

XII.

Hypophysistuberkulose bei einer Zwergin.

Von

Dr. C. Hueter,

Prosektor am städtischen Krankenhaus zu Altona.

(Hierzu 1 Abbildung.)

Die Tuberkulose, die, wie bekannt, kaum ein Organ des Körpers verschont, hat eine Vorliebe für bestimmte Organe und Gewebe. Während einige Organe außerordentlich häufig befallen werden, wird sie in anderen sehr viel seltener getroffen. Doch hat für gewisse drüsige Organe die frühere Annahme, daß Tuberkulose in ihnen überaus selten vorkäme, im Laufe unserer fortschreitenden Erkenntnis modifiziert werden müssen, indem Untersuchungen der neueren Zeit auch in ihnen relativ häufig Tuberkulose festgestellt haben. Dies gilt für die Speicheldrüsen, Pankreas und die Schilddrüse. Eine Ausnahmestellung nimmt in dieser Beziehung die der letzteren anatomisch und vielleicht auch funktionell nahestehende Hypophysis ein.

Die Literatur über Hypophysistuberkulose ist überaus spärlich. Von einem Fall abgesehen, den M. B. Schmidt¹⁾ beiläufig erwähnt (ein die ganze Drüse einnehmender Solitär-tuberkel), muß man schon bis zum Jahre 1862 zurückgehen, um einen Fall zu finden, den E. Wagner²⁾ beschrieben hat. Wagner fand bei einem 13jährigen, unter Konvulsionen verstorbenen Mädchen, bei welchem die klinische Diagnose Skrofulose lautete, die Glandula pituitaria in eine halbkirschgroße, unregelmäßig höckerige, übrigens kugelige feste Geschwulst verwandelt, welche nur mit Mühe aus ihrer Grube entfernt werden konnte. Auf dem Durchschnitt war sie brüchig, graugelb, gefäßlos, glatt, schwach glänzend, trocken. Mikroskopisch fanden sich in einer sparsamen, homogenen Grundsubstanz gleichmäßig verteilte, runde, mittelgroße, nicht atrophische

1) Lubarsch-Ostertag, Ergebn. d. allg. Pathol. 5. Jahrgang, S. 918.

2) Arch. f. Heilkunde 1862.

Kerne. Sonst nirgends Tuberkulose im Organismus nachweisbar. Demnach müßte eine primäre Hypophysistuberkulose vorgelegen haben. Der dürftige, der damaligen Zeit entsprechende mikroskopische Befund läßt den Fall zweifelhaft erscheinen, zumal da die Diagnose damals noch nicht durch einen positiven Bazillenbefund gesichert werden konnte. Die Beschreibung paßt auch auf ein Gummi der Hypophysis. Eine Anzahl derartiger Beobachtungen ist bereits mitgeteilt worden (Beadles, Sokoloff, Weigert, Hunter, Stroebe). Wenn ich noch hinzufüge, daß Boyce, Rubert und Beadles¹⁾ ein „wahrscheinlich“ tuberkulöses Granulom der Gld. pituitaria erwähnen, so ist damit die ganze Ausbeute der mir zugänglichen Literatur über Hypophysistuberkulose erledigt. Auch Benda, dem wir wertvolle Untersuchungen über dieses Organ verdanken, erwähnt in seiner monographischen Bearbeitung der pathologischen Anatomie der Drüse keine eigene einschlägige Beobachtung. Nach alledem scheint Hypophysistuberkulose sehr selten vorzukommen. Um so mehr rechtfertigt diese Seltenheit die Mitteilung eines derartigen Falles, der vor einiger Zeit im Krankenhaus zur Obduktion gelangte, und der auch sonst in mannigfacher Beziehung Interesse zu wecken geeignet scheint.

Antonie G., 42 Jahre. Ehefrau, stammt aus Bayern, aus einer Familie, deren Glieder vollkommen normale Körpergröße besitzen, Mitglied einer sog. Liliputanertruppe, die theatralische Vorstellungen gab. Genauerer über ihr früheres Leben war nicht in Erfahrung zu bringen. Seit drei Wochen krank, anfangs Erscheinungen von seiten des Magendarmkanals (Katarrh), später zunehmende Kopfschmerzen, seit acht Tagen bettlägerig, Menses soll sie nie gehabt haben, aber stets reichlichen Fluor.

Status praesens. Körperlänge 106 cm, graciler, wohlproportionierter Knochenbau, kindliche Form der Hände und Füße. Größter Horizontalumfang des Kopfes 50 cm. Braunpigmentierte, erbsen- bis bohnen große unregelmäßige Flecke auf der Haut des Rumpfes. Sensorium nicht frei, Pupillen reagieren, Strabismus convergens r. Patellarreflexe erhöht, keine ausgesprochene Nackensteifigkeit, doch Bewegungen des Kopfes von vorn nach hinten anscheinend schmerzhaft. Milz vergrößert, Urinmenge vermindert, Spuren von Albumen. Körpertemperatur andauernd erhöht. Lumbalpunktion ergibt 8 cem klarer Flüssigkeit. Unter zunehmender Trübung des Sensoriums Exitus.

Autopsie. Leidlicher Ernährungszustand, Körper wohlgebildet. Extremitäten im Verhältnis zum Rumpf gut proportioniert. Kopf- und

¹⁾ Ref. nach Zentralbl. f. Path. Bd. IV., S. 529.

