hypothalami periventricularis posterior* über. Dieses Gebiet liegt in der durch den Hydrocephalus stark ausgeweiteten und verdünnten Wand des Recessus mamillaris. Die Nervenzellen sind besonders klein und stehen sehr dicht. Sie fehlen jedoch in der Mittellinie, wo die Ventrikelwand besonders dünn, die Glia vermehrt und Lymphocyten in das atrophische Gewebe eingestreut sind. Hier handelt es sich offenbar um eine durch den Hydrocephalus oder durch den Zug des Tumors am Hypophysenstiel hervorgerufene Atrophie der Ventrikelwand. Da sie auf einen schmalen medianen Streifen des Ventrikelbodens beschränkt ist, läßt sich aus ihr keine Verminderung der nervösen Elemente ableiten.

Das *Ventrikelependym* zeigt an einigen Stellen, besonders am Eingang zum Recessus infundibularis, pathologische Granulationen.

Das *laterale Feld* ist infolge der Ventrikelausweitung nach caudodorsal verlagert. Der nicht scharf abgrenzbare und in sich nicht völlig einheitliche *Nucleus hypothalami lateralis* reicht viel weiter nach medial an den Ventrikel heran, als in den Normalfällen. Im HEIDENHAIN-Präparat erkennt man einen geringen Markfasergehalt, während das mediale Feld markfrei ist. Die *Nuclei tuberculi laterales* (in der Literatur manchmal kurzweg Tuberkerne bezeichnet) heben sich wie in den Normalserien scharf vom übrigen lateralen Feld ab. Sie sind beiderseits überdurchschnittlich gut, aber nicht völlig seitengleich entwickelt. (Unsere Messungen ergaben 2600  $\mu$  in sagittaler Richtung gegenüber durchschnittlich 1600  $\mu$  in den Normalserien. Hier handelt es sich möglicherweise um eine individuelle Variante. Vgl. FEREMUTSCH.) Auch der kleine *Nucleus parafornicalis* ist deutlich differenziert.

<sup>1</sup> = Nucleus hypothalami ventromedialis parvocellularis BROCKHAUS = Nucleus arcuatus KRIEG.

<sup>2</sup> = Nucleus tuberculi principalis CAJAL.

## b) Großzellige Kerne.

Der *Nucleus paraventricularis* erscheint unverändert. Er zeigt die übliche dichtgedrängte Anordnung seiner Nervenzellen, ist deutlich gegen die lateralen Areale abgegrenzt und wie gewöhnlich sehr reich an Capillaren.

Der sonst dreieggliederte *Nucleus supraopticus* hingegen bildet beiderseits ein wenig dichtes Zellband, das sich an einigen Stellen nicht scharf gegen die Umgebung abgrenzen läßt. Die Glia in seinem Bereich ist deutlich vermehrt. Der sonst so auffällige Capillarreichtum fehlt. Wir können den Kern nur auf eine rostrocaudale Strecke von ungefähr 1000  $\mu$  identifizieren, während er auf den Normalserien sich über ungefähr 2300  $\mu$  erstreckt. Dadurch, daß die Nervenzellen viel weniger dicht stehen als in den Normalfällen, ergibt sich eine *Atrophie*, die höchstens auf ein Viertel der normalen Neuronenzahl geschätzt werden muß.

Vom *Nucleus supraopticus* zieht beiderseits ein markhaltiger Nervenstrang basalwärts zum Infundibulum (Abb. 7a). Es handelt sich um den — an Umfang reduzierten — *Tractus supraopticohypophyseus*, den wir in den Normalserien marklos fanden, was nach den Angaben in der Literatur beim Menschen als Regel angesehen werden kann<sup>1</sup>. An der Grenze zwischen Tuber cinereum zum Infundibulum verliert er auch in unserem Falle die Markhüllen größtenteils. Wie schon erwähnt, sind im Infundibulum und im Stiel nur noch vereinzelte markhaltige Fasern anzutreffen. Im NISSEL-Bild tritt der Verlauf des Tractus supraopticohypophyseus durch eine deutliche Gliavermehrung hervor.

Am *Nucleus tuberomammillaris* läßt sich keine Atrophie nachweisen.

**Zusammenfassung:** Die einzelnen Areale des markarmen Hypothalamus sind deutlich abzugrenzen. Gegenüber Normalfällen ergeben sich folgende Unterschiede:

1. Infolge der Ausweitung des dritten Ventrikels durch den Hydrocephalus und wohl auch infolge mechanischer Einwirkung durch den Tumor ist es zu Verschiebungen der Kerne des Tuber cinereum gekommen.
2. Eine Atrophie der Kerne des Tuber cinereum ist nicht sicher nachweisbar.
3. Der *Nucleus supraopticus* ist hochgradig atrophisch.
4. Der *Tractus supraopticohypophyseus* ist markhaltig und zeigt eine Gliavermehrung.

## 2. Cyto-karyoarchitektonische Untersuchung.

Cyto-architektonisch lassen sich alle Areale unseres Falles mit den entsprechenden der Normalserien homologisieren. Zur quantitativen Auswertung berücksichtigen wir die Form der (nach NISSEL gefärbten) Nervenzellen, die Ausprägung und Anordnung des Tigroids, Größe und Form des Zellkernes, sowie das Erscheinungsbild des Nucleolus und der CASPERSSONschen Nucleolarapparate. Dabei stießen wir in den Nervenzellen bestimmter Gebiete des Falles M. in großer Zahl auf Gebilde, die in den normalen Vergleichsserien nur sehr selten zu sehen sind. Es handelt sich einmal um solche, die im Zellkern liegen. Sie erscheinen als scharf begrenzte Kugeln von der Größe des Nucleolus. Ihre Wand ist teilweise sehr dünn, teilweise auch ungleichmäßig verdickt. Zentral zeigen sie eine Aufhellung (Abb. 8a, b).

<sup>1</sup> Nach einer in Vorbereitung befindlichen Arbeit von H. SPULER am Hirnforschungsinstitut in Gießen ist er beim erwachsenen Meerschweinchen stets markhaltig.



