

Virchows Archiv  
für  
pathologische Anatomie und Physiologie  
und für  
klinische Medizin.

Band 187. (Achtzehnte Folge Bd. VII.) Heft 2.

---

XII.

**Neuer Beitrag zum Studium der Akromegalie  
mit besonderer Berücksichtigung der Frage  
nach dem Zusammenhang der Akromegalie  
mit Hypophysengeschwülsten.**

(Aus dem Pathologischen Institut der Königlichen Universität zu Padua.)

Von

Dr. Giovanni Cagnetto, Assistent und Privatdozent.<sup>1)</sup>

(Hierzu Taf. V u. VI.)

---

Vor drei Jahren<sup>2)</sup> habe ich pathologisch-anatomische Untersuchungen über zwei sehr lehrreiche Fälle von Tumoren der Sella turcica veröffentlicht, der eine derselben war von ausgesprochenen, unter dem Bilde der Akromegalie verlaufenden Symptomen begleitet. Ich habe bei der Gelegenheit einige der am meisten verbreiteten Hypothesen erwähnt und diejenigen kurz erklärt, welche die Pathogenese dieser dunklen Krankheitsform aufzuhellen scheinen, indem sie mit einer Geschwulst der Glandula pituitaria beginnen.

Die Hypothesen, welche ich besonders beachtet habe, sind hauptsächlich die folgenden drei: 1) die von Marie (1886), welcher in der Akromegalie den direkten und ausschließlichen Ausdruck einer Verminderung der Hypophysenfunktion sieht (hypophysipriva Theorie). Danach würde der Hypophysis

<sup>1)</sup> Übersetzt von Dr. Carl Davidsohn, Berlin.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv, Bd. 176, 1904, S. 115.

in bezug auf die Akromegalie dieselbe Rolle zuerteilt werden müssen wie der Schilddrüse hinsichtlich des Myxoedems; 2) die ganz entgegenstehende von Massalongo<sup>2</sup> (1892), die zwei Jahre später von Tamburini<sup>3</sup> weitergeführt und ausgebaut wurde und auch in Deutschland, z. B. von Benda<sup>4</sup>, angenommen wurde: die Akromegalie wird betrachtet als der Ausdruck einer Steigerung der Hypophysenfunktionen (hyperpituitaristische Theorie); 3) endlich die von Gauthier<sup>5</sup>, später angenommen und mit neuen Argumenten gestärkt von Arnold<sup>6</sup>, Strümpell<sup>7</sup> und in Italien von Vassale<sup>8</sup>: sie sieht die Ursache der Akromegalie in einer primären Veränderung des allgemeinen Stoffwechsels und hält die Hypophysengeschwulst für eins der fundamentalen Symptome der Krankheit, aber nicht für den Ausgangspunkt der Krankheit (endogenetische Theorie).

Meine damals bekannt gegebenen zwei Fälle gestatten mir, dank der histologischen, mit der größten Sorgfalt und nach den neuesten Färbemethoden ausgeführten Untersuchung, wenn auch nicht eine vollständige Entscheidung einer so viel debattierten Frage zu bringen, so doch wenigstens eine sichere Kenntnis in bezug des Zustandes des noch übrig gebliebenen Hypophysengewebes, über seine Beziehungen zur Neubildung und über die wahre Natur dieser letzteren, mit einem Wort: über alle anatomischen Mitteilungen und Angaben, ohne welche man sich nicht über den Wert späterer Argumente entscheiden darf, die von den Anhängern der sog. hypophysären Akromegalietheorie zur Unterstützung ihrer Behauptung vorgebracht werden. Als wertvolle Argumente betrachte ich gerade die anatomischen Befunde in dieser Frage, weil die bloße klinische Symptomatologie, die sich auf die Entwicklung des Hypophysentumors und die Untersuchung der chronologischen Beziehungen zwischen dem Tumor und den übrigen Symptomen erstreckt, nur allzu häufig zu irrtümlichen Auffassungen führt.

Der erste damals von mir geschilderte Fall (Olivo) betrifft ein Mädchen von 9 Jahren, das keine Akromegalie bekam, trotzdem, und das ist besonders interessant, spontan, langsam und fast vollständig das ganze Parenchym der Hypophysis

durch ein anderes Gewebe (Sarkom) ersetzt worden war. Bei einer jugendlichen Person, die nach meiner Ansicht besonders dazu geeignet sein müßte, genügte also eine solche Veränderung nicht, um auch nur die Anfangssymptome der Akromegalie, geschweige denn außerordentliche allgemeine Skelettvergrößerung hervorzurufen, wenn man auch in diesem Falle eine tiefe Störung des Stoffwechselgleichgewichts wegen der hochgradigen Beteiligung der Hypophyse annehmen muß, da diese zu dessen Erhaltung mit beitragen soll.