Schamhaare gut entwickelt. Schädeldecke dünn. Nähte des Schädeldachs verknöchert. Gehirngewicht 1200 gr. Graues, sulziges Exsudat der Meningen an der Basis, besonders in der Gegend des Chiasma, des Infundibulums und in den Sylvischen Gruben, hier deutlich graue Knötchen erkennbar. Alle Organe klein, wie die eines Kindes. Herz an Größe den übrigen Organen entsprechend, blasse Färbung der Muskulatur. Alter käsiger Herd der linken Lungenspitze, akute disseminierte Miliartuberkulose beider Lungen. Von der Thymus keine Reste zu finden. Die Schilddrüse entspricht an Größe den anderen Organen des Körpers, blutreich, zeigt auch mikroskopisch keine Abweichung von der Norm, die meist kleinen Follikel enthalten häufig Colloid in mäßiger Menge. Akuter Milztumor. Nieren mit anämischer Rinde. Nebennieren auffallend groß, mit multiplen kleinen graugelben Herden der Rinde (mikroskopisch Tuberkulose). Miliartuberkel des Serosaüberzugs und des Parenchyms der Leber. Ovarien groß, derb, Oberfläche gerunzelt und gekerbt. Mikroskopisch finden sich eine Anzahl größerer und kleinerer Corpora lutea, doch nur spärliche kleine Follikel, keine reifen Follikel, keine Tuberkulose. Tuben frei von Tuberkulose, Uterustuberkulose.

Eine bald nach dem Tode aufgenommene Röntgenphotographie zeigt die langen Röhrenknochen wohlgebildet, nirgends Verdickungen oder Auftreibungen. Von knorpeligen Epiphysenlinien ist nirgends eine Spur zu erkennen.

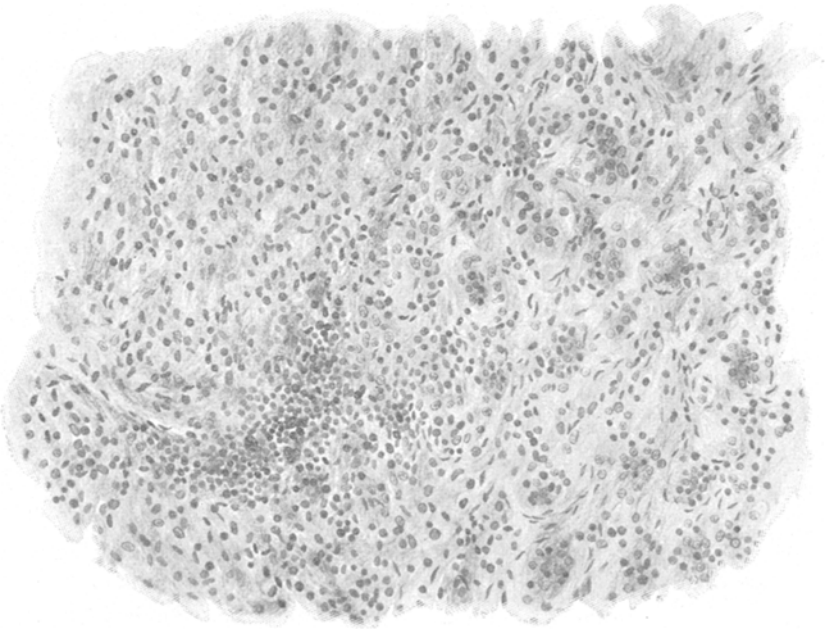
Die Hypophysis läßt sich leicht aus ihrer Grube herausnehmen, die Sella turcica nicht erweitert. Die Drüse, die in frischem Zustand leider weder gewogen noch gemessen wurde, ist klein, jedenfalls kleiner, wie die eines Erwachsenen. Auf einem horizontal geführten Querschnitt erkennt man das graurötliche, mäßig blutreiche Drüsengewebe des vorderen Lappens, welcher durch ein graugelbes, trübes, den Infundibularteil umgebendes Gewebe verkleinert erscheint.

Die mikroskopische Untersuchung an horizontal geführten Schnitten ergab, daß nur der an den Hinterlappen anstoßende Abschnitt der Drüse erkrankt war, während der vordere Teil des Drüsengewebes im wesentlichen frei war. Am umfangreichsten war der Prozeß an unterhalb der oberen Kuppe des Organs geführten Schnitten entwickelt, in diesen erschien nur ein schmaler, halbmondförmiger Teil des Vorderlappens erhalten. Weiter nach der Basis zu nahm der Prozeß allmählich an Ausdehnung ab, so daß an Schnitten, die durch die Mitte des Hinterlappens geführt waren, nur die seitlich an den Infundibularlappen anstoßenden Teile der Drüse erkrankt waren, und zwar

rechts erheblich mehr als links. Nahe der Basis der Drüse ist die linke Seite ganz frei und nur der rechte seitliche Teil erkrankt. In einigen Schnitten zeigte sich eine Brücke tuberkulösen Granulationsgewebes, die von der einen Seite zur andern reichte und den Raum vor dem Hinterlappen frei ließ. Der letztere war vollkommen frei von Tuberkulose, nicht einmal infiltriert; der Prozeß hörte an der Grenze beider Lappen auf. Das diese trennende bindegewebige Septum ist erhalten, von den hier meist vorhandenen cystischen Bildungen ist nichts zu sehen. An den Infundibularteil schließt sich, häufig durch eine Schicht von Granulationsgewebe unterbrochen, eine breite nekrotische Zone an, die nur spärliche Lymphocyten und Kerntrümmer enthält, und in der in van Gieson-Präparaten netzförmig zusammenhängende, rot gefärbte Fasern hervortreten. Letztere erscheinen vielfach breiter, als die normalen Reticulumfasern der Drüse, die Zwischenräume zwischen ihnen etwas enger. Die nekrotische Zone nahm der obigen Darstellung entsprechend in vertikaler Richtung an Ausdehnung ab. An die nekrotische Schicht grenzt überall Granulationsgewebe, dessen Mächtigkeit fast durchweg gering war, indessen rechtsseitlich bis an die bindegewebige Kapsel des Organs heranreichte. Es besteht in typischer Weise aus epitheloiden Zellen, Lymphocyten und spärlichen Riesenzellen, zwischen denen die Reticulumfasern häufig noch erkennbar waren. Oft, und zwar besonders am Rand des Drüsengewebes, treten aus dem Granulationsgewebe mehr oder minder deutlich miliare Tuberkel hervor (siehe Textfigur). Von epithelialen Elementen war im Granulationsgewebe mit Sicherheit nichts nachweisbar. Tuberkelbazillen wurden in spärlicher Zahl gefunden. Die Grenze des Granulationsgewebes gegen die drüsige Substanz ist scharf, verläuft häufig gradlinig, jenseits dieser Grenze finden sich rechts vorn, nahe der bindegewebigen Kapsel, zwei kleine isolierte, dicht nebeneinander gelegene nekrotische Herde, von Granulationsgewebe umgeben.