Daneben sehen wir größere, ebenfalls kugelige Gebilde. In ihrer Wand liegen grobe intensiv gefärbte Massen, in deren Substanz kleine Vakuolen eingelagert sind (Abb. 8 b, c). Ähnliche Bilder sehen wir auch gelegentlich im Cytoplasma. Außerdem beobachten wir sehr große blasige Gebilde, die fast den ganzen Kernraum einnehmen (Abb. 8 d). Ihr Inhalt ist blaßblau angefärbt und erscheint teilweise netzig strukturiert. Sie entsprechen in ihrem Erscheinungsbild den Kernkugeln BARGMANN'S. Jede dieser Bildungen kommt teils einzeln, teils in der Mehrzahl (bis zu 4)

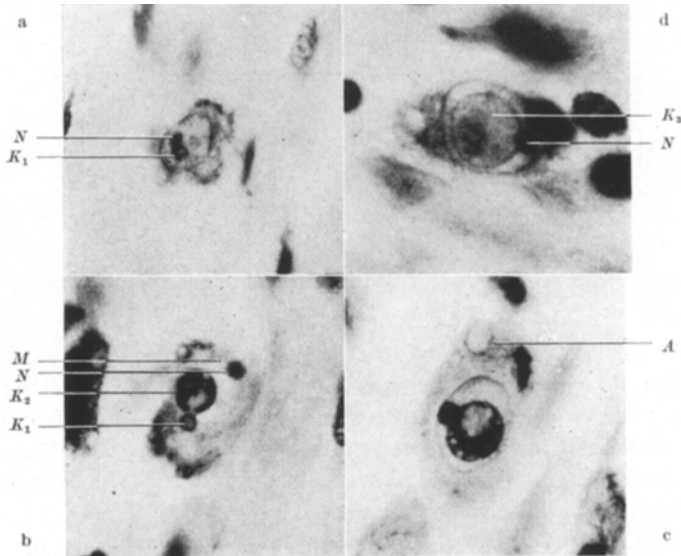


Abb. 8. Aus dem Nucleus tuberis infundibularis (a: 600fach, b—d: 800fach).

- a) Mit dem Nucleolus (N) in Zusammenhang stehende kleine Kugel ( $K_1$ ), deren Wand ungleichmäßig dick ist und die zentral eine Aufhellung zeigt.
- b) Nucleolus (N) an der Kernmembran (M) gelegen. Kleine Kugel ( $K_1$ ), entsprechend Abb. a). Die große Kugel ( $K_2$ ) hat in ihrer Wand grobe, intensiv angefärbte Massen liegen. Die beiden Kugeln scheinen miteinander in Verbindung zu stehen.
- c) Nucleolus und große Kugel stehen miteinander in Verbindung. In der peripheren, grob angefärbten Substanz der Kugel sind kleine Vakuolen eingelagert. Im Cytoplasma liegen scharf begrenzte Aufhellungen (A).
- d) Kernkugel ( $K_2$ ), entsprechend BARGMANN (Thionin).

und in verschiedenen Größen im Zellkern vor. Zum Teil stehen sie mit dem Nucleolus, der stets vorhanden ist, in Verbindung, zum anderen Teil liegen sie frei im Kernraum oder an der Kernmembran.

Im Cytoplasma einiger Nervenzellen unseres Falles sehen wir teils scharf begrenzte Aufhellungen, die meist kugelig, aber sehr verschieden groß sind. Die größten, die zum Teil mit dem Zellkern in Verbindung stehen, erscheinen bei Thioninfärbung blaßblau und haben oft netzige Struktur.

Folgende Areale wurden untersucht: Nucl. tuberis infundibularis, Nucl. hypoth. ventromedialis, Nucl. hypoth. dorsomedialis, Nuclei tuberis lat., Nucl. paraventricularis, Nucl. supraoptici, Nucl. tuberomammillaris. Eine genaue Schilderung muß aus Raumgründen unterbleiben. Es wurden die Durchschnittswerte aus Messungen von Zell- und Zellkerngröße von 200 Nervenzellen eines jeden Areals errechnet

und mit den Werten von 4 Normalfällen verglichen. Zwischen den Normalfällen ergaben sich nur geringe Unterschiede. Die Verteilung der erwähnten Erscheinungen im Cytoplasma und im Zellkern im Falle M. geht aus folgender Tabelle hervor:

Tabelle 1. Übersicht über die Häufigkeit der besonderen Erscheinungen des Zellkernes und Cytoplasmas in einzelnen hypothalamischen Arealen des Falles M. Es wurden pro Areal 200 Nervenzellen untersucht.

	Erscheinungen im Zellkern				im Cytoplasma	
	Entspr. Abb. 8 a	Entspr. Abb. 8 c	Entspr. Abb. 8 d	Gesamtzahl	Vakuolig	große Vakuolen
N. infundibularis	54	29	6	89	22	10
N. ventromedial.	10	—	—	10	95	5
N. tuberc. lat.	—	—	—	—	—	—
N. paraventric.	—	6	—	6	76	12
N. supraoptic.	—	5	—	5	35	—

Zusammenfassend ergibt der cytoarchitektonische Vergleich folgende Unterschiede:

1. Die Gebilde, wie die Abb. 8 zeigt, sind im Nucleus infundibularis des Falles M. sehr häufig (89 von 200 Nervenzellen). In den anderen Arealen kommen sie nur selten vor (siehe Tab. 1). — In den normalen Hypothalami sehen wir entsprechende Erscheinungen nur in geringer Zahl, nämlich 8mal bei 200 Nervenzellen im Nucleus infundibularis, im übrigen Hypothalamus gar nicht.

2. Die Zellkerne des atrophischen Nucleus supraopticus sind durchschnittlich kleiner und dunkler gefärbt als in den Normalfällen.

### *Besprechung der Ergebnisse.*

Das pathologisch-anatomische und klinische Bild unseres Falles (weitgehende Rückbildung des Tumorepithels, Verknöcherung der Kapsel, keine Sehstörungen) spricht dafür, daß der Tumor schon vor vielen Jahren seine endgültige Größe erreicht und später nur noch regressive Veränderungen erlitten hat. Schon vom 7. Lebensjahr an war M. stark im Wachstum zurückgeblieben. Man wird deshalb annehmen können, daß die Hypophyse schon damals zumindest schwer beeinträchtigt war, indem sie die nötige Menge Wachstumshormons nicht auszuschütten vermochte. Da ferner auch niemals die geringsten Anzeichen einer Pubescenz beobachtet wurden, muß man schließen, daß auch die gonadotrope Funktion der Hypophyse nie zur Wirksamkeit gelangt ist. Dieser Befund kann nur dadurch erklärt werden, daß die Adenohypophyse schon in der Kindheit, etwa zwischen dem 7. und 14. Lebensjahr, durch den Tumor weitgehend zerstört worden ist.