Man nimmt allgemein an, und zwar rein hypothetisch, denn die Experimente mit der Hypophysiektomie haben bisher zu keinen überzeugenden Resultaten geführt, daß der Hypophysis die Neutralisation gewisser toxischer Substanzen, Schlacken des normalen Stoffwechsels zukommt, welche bei nicht ausreichendem Gegengewicht des Hypophysenproduktes dazu dienen würden, auf bestimmte, vorzugsweise dem Mesenchym angehörende Gewebe einen abnormen Reiz zur Vergrößerung derselben auszuüben.

Der Fall Olivo zeigte deutlich die Unhaltbarkeit einer solchen Ansicht.

Die zweite Mitteilung (Fall Piziol) berührte die Frage näher nach den Beziehungen zwischen Hypophysistumor und Akromegalie, beide Prozesse fanden sich nämlich an derselben Leiche. Es handelte sich um eine primäre Struma des vorderen Hypophysenlappens, welcher sich vollständig in eine maligne dicke Geschwulst vom Typus der Adenokarzinome umgewandelt und dann längs des Rückenmarks schließlich Metastasen gemacht hatte. An den sehr spärlichen Resten strumösen Gewebes, das der karcinomatösen Metamorphose oder Infiltration entgangen war, bemerkte man reichlich die chromophilen, typisch funktionierenden Zellen (Saint-Remy, Benda), welche allmählich an Zahl abnahmen, bis sie gänzlich in dem krebsig gewordenen Gewebe verschwanden. Logischerweise durfte man diesen noch erkennbaren Drüsengerüsten nicht eine gewisse funktionelle Tätigkeit absprechen; aber wenn man ihre geringe Verbreitung in Rechnung zog (es fanden sich solche Reste nur in wenigen Serienschnitten) gegenüber der immensen Zahl Tumorzellen, welche keine chromophilen Elemente

enthielten, also keine funktionierenden Zellen, so sprang das Mißverhältnis zwischen den typischen Veränderungen der Glieder und des Gesichtes einerseits und den wenigen noch als funktionsfähig erkennbaren Hypophysenzellen andererseits, das Mißverhältnis zwischen Ursache und Folge, sofort in die Augen.

Mit einer gewissen Einschränkung schien mir deswegen die Theorie, welche in dem Hypophysistumor nur ein Symptom sieht, mehr berechtigt zu sein als die hyperpituitaristische. Die Einschränkung ist aus verschiedenen Gründen notwendig. Erstens ist nicht gesagt, daß die aktive Funktion eines Gewebes immer dem anatomischen Verhalten desselben entspricht, auch wenn sie, wie in dem jetzigen Fall, vermittelst jener speziellen technischen Künste (Färbung der sog. Sekretgranula) zur Darstellung gelangt, welche absichtlich zum Studium des morphologischen Ausdrucks der Funktion einiger Drüsenepilethien erfunden worden sind. Mit anderen Worten: man darf nicht unbedingt die Menge und das Aussehen eines Gewebes als Kriterium für die Funktionsfähigkeit desselben ansehen, es gibt vielleicht einige anatomisch für unsere Präparationen nicht darstellbare Stadien der Zellentätigkeit, welche sich über gewisse anatomische Veränderungen hinaus entwickeln.

Zweitens ist es möglich, daß eine primär hyperplastische Geschwulst der Hypophysis karcinomatös degenerieren und große Teile des strumösen Gewebes zerstören und ersetzen kann, kurz bevor das Verschwinden irgend eines Symptoms bemerkbar wird, dessen Ursache mit dem Vorhandensein einer gesteigerten Hypophysenfunktion verbunden war, besonders wenn solch Symptom sich langsam entwickelt und eine gewisse Ständigkeit zeigt. Die Akromegalie dauerte im Fall Piziol 15 Jahre.

Das Fehlen von Mitosen und zahlreichen amitotischen Kernspaltungsformen im Primärtumor wie in den Metastasen hätte mit Recht zu der Vorstellung führen können, daß die Neubildung sich sehr langsam entwickelt hat und dann bei der großen Ausdehnung atypischen Gewebes vorzeitig in einen malignen Tumor umgewandelt worden wäre mit Unterdrückung der Zellentätigkeit: all das spricht mehr zugunsten als gegen die Annahme, daß der betreffende Tumor für sich allein wächst,

unabhängig von gesteigertem Wachstum der Glieder und des Gesichts.