An den durch die obere Kuppe der Drüse gefallen Schnitten wird das nekrotische Gewebe nach hinten durch spärliche Bindegewebezüge begrenzt. Weiterhin sind die Schnitte tangential durch die obere bindegewebige Begrenzung des In-

fundibulums gegangen und hier zeigt eine intensive zellige Infiltration, epitheloide Zellen, Lymphocyten, kleine rundliche Nekroseherde, darunter ein kalkhaltiger. Auch hier gelang der Nachweis spärlicher Tuberkelbazillen. Von dem das Infundibulum überziehenden follikulären Gewebe fanden sich nur geringfügige Reste. An den durch das Infundibulum selbst gefallen Schnitten zeigt sich dieses beiderseits von ebenso



Grenze des tuberkulösen Herdes. Leitz, Ocular 1, Objektiv 5.

beschaffenen Infiltrationsschichten begrenzt. Das Gewebe des Infundibulums selbst ist frei von Tuberkulose. Leider konnte nur der bei der Herausnahme des Organs abgerissene Teil des Infundibulums untersucht werden. Am hinteren Umfang des Hinterlappens stößt an das Gewebe desselben eine schmale nekrotische Zone, die beiderseits in die seitlichen Nekroseherde des vorderen Lappens übergeht. Sie ist von den spärlichen Resten der bindegewebigen Kapsel überzogen. In den basal-

wärts folgenden Schnitten tritt an Stelle der Nekrose Granulationsgewebe und weiterhin normales Bindegewebe.

Bei dem Mangel einer Volumenvermehrung fehlen Zeichen von Kompression des Drüsengewebes fast ganz. Nur wo rechtsseitlich der größte Teil der Drüsensubstanz zerstört ist, erscheint der Rest derselben anämisch, sonst sind die Kapillaren überall weit, mit Blut gefüllt, wenn auch nicht überall gleichmäßig, oft in unmittelbarer Nachbarschaft der tuberkulösen Neubildung. Auch sonst ist eine Kompression der Drüsensubstanz durch den tuberkulösen Prozeß nicht zu erkennen. Die Follikel verliefen rund, oval oder langgestreckt, je nachdem sie in den Schnitt gefallen, Zeichen einer Atrophie des Parenchyms waren nicht vorhanden.

Zur Differenzierung der Zellgranula konnten die von Benda angegebenen Methoden mangels einer geeigneten Vorbehandlung nicht benutzt werden. Ich war deshalb auf die gewöhnliche Hämatoxylin-Eosin- resp. Hämalaun-Eosinfärbung angewiesen. Mit Hilfe dieser einfachen Methode, deren sich Schoenemann, Thom, Erdheim,¹⁾ bedienten, gelang die Differenzierung der epithelialen Elemente ganz gut. In Übereinstimmung mit den genannten Autoren konnte ich in so gefärbten Präparaten unterscheiden: 1. chromophobe Zellen (Hauptzellen, Kernhaufen nach Rogowitsch), 2. eosinophile (acidophile) Zellen, 3. cyanophile Zellen. Eine sichere Klassifikation für jede einzelne Zelle war oft unmöglich, da Übergänge zwischen den einzelnen Formen vorkommen. Nach Benda²⁾ sind die nach seiner Methode dargestellten Granula verschiedene Funktionsstadien einer Zellart. Er nimmt an, daß die chromophoben die ruhenden, funktionslosen oder schwach funktionierenden Zellen darstellen, aus ihnen gehen die acidophilen, aus diesen die großen amphophilen Zellen hervor. Eine große Anzahl chromophiler Zellen spricht zugunsten einer physiologischen Drüsenfunktion. Nach Erdheim sind diese Zellen unter normalen Verhältnissen im mittleren Lebensalter in der Majorität. Thom³⁾ hat gefunden, daß in der normalen Drüse ein Drittel aller Epithelien eosino-

¹⁾ Zieglers Beitr. z. path. Anat. Bd. 33. 1903.

²⁾ Arch. f. Anat. u. Physiol. 1900. Physiol. Teil.

³⁾ Arch. f. mikr. Anatomie. Bd. 57. 1901.

phile Eigenschaften besitzt, während die cyanophilen Zellen in geringerer Anzahl vorkommen.