Die ursprünglich von PAULESCO (1908), CUSHING (1910), BIEDL (1916) u. a. auf Grund von Tierexperimenten vertretene Ansicht, die Hypophyse sei — wie die Nebennieren — ein lebensnotwendiges Organ, kann seit der Wiederholung dieser Experimente durch ASCHNER, CAMUS und ROUSSY, KOSTER und GEESINK, PH. SMITH, FELDING, HOUSSAY, RASMUSSEN, TONUTTI und viele andere Forscher für die Laboratoriumstiere als widerlegt gelten. Der Mensch reagiert allerdings auf den Hypophysenverlust empfindlicher, wie Fälle von SIMMONDSScher Krankheit mit tödlichem Ausgang zu beweisen scheinen. Das Entstehen eines Zwergwuchses oder Infantilismus bei anatomisch erwiesenem, praktisch totalem Hypophysenverlust steht hierzu in Widerspruch. SIMMONDS kam deshalb 1919 zu der Überzeugung, daß derselbe Prozeß, der beim erwachsenen Menschen zur Kachexie führt, in der Kindheit zu dem völlig anderen Krankheitsbild der „infantilen Nanosomie“ Anlaß gibt. Heute wissen wir, daß die Hypophysenzerstörung auch beim Erwachsenen nicht immer zu einer Kachexie führt, insbesondere, wenn sie langsam erfolgt. Mit Kachexie erkranken fast nur Frauen und Mädchen, und zwar überwiegend in Phasen gesteigerten hormonellen Geschehens (Pubertät, Schwangerschaft, Wochenbett), in denen der Stoffwechsel der hypophysären Steuerung offenbar am meisten noch bedarf (KYLIN). Männer werden gewöhnlich nicht kachektisch, sondern eher fettstüchtig. Die Auswirkungen des Verlustes der Adenohypophyse auf den Stoffwechsel schwanken mithin nach Geschlecht und Alter. *Konstant ist lediglich die Degeneration der Keimdrüsen und der Verlust der sekundären Geschlechtsmerkmale, sowie bei kindlichen Individuen der Stillstand des Wachstums*<sup>1</sup>.

Daß der Mensch eine wirklich totale Zerstörung der Adenohypophyse längere Zeit überleben kann — wie wir annehmen möchten —, wird auch heute noch von einigen Seiten bezweifelt. Denn in den meisten Fällen von hypophysärem Infantilismus wurden Reste adenohypophysären Gewebes in der Tumorkapsel oder am Rande des Zerstörungsherd aufgedeckt. Dazu kommt das Argument, daß eine möglicherweise vorhandene Rachendachhypophyse oder der etwa erhaltengebliebene Trichterlappen die Vorderlappenfunktion hinsichtlich der Aufrechterhaltung lebenswichtiger Steuerungen übernommen haben könnte (FALTA). Dagegen ist einzuwenden, daß nach den Untersuchungen von TOLINS und MOORE die menschliche Rachendachhypophyse hormonell völlig unwirksam ist. Ein schlüssiger Beweis, daß sich dies unter pathologischen Umständen ändern könnte, ist bisher nicht erbracht. Vor allem wäre es bei Annahme einer Lebensnotwendigkeit der genannten akzessorischen Gewebe der Hypophyse schwer erklärlich, warum diese bei hypophysären Zwergen nur die „lebenserhaltende“ Wirkung (worunter man im wesentlichen die Produktion des corticotropen Hormons verstehen müßte) entfalten sollten, nicht aber die auf Wachstum und Sexualentwicklung.

<sup>1</sup> Der Verlust des Wachstumsfaktors spielt beim Erwachsenen auch eine gewisse Rolle. Wird nämlich die Zerstörung der Adenohypophyse länger überlebt, dann werden die inneren Organe allmählich kleiner. Es kommt zur „Mikrospanehnie“ (BERBLINGER).

In unserem Falle können wir weder den atrophischen Resten adeno-hypophysären Gewebes in der Tumorkapsel und im Trichterlappen, noch einer möglichen Rachendachhypophyse<sup>1</sup> eine lebenserhaltende Bedeutung beimessen. *Das natürliche Experiment eines in der Kindheit erfolgten totalen Hypophysenverlustes ohne direkte Störung des Hypothalamus scheint uns in besonderer Reinheit vorzuliegen.* Es sollen nun A. die Auswirkungen des kindlichen Hypophysenverlustes auf die Morphologie und Physiologie der einzelnen Körperorgane und B. die anatomischen Veränderungen besprochen werden, die wir im Vergleich mit Normalserien im Hypothalamus bemerkt haben. Daran sollen sich C. Erwägungen anschließen, ob und wie weit dieser Fall für die Klärung noch dunkler Hypophysen-Hypothalamusbeziehungen herangezogen werden kann.

*A. Die Auswirkungen des kindlichen Hypophysenverlustes  
auf die Körperorgane und auf das seelische Verhalten.*

Wir haben bei August M. alle *Körperorgane* mehr oder weniger hypoplastisch gefunden. Sie waren kleiner als sonst bei Erwachsenen gleicher Körpergröße. Da außerdem die Altersveränderungen ganz zurücktraten — die fibrösen und serösen Überzüge von Lungen, Herz, Milz, Nieren waren zart, die Arterien engkalibrig, dünnwandig und elastisch, atheromatöse Veränderungen fehlten fast ganz — so entstand der Eindruck von kindlichen Organen. Auch der Hautturgor entsprach mehr einem jugendlichen Menschen als einem Sechziger. Der feingliedrige Knochenbau mit noch sichtbaren Epiphysenlinien, die weichen, leicht schneidbaren Rippenknorpel und die vollständig erhaltenen Schädelnähte verstärkten den kindlichen Eindruck. Histologisch fanden wir die Organe gesund, abgesehen von terminalen Ödemen- und Entzündungsherden in den Lungen und mit Ausnahme der Leber. Der Reichtum an Abnützungspigment im Herzmuskel entsprach dem Alter.

Von den *endokrinen Organen* waren Epithelkörperchen, Pankreasinseln und das Nebennierenmark histologisch intakt, die Schilddrüse leicht, die Nebennierenrinde stärker atrophiert (Abb. 5).

Im Gegensatz hierzu haben wir es bei den *Hoden* nicht mit einer bloßen Atrophie (d. i. einer Verkleinerung und Verringerung des Parenchyms), sondern mit einem völligen Verlust des funktionstragenden Gewebes, also einer *Degeneration* zu tun.