Zunächst sei hervorgehoben, daß bei der 42jährigen Frau die Zahl der chromophoben Zellen über die der chromophilen überwog. Unter den letzteren war die Mehrzahl cyanophil, die eosinophilen waren an Zahl sehr viel geringer. Am zahlreichsten waren die letzteren noch in den vordersten Abschnitten der Drüse, also entfernt von den tuberkulösen Herden, an anderen Stellen waren sie spärlich vorhanden und nur einzeln zwischen cyanophilen oder auch chromophoben Zellen auffindbar. In der Nähe des tuberkulösen Granulationsgewebes fehlten die eosinophilen fast ganz. Nur in der Umgebung der kleinen, am vorderen Rand der Drüse isoliert gelegenen Herde fanden sich auch einige durch ihre leuchtend rote Farbe hervortretende acidophile Zellen. Die cyanophilen Zellen waren seltener einzeln oder zu mehreren zwischen den Hauptzellen gelagert, meist nahmen sie ganze Follikel ein und es fanden sich Gruppen derartiger Follikel nebeneinander. Diese Zellen waren oft sehr groß, der Kern oft exzentrisch, in dem dunkel gefärbten Protoplasma waren häufig Vacuolen vorhanden. In einigen Zellen erschien das Protoplasma von zahlreichen kleineren und größeren Lücken durchsetzt, in Auflösung begriffen, der Kern undeutlich färbbar oder ganz fehlend. Auf Fett konnte mangels geeigneter Fixierung nicht untersucht werden. Bemerkenswert ist, daß in dem an das tuberkulöse Gewebe anstoßenden Parenchym das Protoplasma meist hell, ungefärbt und undeutlich begrenzt war (Hauptzellen), nur sehr spärliche cyanophile Zellen werden in diesem Abschnitt angetroffen. Häufig fanden sich colloide Massen im Innern der Zellstränge, die Zellen, meist chromophob, drüsenähnlich um die zentral gelegene Colloidmasse gruppiert. In den Kapillaren waren colloide Bestandteile nicht vorhanden.

Einer Gewebspartie, links am seitlichen Rand der Drüse gelegen, muß ich noch besonders gedenken. Es fand sich hier ein kavernöses Gewebe, ohne Epithelien, weite Kapillaren, oft miteinander kommunizierend oder durch mehr oder minder breite Stromabalken voneinander getrennt. Umschlossen wurde die Gewebspartie von einer breiten Bindegewebsschicht, die, zapfenförmig in die Peripherie ausstrahlend, allmählich in die

zarten Reticulumfasern des Parenchyms übergang. Derartige Befunde sind schon öfters beschrieben worden. Etwas Ähnliches habe ich mehrfach in sonst normalen Drüsen gesehen. Ich möchte den Befund im vorliegenden Fall als eine kongenitale Gewebsanomalie deuten, die vielleicht ihr Analogon in gewissen Kavernomen der Leber findet. Das Reticulum ist übrigens sonst überall normal und nirgends verdickt.

Wenn ich nun kurz den Befund resumiere, so betrifft der vorliegende Fall eine Frau mit Tuberkulose verschiedener Organe (Lungen, Nebennieren, Uterus, Hypophysis, Meningen). Von diesen schien der älteste Herd in der linken Lungenspitze zu suchen zu sein, die Tuberkulose des Uterus und der Nebennieren waren offenbar jüngeren Datums, sub finem ist eine miliare Tuberkulose der Lungen und die Meningitis hinzugetreten. Was die besonders interessierende Hypophysistuberkulose anlangt, so fanden wir eine schon in Nekrose übergegangene Tuberkulose des vorderen Lappens des Organs mit auffälliger Lokalisation der Erkrankung um den Hinterlappen herum, diesen vollkommen freilassend. Der Prozeß war jedoch nicht auf eine Umfassung des Hinterlappens beschränkt, er setzte sich auch entlang der bindegewebigen Begrenzung des Infundibulums fort. Leider war letzteres bei der Herausnahme des Gehirns abgerissen und es konnte der größte Teil des Hirntrichters nicht untersucht werden. Dieser, von Pia und Arachnoidea überkleidet, hätte wahrscheinlich eine tuberkulöse Erkrankung dargeboten und somit hätte man die Kontinuität des tuberkulösen Prozesses in der Hypophysis, in dem bindegewebigen Überzuge des Infundibulums und in den Meningen feststellen können.

Hieraus ergibt sich nun die Frage, ob nicht in dem vorliegenden Falle genetische Beziehungen zwischen Hypophysis- und Meningealtuberkulose bestehen, und wie sich die Hypophysis überhaupt bei tuberkulöser Meningitis verhält. Die nahen räumlichen Beziehungen, welche zwischen Chiasma, Infundibulum und den Sylvischen Gruben, den Prädilektionsstellen der Meningealtuberkulose und der Hypophysis, bestehen, legen die Frage nahe, ob nicht bei dieser Erkrankung eine Beteiligung des Hirnanhangs vorkommt. Thom und Benda erwähnen, daß sie bei Meningitis keine Veränderung der

Hypophysis gefunden haben, machen aber keine näheren Angaben über die Art und Ätiologie des meningitischen Prozesses. Um über das Verhalten der Hypophysis bei Meningitis tuberculosa Aufklärung zu bekommen, habe ich in sieben Fällen dieser Erkrankung das Infundibulum und die Hypophysis untersucht. Zur Technik bemerke ich, daß vor der Herausnahme des Gehirns Infundibulum und Chiasma möglichst weit hinten quer durchschnitten wurde, dann wurde nach Wegnahme des Gehirns und Abmeißelung der Sattellehne mit dem Proc. clinoid. post. die Drüse im Zusammenhang mit Chiasma und Infundibulum herauspräpariert und in Formalin gehärtet. Es wurden dann mediane Schnitte durch die Drüse, Chiasma und Infundibulum angelegt, gefärbt und untersucht. In allen Fällen fand sich der meningeale Überzug des Chiasmas und des Infundibulums schwer erkrankt. Infiltration mit epitheloiden Zellen und Lymphocyten, besonders um die Gefäße herum, beginnende Nekrose des Gewebes, zum Teil auch der Gefäßwände mit Thrombusbildung im Lumen, im Verein mit mächtiger fibrinöser Exsudation im Subarachnoidealraum und an der freien Oberfläche charakterisieren in typischer Weise den Prozeß, bei welchem die Bildung von Tuberkeln wesentlich zurücktrat. Besonders intensiv war die Fibrinexsudation im Bereich einer konstant vorkommenden gefäßreichen meningealen Falte am vorderen Rand des Chiasmas, die den Hypophysenstiel von oben her bedeckt. Ebenso fand sich häufig der spaltförmige Raum zwischen unterem Rand des Chiasmas und dem Infundibulum von Exsudat vollständig ausgefüllt. Überraschend war in einigen Fällen die sehr beträchtliche Anzahl von Tuberkelbazillen, die in mit Karbolfuchsin gefärbten Präparaten bei schwacher Vergrößerung sich stellenweise als große rote Flecken präsentierten. Am peripherischen Teil des Infundibulums, an welchem, wie es mir nach dem Studium normaler Präparate schien, die Arachnoides fehlt, und der nur von einer bindegewebigen Hülle umschlossen wird, war Fibrin nicht vorhanden und es zeigte sich nur eine mehr oder weniger dichte Infiltration dieser bindegewebigen Membran mit epitheloiden Zellen und Lymphocyten, die sich auf dem Durchschnitt am oberen und unteren Rand des Hirntrichters in kontinuierlicher Schicht ausbreitete