Wir fanden ein ganz ähnliches Bild wie ERDHEIM in seinem 1916 beschriebenen und 1926. nochmals erwähnten Fall, der geradezu als Parallelfall gelten kann. BERBLINGER hat bei einem Mann, der als Erwachsener seine Hypophyse verloren hatte, analoge Veränderungen beschrieben. Immer waren Samenepithel und LEYDIGsche Zwischenzellen untergegangen. Ein gleichzeitiger Schwund beider

<sup>1</sup> Wir haben nach einer solchen nicht gesucht.

Parenchymanteile stellt sich auch nach Hypophysektomie im Tierexperiment ein. Nur kommt es, wie vor allem die Untersuchungen von TONUTTI gezeigt haben, bei der Ratte nicht zum völligen Verschwinden der Zellen, sondern es bleiben im wesentlichen nur die Reifeteilungen des Keimepithels aus und die Zwischenzellen verlieren ihre inkretorische Fähigkeit, sie wandeln sich in Bindegewebszellen um. Deshalb ist unter der Einwirkung von Hypophysenhormonen eine Regeneration möglich. Im Gegensatz hierzu muß die Veränderung beim Menschen als irreversibel bezeichnet werden. Ob es sich hierbei um eine Artbesonderheit handelt oder ob die lange Überlebenszeit eine Rolle spielt (die Tiere werden gewöhnlich nach mehreren Monaten getötet; beim Menschen wurde die Hypophysenzerstörung meist Jahrzehnte überlebt), läßt sich schwer entscheiden. Der Befund SIMMONDS — er fand bei einem jungen (21 jährigen) hypophysären Zwergen eine Hodenstruktur vom Säuglingstyp, also noch mit Epithel ausgekleidete Tubuli — würde für die letztere Anschauung sprechen.

Bemerkenswerterweise war in unserem Falle im Rete testis, im Nebenhoden und im Samenstrang das Epithel nicht verlorengegangen. Diese Organe zeigten im wesentlichen die kindliche Struktur. *Der hochgradige Schwund allein des in- und sekretorischen Parenchyms der Keimdrüsen dünkt uns als ein Hinweis für eine besondere Abhängigkeit dieser Gewebe von der Hypophyse, eine Abhängigkeit, die offenbar enger ist, als die übrigen endokrinen Relationen der Hypophyse.*

Aus diesen Befunden, die sich mit denen der Literatur decken, möchten wir eine Art *Rangordnung* in der Wertigkeit der Beziehungen zwischen Hypophyse und den übrigen endokrinen Organen ableiten. Während eine Keimdrüsenfunktion ohne Hypophyse unmöglich ist, sind die Nebennierenrinde und die Schilddrüse in geringerem Grade von der Hypophyse abhängig. Diese beiden Organe können auch ohne den Antrieb durch das corticotrope, bzw. thyreotrope Hormon funktionieren, wenn auch gewöhnlich auf einer herabgesetzten Stufe. Sie besitzen, wie TONUTTI (1942) es ausgedrückt hat, eine gewisse Autonomie gegenüber der hypophysären Steuerung. Die Beziehungen der Hypophyse zu den übrigen Hormondrüsen (Nebenschilddrüse, Inselorgan, Nebennierenmark) scheinen noch lockerer zu sein. Es ist ungewiß, ob sie über den allgemeinen Wachstumsantrieb hinausgehen, die die Hypophyse mit Hilfe des Wachstumshormons auf den ganzen Körper ausübt.

Beachtlich erscheint uns der an der *Zirbeldrüse* erhobene Befund. Schon makroskopisch war dieses Organ vergrößert. Histologisch sieht man ein für das Alter auffallend zellreiches Parenchym, das den Eindruck einer funktionellen Aktivität macht, die uns — beim Vergleich mit Epiphysen anderer alten Leute — berechtigen könnte, von einer *Hypertrophie* zu sprechen. Allerdings schwankt die Struktur der menschlichen Epiphyse ohne erkennbare Ursache von Fall zu Fall erheblich.

Soweit wir die Literatur überblicken, liegen anatomische Untersuchungen der Epiphyse von hypophysenlosen Tieren und Menschen noch nicht vor. — Nach Kastration treten bekanntlich keine konstanten Veränderungen in der Epiphyse auf (BARGMANN). Deshalb erscheint es naheliegend, die in Frage stehende Hypertrophie der Zirbeldrüse in unserem Falle nicht auf die Hodenatrophie, sondern direkt auf den Hypophysenverlust zu beziehen. Wir vermerken diesen neuen Befund, ohne auf die schwierige Problematik der Wechselbeziehungen zwischen den

drei Organen näher einzugehen. Künftige Untersuchungen werden zu unterscheiden haben, ob hier eine Gesetzmäßigkeit vorliegt.

Der *Stoffwechsel* scheint dem eines Kindes ähnlich gewesen zu sein. Auf das abnorm große Schlafbedürfnis sei hier hingewiesen. Das geringe Nahrungsbedürfnis bei stets gutem Ernährungszustand könnte durch eine Erniedrigung der Verbrennungsvorgänge bedingt gewesen sein. Der Grundumsatz ist bei M. nicht bestimmt worden. Er ist nach JORES bei hypophysären Zwergen meist erniedrigt. Nach MARX ist bei Hypophysenmangel vor allem die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung herabgesetzt. Der schon erwähnte derbe Turgor der trockenen, leicht schuppenden Haut bei M. wäre dann als myxödematöse Erscheinung und damit als Folge einer leichten Schilddrüsenunterfunktion zu deuten. Ein stärkerer Thyroxinausfall kann aber bei der geistigen Regsamkeit unseres Patienten und den geringen histologischen Veränderungen der nur wenig atrophischen Schilddrüse nicht vorgelegen haben.

Hypophysenlose Tiere haben nach HOUSSEY im Hungerzustand einen erniedrigten *Blutzucker*. Außerdem neigen sie zu spontanen hypoglykämischen Krisen, die mit dem Tod enden, falls nicht frühzeitig mit Traubenzucker behandelt wird. In unserem Falle lag der Nüchternblutzucker mit durchschnittlich 60 mg% noch unter den Säuglingswerten. Außerdem traten Anfälle von Verwirrtheit und Bewußtlosigkeit auf, die nach Traubenzuckergaben gut zurückgingen und deshalb als hypoglykämische Zustände gedeutet wurden. In einem solchen Zustand ist M. schließlich auch gestorben. Diese im letzten Lebensjahr festgestellte Labilität des Kohlenhydratstoffwechsels mag in dem Hypophysenmangel mit ihre Ursache gehabt haben. Außerdem muß man jedoch den anatomischen Befund an der *Leber* in Betracht ziehen. Das erheblich hypoplastische Organ (780 g) zeigte histologisch eine leichte subchronische Entzündung, verbunden mit völligem Fettschwund. Die durch diese Erkrankung bedingte Belastung dürfte das Versagen der endokrinen Korrelationen begünstigt haben. M. ist wohl in erster Linie an einer Leberinsuffizienz gestorben. Seine Widerstandskraft war infolge der Zartheit seines infantil gebliebenen Organismus geringer, sein hormonelles Gleichgewicht infolge der Atrophie von Nebennierenrinde und Schilddrüse viel labiler als die eines normalen Erwachsenen; die unmittelbare Todesursache liegt aber nicht in den durch den Hypophysenverlust bedingten Organ- und Stoffwechselveränderungen.