und mitunter eine erhebliche Verbreiterung des ursprünglichen Gewebes bedingte. In einem Falle war hier auch beginnende Nekrose zu sehen. Das unter der bindegewebigen Membran in dünner Schicht auf der oberen Fläche des Trichters befindliche Hypophysisgewebe, das den bekannten Chiasmafortsatz der Hypophysis darstellt, fand sich fast in allen Fällen wohl-erhalten, häufig waren die obersten Schichten infiltriert und nur in zwei Fällen konnte ich im Bereich dieses Gewebes miliare Tuberkel beobachten. Der Chiasmafortsatz des Hirnanhangs reicht häufig bis in den Winkel zwischen Chiasma und Infundibulum hinein, und hier konnte ich in einem Falle, in dem sich das Hypophysisgewebe pyramidenförmig bis zu der oben erwähnten meningealen Falte am vorderen Rand des Chiasmas erhob, dies völlig intakt, ohne Infiltrat, von fibrinöszelligem Exsudat rings umgeben finden. Niemals wurde eine Infiltration oder gar Tuberkelproduktion im Gewebe des Hypophysenstiels selbst beobachtet. Mit der bis jetzt gegebenen Darstellung war nun in dreien der untersuchten Fälle der Befund erledigt. In den vier anderen konnte noch eine weitere Ausdehnung des tuberkulösen Prozesses beobachtet werden. Es wurde nämlich tuberkulöses Gewebe auf dem Operculum, in welches die bindegewebige Hülle des Hypophysenstiels unmittelbar übergeht, nachgewiesen, und zwar in den vier Fällen oberhalb der Insertionsstelle des Stiels, in zweien von diesen auch unterhalb desselben. Erwähnen muß ich, daß nur der mediane, in der Ebene des Infundibulums liegende Teil des Operculums untersucht wurde. Das Operculum bildet die dünne bindegewebige Begrenzungsmembran des Drüsengewebes, und auf dieser Membran war ein schmaler Streifen tuberkulösen Granulationsgewebes vorhanden, bestehend aus epitheloiden Zellen, Lymphocyten und einigen Riesenzellen, Tuberkelbazillen fehlten nicht, einige kleinere nekrotische Partien waren auch bemerkbar. Dieses Gewebe schloß sich unmittelbar an die Infiltration der bindegewebigen Membran des Hypophysenstiels an und reichte in verschieden weiter Ausdehnung nach vorn. Unterhalb der Insertionsstelle des Hypophysenstiels war die Ausbreitung des tuberkulösen Gewebes auf dem Operculum entsprechend dem beschränkten Raum weit geringer, und dieses

fand an der Insertionsstelle des Periosts der Sattellehne ihr Ende. Ich sagte oben, daß das tuberkulöse Gewebe dem Gewebe des Operculums aufgelagert war, in diesem Falle war das letztere gut erkennbar und erhalten. Bei zwei Beobachtungen war es aber bereits infiltriert, die Fasern waren durch epitheloide Zellen auseinandergedrängt, in einem Falle hatte sich bereits Nekrose und Infiltration des anstoßenden Drüsengewebes eingestellt, es waren Tuberkel am Rand des letzteren zu erkennen. Hier schien der Prozeß direkt auf das Drüsengewebe überzugreifen. Der letztere Fall ist auch besonders dadurch bedeutungsvoll, daß der Hypophysisstiel sehr kurz war und die fibrinöse Exsudation der meningealen Falte am vorderen Rand des Chiasmas direkt in das tuberkulöse Gewebe auf dem Operculum überging. Niemals aber wurden isolierte Tuberkel im Innern der Drüse selbst gesehen, der tuberkulöse Prozeß schien sich stets nur per continuitatem zu verbreiten.

Aus obiger Darstellung geht hervor, daß in den untersuchten sieben Fällen von Meningitis tuberculosa niemals eine tuberkulöse Erkrankung der Hypophysis auf dem Blut- oder Lymphwege beobachtet wurde. Die Tuberkulose kann sich von den Meningen auf den Hypophysenstiel und von da aus auf das Operculum ausbreiten und kontinuierlich durch dieses die Peripherie der Hypophysis angreifen. Diese Beobachtung spricht weiterhin zugunsten einer relativen Immunität des Hypophysis gegen Tuberkulose.

Wenn wir nun von diesen neu gewonnenen Gesichtspunkten aus die Beziehungen zwischen Hypophysis und Meningealtuberkulose in dem zuerst mitgeteilten Fall einer Betrachtung unterziehen, so erscheint es sehr unwahrscheinlich, daß die Tuberkulose der Gland. pituitaria sich an die Meningealtuberkulose angeschlossen hat, wenn auch a priori die Lokalisation des Prozesses in den hintern Abschnitten des Vorderlappens und die Infiltration der bindegewebigen Hülle des Hypophysenstiels zugunsten dieser Auffassung zu sprechen schien. Gegen die letztere spricht auch die Anamnese des Falles. Wenn wir den Beginn der Meningealtuberkulose mit dem Eintritt der Bettlägerigkeit der Patienten annehmen, müßte sich der tuberkulöse Prozeß in der Drüse in weniger als 14 Tagen abgespielt

haben, und diese Zeit ist zu kurz dafür, daß es in ihr zu einer Zerstörung des größten Teils der Drüse kommen könnte, besonders wenn man die geringe Disposition der Blutgefäßdrüsen überhaupt zu Tuberkulose bedenkt und den im Verhältnis zu dem epithelialen geringfügigen Anteil des bindegewebigen Reticulums in Betracht zieht. Der ganze Befund spricht dafür, daß der tuberkulöse Prozeß in der Drüse unabhängig von der Meningitis entstanden und sehr chronisch verlaufen ist.

Ist diese Auffassung richtig, dann ergibt sich aus ihr ohne weiteres die Frage, ob die Entstehung der Meningitis durch kontinuierliches Übergreifen des Prozesses in der Hypophysis auf die Meningen zu erklären ist. Ein wichtiges Glied in der Kette der Beweisführung, der Nachweis einer tuberkulösen Erkrankung des zentralen Teils des Infundibulums bzw. seiner bindegewebigen Begrenzung, fehlt. Und wenn wir eine solche nach Analogie der andern untersuchten Meningitisfälle annehmen können, wird man höchstens die Möglichkeit einer genetischen Beziehung zwischen Hypophysis- und Meningealtuberkulose in dem genannten Sinne zugeben können. Andererseits spricht das überaus häufige gemeinschaftliche Vorkommen von Miliartuberkulose der Lungen und Meningitis, wie in dem vorliegenden Fall, zugunsten einer metastatischen Erkrankung der Hirnhäute, unabhängig von der Hypophysistuberkulose. In dem vorliegenden Fall eine sichere Entscheidung zu treffen, halte ich nicht für möglich.

Unter der Voraussetzung, daß das tinktorielle Verhalten des Protoplasmas der Drüsenepithelien Schlüsse auf die Funktion der Zellen zuläßt, wie das von einigen Autoren angegeben ist, ist die Feststellung von Interesse, ob und inwiefern eine Beeinträchtigung der Funktion der Drüsenzellen durch den tuberkulösen Prozeß erfolgt. Die Untersuchung der Hypophysis in den oben erwähnten Meningitisfällen ließ in dieser Beziehung keine Abweichung von der Norm erkennen, es waren granuläre Zellen in einer dem normalen Verhalten entsprechenden Menge vorhanden, in gleichmäßiger Ausbreitung über den ganzen Drüsenquerschnitt, mit Überwiegen der acidophilen Zellen. In den meisten der obigen Fälle bestand chronische Lungenphthise, und somit würde sich eine Beeinflussung der Funktion

der Hypophysiszellen weder durch die chronische Phthise noch auch durch die tuberkulöse Meningitis aus diesem Befunde ergeben. Anders ist das Verhalten, wenn der tuberkulöse Prozeß in dem Organ selbst sich abspielt. Sowohl in dem oben mitgeteilten Fall von Hypophysistuberkulose, als auch in einem zweiten der Serie von Meningitisfällen entstammenden, in welchem das tuberkulöse Gewebe nach Durchbrechen des Operculums im Übergang auf die Drüsensubstanz begriffen war, machte sich in der Nähe der tuberkulösen Neubildung ein auffälliger Mangel an chromophilen Zellen bemerkbar, besonders an eosinophilen, während cyanophile in dieser Zone in mäßiger Anzahl angetroffen wurden. Ich glaube nicht, daß dieser Befund ein rein zufälliger ist. Vielleicht ist auf Grund dieser Beobachtung die Auffassung berechtigt, daß die Drüsenepithelien durch Diffusion der Toxine in ihrer Funktion geschädigt werden und in den ruhenden chromophoben Zustand übergehen.

Bisher habe ich unberücksichtigt gelassen, daß der eingangs beschriebene Fall nicht ein normales Individuum, sondern eine Zwergin betrifft. Autopsiebefunde bei zwerghaften Menschen sind bisher in nicht allzugroßer Zahl mitgeteilt worden, und dann rechtfertigt wohl das gleichzeitige Vorkommen von Hypophysiserkrankung und Zwergwuchs ein näheres Eingehen auf diese pathologischen Zustände. Ich brauche kaum zu erwähnen, daß Zwergwuchs keine einheitliche Pathogenese hat und aus sehr verschiedenen Ursachen entstehen kann. Hier kommen Kretinismus, Rachitis, Chondrodystrophia foetalis, kongenitale Knochendefekte, vielleicht Osteogenesis imperfecta in Betracht. Alle diese Prozesse haben gemeinschaftlich, daß die Wachstumsstörungen bei ihnen Difformitäten der Knochen und eine Disproportionalität in der Länge und Dicke der einzelnen Skeletteile zur Folge haben, die auch im späteren Leben erkennbar bleibt und für bestimmte Hemmungen im Wachstum sehr charakteristisch ist. Von alledem war in unserm Falle nicht die Rede. Der Körper unserer Zwergin war in jeder Beziehung wohlgebildet, alle Glieder gut proportioniert, die Röntgenuntersuchung ließ keine Difformitäten der Knochen erkennen. Die Form des Schädels zeigte nichts Abnormes, der

Umfang des Kopfes, die zierlichen Hände und Füße entsprachen, wie die Körperlänge von 106 cm, einem Kinde von sechs Jahren. Kretinismus war nach dem Befund des Schädels und der Schilddrüse auszuschließen. Zugunsten dieser Auffassung ist wohl auch die Beschäftigung unserer Zwergin als Schauspielerin zu verwerten. Der Fall ist daher zu den proportionierten Zwergen zu rechnen und als echte Nanosomie anzusehen.