Auch in *seelischer Hinsicht* glich unser Patient weitgehend einem Kinde. Seine Intelligenz war hinsichtlich des formalen Gedächtnisses, der Merkfähigkeit und der Rechenleistungen gut, die Fähigkeit zur Zusammenfassung, zur verantwortlichen Führung seines Geschäftes ermangelte ihm aber. In seiner Art zu arbeiten lag etwas Spielerisches und Verspieltes. Die Ehefrau ersetzte ihm in geistiger Hinsicht

die Mutter; unter ihrer ständig ermahrenden Führung war er ein freundlicher und gern gesehener Mitmensch. Auch seine Neigung zu hysteriformen Trotzreaktionen ist dafür charakteristisch, daß ein *seelischer Infantilismus reiner Ausprägung* vorlag, der dem Körperlichen entsprach. Vielleicht darf man annehmen, daß *auch das Gehirn* durch den Ausfall des Wachstumshormons eine Hemmung der Entwicklung und Reifung (die allerdings mit den heutigen Methoden anatomisch nicht faßbar ist) erfahren hatte, als deren Folge der seelische Infantilismus anzusehen wäre.

Es verlockt hier, die Psyche unseres Patienten mit der von *Frühkastraten*, also echten Eunuchen, oder von Eunuchoiden zu vergleichen. Nach allen Beschreibungen waren die Eunuchen körperlich und seelisch voll ausgereifte Persönlichkeiten. Ausgesprochen „erwachsene“ Charaktereigenschaften werden von ihnen berichtet, wie Treue, Schweigsamkeit, Gewissenhaftigkeit. Durch vielseitige Brauchbarkeit, feine Bildung und hohe Klugheit haben es manche im Orient zu bedeutenden Stellungen gebracht (HIRSCHFELD). Solches ist von hypophysären Zwergen noch nie berichtet worden. In ihren Körperformen bewahren die Frühkastraten nicht wie die Infantilen den kindlichen Habitus, sondern sie nähern sich eher dem weiblichen Typus, wenn man von den oft hinzukommenden Zügen von Hochwuchs und Akromegalie absieht. Sämtliche inneren einschließlich der endokrinen Organe reifen voll aus, nur der Kehlkopf und die Geschlechtsorgane bleiben klein (ALTMANN). Auch entwickelt sich im Gegensatz zu den Infantilen eine sekundäre „Geschlechtsbehaarung“, und zwar vom „weiblichen“ Typus<sup>1</sup>.

*Zusammenfassend* hat also der kindliche Hypophysenverlust in unserem Falle einen Kleinwuchs und eine verschiedengradige *Hypoplasie* aller inneren Organe (abgesehen von der Epiphyse, die hypertrophiert schien), einen „dysharmonischen“ Infantilismus im Sinne von APTZ hervorgerufen. Von den endokrinen Organen waren die *Schilddrüse* leicht, die *Nebennierenrinde* stärker *atrophiert*, jedoch auf einer herabgesetzten Stufe funktionstüchtig. Nur die *Hoden* sind darüber hinaus einer völligen *Degeneration (Fibrosis testis)* verfallen. *Die infantilen Züge psychischer und körperlicher Natur einschließlich der fehlenden Sekundärbehaarung müssen, wie ein Vergleich mit Frühkastraten (Eunuchen) ergibt, allein auf den Hypophysenverlust, nicht auf die Keimdrüsenatrophie bezogen werden. Eunuchen und Infantilen gemeinsam ist ein abnorm langes Offenbleiben der Epiphysenfugen. Dadurch entsteht bei jenen der Riesenwuchs, bei diesen ein — bei dem Fehlen des hypophysären*

<sup>1</sup> Man sollte bei der Sekundärbehaarung der Frühkastraten und Eunuchoiden besser von „Reifebehaarung“ sprechen; denn dieses Haarkleid ist ein Merkmal der Reife, nicht des Geschlechts. Auch weibliche Frühkastraten bekommen am Ende der Wachstumsperiode eine Sekundärbehaarung (OLIVET).

*Wachstumshormons freilich völlig unzureichendes — Weiterwachsen über das normale Wachstumsalter hinaus. Dieser nicht rechtzeitige Wachstumsstop ist bei beiden Formen auf den Keimdrüsenmangel zurückzuführen.*

*B. Die anatomischen Veränderungen im Hypothalamus und im extrasellären Hypophysenanteil bei kindlichem Hypophysenverlust.*

Seit der ersten Beschreibung des Tractus supraopticohypophyseus durch GREYING und durch PINES im Jahre 1926 wurde der Hypothalamus wiederholt nach vorangegangener Hypophysenausschaltung untersucht. Die Ergebnisse sind nicht ganz einheitlich. Den Befunden von RANSON und Mitarbeitern, GAUFF jun., RASMUSSEN-GARDNER, RASMUSSEN, HEINBECKER, WHITE und ROLF u. a., wonach die Durchtrennung des Hypophysenstiels bei Tier und Mensch zu einer hochgradigen Atrophie des Nucleus supraopticus führt, stehen die Untersuchungen von GAGEL und MAHONEY, BENEDEK und JUBA (Fall 6, allerdings unvollkommen wiedergegeben) sowie neuerdings von GAGEL gegenüber; diese Autoren fanden in Fällen von Hypophysenzerstörung keine Folgeerscheinungen im Hypothalamus.

In unserem Falle ist eine *beträchtliche symmetrische Atrophie des Nucleus supraopticus* festzustellen. Der sonst so auffällige Capillarreichtum fehlt, während er im Nucleus paraventricularis — in unserem Falle nicht atrophiert — erhalten ist.