Von dieser hat v. Hansemann¹⁾ zwei Formen unterschieden, *Nanosomia infantilis* und *N. primordialis*. Die Zwerge der ersteren Art haben das Eigentümliche, daß sie normal groß geboren werden, daß aber ihr Wachstum in den ersten Lebensjahren oder später sistiert oder wenigstens ungenügend ist. Bei diesen Zwergen bleiben die Epiphysenlinien bis ins hohe Alter erhalten, ihr Knorpelmaterial bleibt unverbraucht liegen oder leistet quantitativ zu wenig. Solche Zwerge können späterhin im Alter von 30—36 Jahren noch wachsen, wie Joachimsthal nachgewiesen hat. Sie bleiben aber Zeit ihres Lebens infantil, die Stimme bleibt kindlich, der Haarwuchs spärlich, die Geschlechtsentwicklung unvollkommen, die psychischen Funktionen entsprechen denen eines Kindes. Ob derartige Zwerge Zeichen von Infantilismus an den innern Organen besitzen, ist noch nicht sicher gestellt. Die zweite Gruppe, die *Nanosomia primordialis*, zeichnet sich dadurch aus, daß die ihr zuzurechnenden Zwerge abnorm klein geboren werden. Sie bleiben auch späterhin klein, doch erreichen sie einen definitiven Abschluß ihres Wachstums, indem ihre Epiphysenknorpel etwa zu derselben Zeit, wie bei normalen Menschen verknöchern. Die Geschlechtsorgane entwickeln sich in normaler Weise. An den innern Organen können nach v. Hansemann Zeichen von Infantilismus vorhanden sein, wie persistierender Thymus, Erhaltung der Nierenrenculi, eines abnorm langen Mesocolons, trichterförmiger Abgang der Appendix.

Wenn auch über die Kinder- und Jugendjahre der kleinen Frau anamnestisch nichts bekannt ist, so können wir doch nach dem Befund annehmen, daß es sich um primordiale

¹⁾ Berliner klin. Wochenschr. 1902, Nr. 52.

Nanosomie handelt. Die Epiphysenknorpel waren vollständig verknöchert, die äußeren und inneren Genitalien gut entwickelt, über eine Anomalie des Uterus (Adenomes) und die Tuberkulose des Organs werde ich an anderer Stelle ausführlich berichten. An den inneren Organen waren Zeichen von Infantilismus nicht wahrzunehmen. Von der Thymus war nichts mehr nachzuweisen. Die Nieren zeigten eine vollkommen glatte Oberfläche, die Furchen der Renculi waren auch nicht andeutungsweise vorhanden. Von einem abnorm langen Mesocolon ist in dem Protokoll nichts vermerkt, auf die Abgangsstelle des Appendix ist wohl nicht geachtet worden.

Was die Blutgefäßdrüsen der Zwergin betrifft, so habe ich schon erwähnt, daß die Schilddrüse makroskopisch und mikroskopisch völlig normales Verhalten zeigte. Auffällig war die Größe der Nebennieren. Sie übertrafen sogar das Durchschnittsmaß für einen normal großen Menschen. Dabei waren die tuberkulösen Herde in ihnen zu unbedeutend, als daß sie die Vergrößerung hätten bedingen können. Die mikroskopische Untersuchung wies nach, daß neben den tuberkulösen Partien sehr reichlich normales Nebennierengewebe vorhanden war. Auch wenn man bedenkt, daß die Größe der Organe unter normalen Zuständen sehr bedeutenden Schwankungen unterworfen ist, war ihre relative Größe sehr auffallend. Es ist möglich, daß sich die Nebennieren so, wie sie bei der Geburt angelegt waren, als relativ große Organe unverändert erhalten haben. Dann würde man in ihrer absoluten und relativen Größe bei der 42jährigen Zwergin einen infantilen Zustand erblicken. Eine vikariierende Hypertrophie der Nebennieren zugunsten der ausgefallenen Funktion eines andern Organs, etwa der Hypophysis, läßt sich schwer annehmen. Die Größe der Nebennieren erscheint ferner bemerkenswert im Hinblick auf die neuerdings von Linser¹⁾ behaupteten Beziehungen zwischen Nebennieren und Körperwachstum. Seine Behauptungen basieren auf dem Befund eines malignen Adenoms der Nebenniere bei einem 5½jährigen Knaben, dessen Körpergröße und Entwicklung etwa der eines 14—15jährigen entsprachen. Nach Linser

¹⁾ Beitr. z. klin. Chir. Bd. 37, 1903.

würden die spezifisch funktionierenden Zellen des Tumors für den Riesenwuchs verantwortlich zu machen sein. Es erscheint mir unzulässig, aus dieser einzelnen Beobachtung allgemeine Schlüsse zu ziehen, wie überhaupt die Beziehungen zwischen Nebennieren und Körperwachstum noch weiterer eingehender Untersuchungen bedürfen.

Bezüglich der Tuberkulose der Nebennieren sei noch erwähnt, daß bei einem von v. Recklinghausen beschriebenem Zwerg eine Verkäsung dieser Organe gefunden wurde, die Krämpfe und den Tod zur Folge hatte. Dabei erwägt v. Recklinghausen eine ursächliche Beziehung dieser Erkrankung zu der Wachstumsstörung. Für unsern Fall muß ich eine solche Beziehung durchaus ablehnen.

Was die Ovarien anlangt, so entsprechen sie an Größe ungefähr denen einer normal großen Frau im 42. Lebensjahr, sind also im Verhältnis zu der Kleinheit der andern Organe zu groß, relativ, nicht absolut zu groß. Mikroskopisch verhalten sie sich, wie die Ovarien einer Frau, die sich dem Klimakterium nähert, die Follikel sind klein, reife Follikel kaum noch zu finden. Die Furchen und Runzeln der Oberfläche, zahlreiche größere und kleinere Corpora lutea beweisen, daß die Organe in normaler Weise funktioniert haben.

Schließlich muß ich nochmals auf die Hypophysis zurückkommen. Wie wir oben gesehen haben, sind zwei Drittel bis drei Viertel der Drüse bei der Zwergin durch den tuberkulösen Prozeß zerstört. Entsprechend der kindlichen Größe des Schädels war die Sella klein und die Drüse ebenfalls. Der Termin des Beginns der tuberkulösen Erkrankung der Hypophysis läßt sich schwer bestimmen. Indurative Prozesse fehlten vollkommen. Jedenfalls hat die Hypophysistuberkulose mit dem Zwergwuchs nichts zu tun, und ich möchte das Vorkommen beider Prozesse nebeneinander als ein rein zufälliges betrachten. Man muß Benda zustimmen, wenn er vorläufig der Hypophysis noch keine Bedeutung für die Anomalien des Körperwachstums beilegen will. Wenn Hutchinson in der Hypophysis ein wachstumregulierendes Zentralorgan erblicken will, so glaube ich, daß man ihm darin nicht folgen darf. Eine derartige Anschauung findet in anatomisch-histologisch

nachweisbaren Veränderungen der Hypophysis keine Stütze. Auf jeden Fall fehlt bisher der Nachweis, daß Erkrankungen der Hypophysis einen wachstumshemmenden Einfluß auf den Organismus gehabt haben.

Funktionelle Ausfallerscheinungen infolge der Hypophysiserkrankung waren bei unserer Zwergin nicht vorhanden. Soweit ich die Literatur übersehe, waren in keinem der beschriebenen Fälle von Gumma der Hypophysis und auch nicht in dem von M. B. Schmidt beobachteten Fall, in welchem ein die ganze Drüse einnehmender Solitärtuberkel vorlag, Symptome von Akromegalie nachzuweisen. Bei Akromegalie scheint es sich besonders um hyperplastische Prozesse der Hypophysis zu handeln. In neuerer Zeit sind einige Fälle von allgemeiner Adiposität auf Erkrankungen der Hypophysis bezogen worden. So hat Madelung¹⁾ einen Fall von Adipositas universalis bei einem Mädchen mitgeteilt, bei welchem möglicherweise eine Verletzung der Hypophysis durch Schuß vorlag. Er ist geneigt, einen genetischen Zusammenhang zwischen traumatischer Verletzung des Hypophysis und der Adiposität anzunehmen. In der Diskussion zu diesem Vortrag berichtet Stolper über einen Fall von Akromegalie und Adiposität, in dem ein metastasierendes Adenom der Hypophysis gefunden wurde. Bei dieser Gelegenheit hat Benda mit Recht betont, daß bei Hypophysiserkrankungen destruktiven Charakters hypophysisprive Symptome bisher noch nicht beobachtet sind. Weder von Akromegalie noch von Adiposität war in unserem Fall etwas zu bemerken.

Wenn Veränderungen der Hypophysis in genetische Beziehung zu Zwergwuchs gebracht werden sollen, müßte der Nachweis einer angeborenen Anomalie oder eines in frühester Kindheit eingetretenen pathologischen Prozesses in der Drüse geführt werden. Die einzige derartige Beobachtung rührt von Benda²⁾ her, welcher ihr indessen keine große Bedeutung zuschreibt. Benda fand bei einem 38jährigen Zwerge ein haselnußgroßes Teratom der Hypophysis, welches vom Infundibulum in die Sella turcica hineinragte. In dem ganz atrophischen Drüsenrest waren die Epithelien mit Pigment angefüllt,

¹⁾ Verhandl. des Chirurgenkongresses 1904.

²⁾ Berl. klin. Wochenschr. 1900, Nr. 52.

typische Granulierung der Zellen war nur vereinzelt zu erkennen. Er citiert zugleich einen von Hutchinson publizierten Fall; bei einem Zwerge wurde eine Atrophie der Hypophysis durch ein Fibrom gefunden, eine Beobachtung, aus der nicht hervorgeht, zu welcher Zeit die Geschwulstbildung erfolgt ist. Weitere Befunde der Hypophysis bei Nanosomie habe ich in der Literatur nicht erheben können.

Erwähnen will ich schließlich noch, daß in unserem Fall Gefäßveränderungen fehlten. An der Mitralis waren keine etwa Insufficienz bedingenden Klappenveränderungen zu sehen, wie sie Gilbert und Rathery¹⁾ bei „Nanisme mitral“ beschrieben und zur Erklärung der Nanosomie herangezogen haben. Ebens war die Aorta nicht abnorm eng, wie in dem von Hödlmoser²⁾ mitgeteilten Fall von Zwergwuchs. Eine atavistische Form des Zwergwuchses in unserm Fall anzunehmen, wie sie Poncet und Leriche³⁾ beschrieben haben, lag keine Veranlassung vor, da über die Vorfahren unserer Zwergin nichts bekannt war.

Die Untersuchung der inneren Organe unserer Zwergin, insbesondere der Drüsen mit innerer Sekretion hat somit eine Erklärung der Nanosomie nicht ergeben. Jedenfalls konnte die Untersuchung dieser Organe nicht feststellen, daß sie einen deletären, hemmenden Einfluß auf das Körperwachstum gehabt haben. Was die letzte Veranlassung für die abnorme Kleinheit des Organismus gewesen ist, bleibt demnach ebenso dunkel wie zuvor. Vielleicht liefern späterhin einmal die noch nicht verknöcherten Epiphysenknorpel von Zwergen aus jüngern Jahren wertvolles Untersuchungsmaterial für die Pathologie des Zwergwuchses.

¹⁾ Presse médicale Nr. 37, 38. 1900.

²⁾ Wiener klin. Wochenschr. Nr. 15. 1899.

³⁾ Lyon médical, Nr. 43. 1903.