Der Befund, daß in unserem Falle der normalerweise marklose *Tractus supraopticohypophyseus* markhaltig ist (Abb. 7a), ist schwer zu deuten, solange sich nicht aus ähnlichen Vorkommnissen Gesetzmäßigkeiten ableiten lassen. Am ehesten wird man an einen dem Status marmoratus (C. u. O. VOGT) analogen Prozeß denken. W. SCHOLZ (1924) und H. SPATZ (1930) verdanken wir den Nachweis, daß bei dieser Krankheit die pathologische Markscheidenbildung exogener Natur ist und auf der Grundlage einer Gliawucherung (einer gliösen Narbe) zustande kommt. Unser atrophischer, aber markhaltiger Tractus supraopticohypophyseus tritt im NISSL-Bild durch eine deutliche Gliavermehrung hervor (Abb. 6).

Am *Infundibulum* muß die Atrophie des gesamten Organs als die eindrucksvollste Veränderung bezeichnet werden. Am stärksten sind die *langen, normalerweise zum Hinterlappen ziehenden Bahnen* zurückgebildet. Die Zahl der Nervenfasern ist stark reduziert, die gliösen Begleitzellen nehmen tumorwärts immer mehr zu. Man wird in dieser Gliawucherung einen ähnlichen Vorgang erblicken können wie in jener bei Durchtrennung peripherer Nerven, wo man nicht nur im peripheren, sondern auch im zentralen Stumpf nahe der Durchtrennungsstelle regelmäßig eine erhebliche Zellwucherung antrifft. Im Bereich der Neurohypophyse sind solche Zellvermehrungen bisher nur peripher von der Schädigung beschrieben (Hypercellularity von FISHER-INGRAM-RANSON). Die *Capillarschlingen des Infundibulum* sind an Zahl ebenfalls stark verringert. Einige von ihnen sind aber besonders gut entwickelt. Sie bilden ein zusammenhängendes glomerulusähnliches Gefäßkonvolut, das von feinen



Nervenfaseren umspinnen wird. Der *Trichterlappen der Adenohypophyse* ist ebenfalls deutlich zurückgebildet. Nur seine Endanschwellung bildet einen größeren zusammenhängenden Zellkomplex. Von der Norm abweichend — soweit bisher Erfahrungen vorliegen — ist auch das Verhalten der „*Gomori-Körper*“<sup>1</sup> in unserem Fall. Im Nucleus supraopticus haben wir sie nicht deutlich nachweisen können, reichlich dagegen im Infundibulum. Hier liegen sie nicht nur wie in den normalen Vergleichsfällen im Bereich der Längsfasern, sondern besonders auch innerhalb der oben erwähnten gut entwickelten Capillarschlingen. Die „*Gomori-Substanz*“ ist hier auch so feinkörnig wie in den Normalfällen nur in den Verdichtungszone des Hinterlappens. Man wird bei der Deutung dieses Befundes mangels Vergleichsmöglichkeiten über bloße Vermutungen kaum hinauskommen, ob man nun in der abnormen Verteilung der „*Gomori-Substanz*“ lediglich den Ausdruck eines pathologischen (resorptiven) Vorganges erblickt, oder ob man annimmt, das Infundibulum habe infolge des Hinterlappenverlustes eine Funktion desselben teilweise übernommen.

Eine weitere Veränderung liegt auf karyoarchitektonischem Gebiet und betrifft im wesentlichen den *Nucleus tuberis infundibularis*. Eine Atrophie dieses Griseums, das den Eingang des Recessus infundibularis ringförmig umgibt, ist zwar in unserem Falle nicht sicher nachweisbar. Jedoch ergibt die karyoarchitektonische Auswertung, daß in fast der Hälfte der untersuchten Zellen dieses Gebietes *eigenartige Gebilde im Zellkern* liegen, nämlich größere und kleinere Kugeln, die mit dem Nucleolus offenbar in Verbindung stehen (Abb. 8). In den übrigen hypothalamischen Arealen sind diese Erscheinungen ungleich seltener (siehe Tab. 1). In den Vergleichsserien finden wir sie nur in 4% der untersuchten Zellkerne des Nucleus infundibularis, in den übrigen Arealen gar nicht. Eine Deutung dieser Gebilde ist uns nicht möglich. Ein Teil von ihnen, nämlich die in Abb. 8d wiedergegebenen, dürfte den von BARGMANN bei Azanfärbung dargestellten „*Kernkugeln*“ entsprechen, die ZIESCHE auch im Tuber cinereum beschrieben hat. Die anderen Formen (Abb. 8a bis c) zeigen Ähnlichkeit mit den von R. MEYER beschriebenen nucleolären Blasen. Ob sie als „*physiologische*“ oder „*pathologische*“ Bildungen zu betrachten sind, bleibe dahingestellt. *Jedenfalls ist es sehr bemerkenswert, daß sie in unserem Falle von hypophysärem Infantilismus in jenem Kerngebiet in beachtlicher Häufung auftreten, das nach den Untersuchungen von SPATZ und Mitarbeitern mit der Sexualfunktion zusammenhängt.*

<sup>1</sup> So bezeichnen wir der Kürze halber jene normalerweise fast nur im Verlauf des Tractus supraopticohypophyseus und in der Neurohypophyse mit der Chrom-Hämatoxylin-Phloxin-Methode von GOMORI nachweisbaren grobscholligen bis feinkörnigen Substanzen, die, wie BARGMANN gezeigt hat, diesen Nervenstrang elektiv zur Darstellung bringen.

*C. Bemerkungen zum Hypophysen-Hypothalamus-System.*

Bei einem Überblick über die tierexperimentellen und anatomischen Untersuchungen der letzten Jahre zum Problem des Hypophysen-Hypothalamussystems findet man, daß sich aus der Fülle der ursprünglich angenommenen Zusammenhänge zwei vegetative Funktionen heraus-schälen, die mit großer Regelmäßigkeit durch Läsionen in beiden Anteilen des Systems sowie durch Unterbrechung der gegenseitigen Verbindung gestört werden können, nämlich die Regelung des Wasserhaushalts und die Steuerung der Fortpflanzungsvorgänge. Über die Art des Zusammenwirkens von Hypophyse und Hypothalamus beim Zustandekommen dieser Funktionen ist durch die Untersuchungen von SPATZ, DIEPEN und V. GAUPP, von NOWAKOWSKI und von CHRIST in letzter Zeit eine gewisse Klärung erfolgt. Diese Autoren haben es auf Grund anatomischer Befunde wahrscheinlich gemacht, daß die Adenohypophyse, speziell die Pars infundibularis derselben, durch eine afferente nervöse Erregungsleitung auf dem Wege über das Infundibulum mit dem im medialen Feld des Tuber cinereum, vor allem im Nucleus infundibularis gelegenen hypothalamischen Sexualzentrum verknüpft ist, während die Produktion des Adiuretins efferent vom Nucleus supraopticus gesteuert wird, wobei einer neurosekretorischen Tätigkeit der Neurone dieses Kernes offenbar eine große Bedeutung zukommt (GAUPP, BARGMANN). Allein diese beiden Funktionen berechtigen heute zur Annahme eines Hypophysen-Hypothalamussystems im Sinne direkter anatomischer und physiologischer Verknüpfung. (Hinsichtlich der anatomischen Einzelheiten sei auf die Veröffentlichungen von NOWAKOWSKI und CHRIST verwiesen.)

Daß der Hypothalamus darüber hinaus auch noch über das periphere vegetative Netz, die perivascularären Geflechte, mit der Hypophyse verbunden ist, sei unbestritten.

In unserem Falle spricht die hochgradige doppelseitige Atrophie des Nucleus supraopticus für die Annahme der RANSON-Schule, daß der Nucleus supraopticus seine Neuriten in die Neurohypophyse, speziell den Hinterlappen, entsendet. Das Fehlen der retrograden Reaktion in den verbliebenen Zellen<sup>1</sup> erklärt sich allein schon aus der Tatsache, daß die Zerstörung des Hinterlappens zur Zeit des Todes mehrere Jahrzehnte zurücklag. Ein Großteil der Nervenzellen ist spurlos untergegangen und eine Gliavermehrung bei gleichzeitiger Markfaserbildung (gliöse Narbe im Sinne von SCHOLZ) ist an die Stelle ihrer Neurone getreten. Da bei August M. ein Diabetes insipidus nie beobachtet wurde, haben die verbleibenden Zellen und das neurohypophysäre Restgewebe im Infundibulum offenbar zur Regelung des — bei Verlust der Adenohypophyse niedrig gestellten — Wasserstoffwechsels genügt.

<sup>1</sup> Auch bei frischerer Läsion kann sie offenbar fehlen.

Nach v. HANN, KELLER, NOBLE und HAMILTON u. a. entsteht Diabetes insipidus nur bei funktionstüchtiger Adenohypophyse. Neuere Versuche von HEINBECKER, WHITE und ROLF sprechen allerdings dafür, daß ein Diabetes insipidus auch bei völligem Fehlen der Adenohypophyse entstehen kann. Jedenfalls genügen bei fehlender Adenohypophyse schon geringe Reste der Neurohypophyse zur Steuerung der Wasserausscheidung, nämlich beim Affen nach MAGOUN, FISHER und RANSON 12—16%, beim Hund nach HEINBECKER, WHITE und ROLF 5—10%.

Schwieriger ist die Deutung der Veränderungen im Nucleus infundibularis. Die Tatsache, daß eine Atrophie nicht nachweisbar ist, erlaubt zunächst den Schluß, daß die Beziehungen dieses Griseums zur Hypophyse, wenn vorhanden, anderer Natur sein dürften als die des Nucleus supraopticus. Dabei liegt der Gedanke an eine rezeptorische Funktion im Sinne von SPATZ natürlich nahe. Merkwürdig ist die Häufung eigenartiger Zellkerneinlagerungen im Nucleus infundibularis. Hier könnte es sich — im Sinne einer Verschiebung des Kern-Plasma-Gleichgewichts — um den Ausdruck einer gestörten Funktion handeln. Eine Bestätigung durch weitere Fälle und von experimenteller Seite ist abzuwarten. Man muß sich darüber im klaren sein, daß abnorme Zustände im vegetativen Nervensystem sehr oft an der Grenze morphologischer Erkennbarkeit liegen. Will man sich dieser Grenze möglichst nähern, so darf man sich mit einer bloß qualitativen Betrachtung nicht begnügen, sondern muß im ständigen Vergleich mit Normalfällen und in Kenntnis der normalen Variationsbreiten die morphologischen Erscheinungen quantitativ beurteilen.

#### *Zusammenfassung.*

1. Bei einem im Alter von 60 Jahren im hypoglykämischen Schock (bei einer subchronischen Hepatitis) verstorbenen Infantilen fand sich als Ursache des Infantilismus ein intraselläres Kraniopharyngeom, das den intrasellären Teil der Hypophyse wahrscheinlich schon in der Kindheit vollständig zerstört hatte.

2. Der Untersuchte war körperlich und seelisch auf kindlicher Stufe stehengeblieben. Der Leichenbefund entsprach einer allgemeinen Hemmung der Körperentwicklung. Alle inneren Organe waren mehr oder weniger hypoplastisch, die Schilddrüse war leicht, die Nebennierenrinde stärker atrophisch, aber auf einer herabgesetzten Stufe funktionstüchtig. Nur die Hoden waren vollkommen fibrös entartet. Die Zirbeldrüse hingegen schien hypertrophisch zu sein.

3. Der Hypothalamus und der erhaltene Rest der extrasellären Hypophyse (Infundibulum) wurden in Serienschnitten untersucht und mit Normalfällen verglichen. Es zeigte sich eine beiderseitige Atrophie des Nucleus supraopticus mit einer Verminderung seiner Neurone auf höchstens ein Viertel der normalen Zahl. Der Tractus supraoptico-

hypophyseus war im NISSL-Bild durch eine Gliavermehrung gekennzeichnet. Bei HEIDENHAIN-Färbung erwies er sich als markhaltig (normalerweise marklos). Auch das Infundibulum war schwer atrophisch, jedoch fand sich im proximalen Teil ein auffallend reich entwickeltes Konvolut von Capillarschlingen. Mit der GOMORI-Methode färbten sich — abweichend vom Normalbefund — feinkörnige Substanzen innerhalb dieses Gefäßknäuels an. Im Nucleus infundibularis fiel das gehäufte Auftreten abnormer kugeligter Gebilde in den Zellkernen auf.

### Literatur.

- ALTMANN, F.: Virchows Arch. **276**, 455 (1930). — APITZ, K.: Virchows Arch. **302**, 555 (1938). — ASCHNER, B.: Pflügers Arch. **146**, 1 (1912). — BARGMANN, W.: Hb. Anat. **6/4**, 309 (1943). — Z. Zellforschg. **32**, 394 (1943). — Klin. Wschr. **27**, 617 (1949). — BECKMANN, J. W., u. KUBIE: Brain **52**, 127 (1929). — BENDA, C.: Berl. klin. Wschr. **37**, 1206 (1900). — BENEDEK, L., u. JUBA: Arch. f. Psychiatr. **111**, 341 (1940). — BERBLINGER, W.: Endokrinol. **14**, 369 (1934). — BIEDL, A.: Inn. Sekretion, 3. Aufl. 2. T., Urban & Schwarzenberg, Berlin 1916. — BRANDSTÄTTER, E.: Arch. klin. Chir. **260**, 319 (1948). — BROCKHAUS, H.: J. Psychol. **51**, 96 (1942). — CAMUS, J., u. ROUSSY: J. de Physiol. **20**, 509, 597 535, (1922). — CHRIST, J.: Diss. Marburg 1949. — CROWE, S. J., CUSHING and HOMANS: Bull. Hopkins Hosp. **21**, 127 (1910). — CUSHING, H.: Amer. J. med. Sci. **139**, 473 (1910). — ERDHEIM, J.: Sitzungsber. Akad. Wiss. Wien, math.-naturwiss. Kl. **113**, 3, 537 (1904). — Beitr. path. Anat. **62**, 302 (1916). — Erg. Path. **21/2**, 482 (1926). — FALTA, W.: Hb. inn. Med. **4/2**, 1035 (1927). — FELDING, S.: Verh. Ges. inn. Med. **42**, 59 (1930). — FEREMUTSCH, K.: Mschr. Psychiatr. **116**, 257 (1948). — FERNER, H.: Dtsch. med. Wschr. **72**, 540 (1947). — FISHER, C., INGRAM and RANSON: Diabetes insipidus and the neuro-hormonal control of water balance. Ann. Arbor, Edwards Brothers 1938. — FREUD, J.: Hb. biol. Arbeitsmeth. **5**, 3B, 2, 1442 (1938). — GAGEL, O.: Klin. Wschr. **24/25**, 289 (1947). — Einführung in die Neurologie. Berlin: Springer 1949. — GAGEL, O., u. MAHONEY: Z. Neur. **156**, 594 (1936). — GAUPP, R. jun.: Z. Neur. **171**, 514 (1941); **177**, 50 (1944). — GOMORI: Amer. J. Path. **17**, 395 (1941). — GOTTLIEB, K.: Erg. Path. **19/2**, 575 (1921). — GREVING, R.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **89**, 179 (1926). — GÜNTHER, H.: Endokrin. **24**, 25 (1941). — v. HANN, F.: Frankf. Z. Path. **21**, 337 (1918). — HARRIS, G. W.: Physiologic. Rev. **28**, 139 (1948). — HEINBECKER, P., WHITE and ROLF: Endocrinology **40**, 104 (1947). — HIRSCHFELD, M.: Sexualpathologie I. Bd. Marcus & Weber, Bonn, 1917. — HOUSSAY, B. A.: Klin. Wschr. **11/2**, 1529 (1932). — HOUSSAY, B. A., et HUG: C. r. Soc. Biol. Paris **85**, 1215 (1921). — JORES, A.: Klinische Endokrinologie. Berlin: Springer 1939. — KELLER, NOBLE and HAMILTON: Amer. J. Physiol. **117**, 467 (1936). — KON, J.: Beitr. path. Anat. **44**, 233 (1908). — KOSTER, S., u. GEËSINK: Pflügers Arch. **222**, 293 (1929). — KRAUS, A. F.: Beitr. path. Anat. **80**, 658 (1928). — KYLIN, E.: Erg. inn. Med. **49**, 1 (1935). — MAGOUN, FISHER and RANSON: Endocrinology **25**, 161 (1939); zit. n. RASMUSSEN. — MARX, H.: Hb. inn. Md. **6/1**, 1 (1941). — MEYER, R.: Z. Zellforschg. **25**, 83 (1937). — NONNE, M.: Dtsch. Z. Nervenheilk. **55**, 29 (1916). — NOWAKOWSKI, H.: Manuskript 1950. — OBERNDORFER, S.: Hb. path. Anat. **6/3**, 427 (1931). — OLIVET, J.: Frankf. J. Path. **29**, 477 (1923). — ORTHNER, H.: Anat. Nachrichten **1**, (1950). — PALTAUF, A.: Über den Zwergwuchs in anatomischer und gerichtsärztlicher Beziehung. Wien: Hölder 1891. — PAULESCO, N. C.: L'hypophyse du cerveau, Vigot Frères, Paris 1908; zit. n. CUSHING. — PINES, I.-L.: Z. Neur. **100**, 123 (1926). — PRIESEL, A.: Beitr. path. Anat. **67**, 220

(1920). — RANSON, S. W., u. MAGOUN: *Erg. Physiol.* **41**, 56 (1939). — RASMUSSEN, A. T.: *Res. Publ. ass. nerv. ment. Dis.* **20**, 245—269 (1940). — RASMUSSEN, A. T., and GARDNER: *Endocrinology* **27**, 219 (1940). — SCHINZ, H. R., u. SLOPOPOLSKY: *Dtsch. Z. Chir.* **188**, 76 (1924). — SCHOLZ, W.: *Z. Neur.* **88**, 355 (1924). — SIMMONDS, M.: *Dtsch. med. Wschr.* **45/1**, 487 (1919). — SMITH, PH. E.: *Amer. J. Anat.* **45**, 205 (1930). — SPATZ, H.: *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **115**, 197 (1930). — SPATZ, H., DIEPEN u. GAUPP: *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **159**, 129 (1948). — STIEVE, H.: *Hb. mikrosk. Anat.* **7/2**, 399 (1930). — TERBRÜGGEN, A.: *Virchows Arch.* **315**, 407 (1948). — TOLINS, ST., and MOORE: *Endocrinology* **29**, 228 (1941). — TONUTTI, E.: *Z. mikrosk.-anat. Forschg.* **51**, 346 (1942). — *Z. Zellforschg. Abt. A.*, **32**, 495 (1943). — VOGT, C. u. O.: *J. Psycholog.* **25**, *Erg.-H. 3*, 1 (1920). — WEHEFRITZ, E., u. GIERHAKKE: *Endokrinol.* **11**, 241 (1932). — WEISSCHEDEL: *Arch. klin. Chir.* **262**, 117—181 (1949). — WITTERMANN, E.: *Nervenarzt* **9**, 441, 497 (1936). — ZIESCHE, K. TH.: *Z. Zellforschg.* **33**, 143 (1943).

Doz. Dr. HANS ORTHNER, Göttingen, Rosdorfer Weg 70.