Diese Betrachtungen bestärken mich in der früheren Ansicht und unterstützen auch die Meinung, daß es schwierig ist, die Frage nach den Beziehungen zwischen Hypophysistumor und Akromegalie zu lösen, auch wenn man von dem wichtigsten Beweismittel, dem anatomischen Befund, absieht. Man könnte sich ohne Vorbehalt zugunsten derjenigen entscheiden, welche in der Akromegalie den Ausdruck einer Stoffwechselstörung sehen, die unabhängig von der Funktion der Hypophysis auftritt, und in einem Tumor der letzteren nur eins der konstanteren Zeichen eines solchen Zustandes erblicken, wie er sich bei größeren Anschwellungen der Drüse ohne Akromegalie einzustellen pflegt. In meiner ersten Arbeit über Akromegalie lenkte ich besonders die Aufmerksamkeit auf eine Tat sache, welche die hypophysäre Theorie zu unterstützen geeignet ist, jetzt kehre ich zu dieser Ansicht zurück und schmeichle mir, daß sie Beifall finden werde, und daß davon eine vorteilhafte Wiederaufnahme in bezug auf alle diejenigen Arbeiten vor sich gehen möge, die als Sarkome oder Karzinome sich auf sicher nicht-akromegalische Personen bezogen. Jeder, der noch Material dieser alten Hypophysistumoren zur Verfügung hat, sollte von neuem sein Augenmerk darauf richten, und soweit das möglich ist, die neuen Methoden von Benda und Galeotti anwenden, und sich bei Beurteilung der Natur der Tumoren nur von den neuesten histologischen Kriterien leiten lassen. Es würde die genaue Untersuchung irgend eines Falles ausgedehnter Struma mit funktionierendem Hypophysparenchym ohne Akromegalie genügen, um der Theorie des Hyperpituitarismus den entscheidenden Schlag zu versetzen.

Unter diesen Umständen ist es wohl geraten, an die Lösung einer immer noch lebhaft erörterten Frage mit den neuesten Mitteln der Untersuchung in jeder möglichen Weise heranzugehen.

Zwei Fälle, von denen der eine aus der chirurgischen Universitätsklinik, der andere aus der inneren Abteilung des städtischen Hospitals zu Padua stammt, schienen mir beachtenswert in dieser Beziehung zu sein. Ihnen möchte ich einen

Fall anschließen, bei dem es sich um eine leichte Struma der Hypophysis ohne Akromegalie handelte, und ferner zwei andere, bei denen eine Graviditätshyperplasie der Drüse vorlag. Es handelt sich um die Untersuchung eines für das Studium der hypophysären Neubildungen der Akromegalien wertvollen Materials, wenigstens nach meiner Ansicht.

Die Sektionen wurden alle in den Jahren 1904—1906 im Pathologischen Institut ausgeführt, Herr Professor Bonome überließ mir in dankenswerter Weise die bezüglichen Stücke zur Untersuchung.

### I.

#### Akromegalie mit Anschwellung und Geschwulst der Hypophysis.

Der erste Fall betraf eine 46 Jahre alte Bäuerin Bassanello. Anamnestische Angaben aus der Jugendzeit bis zum Alter von 33 Jahren fehlen. Damals bemerkte die Frau, kurze Zeit nach einer normalen Entbindung, an der rechten Vorderseite des Halses in der Höhe des Kehlkopfs eine kleine halbkugelige, unter der Haut gelegene, teigige, schmerzlose Anschwellung, die allmählich wuchs und langsam an Größe zunahm. Mit 36 Jahrenhörten die Menses auf und von da ab wuchs die Anschwellung derart, daß sie bald eine abgrenzbare wirkliche Geschwulst bildete. Als die Frau die Hilfe des Chirurgen in Anspruch nahm (Oktober 1904), hatte die Geschwulst eine enorme Größe erreicht (vgl. Fig. B, Taf. V) und verursachte durch den Druck auf die Luftröhre schwere Atemstörungen, welche die Entfernung der Geschwulst notwendig erscheinen ließen.

Besonders auffällig war aber bei der Aufnahme der Befund an den Füßen und Händen: sie erregten durch ihre außerordentliche Größe die Aufmerksamkeit des objektiven Beobachters in hohem Maße und bei den Händen waren es besonders die dicken und kurzen Finger von wurstförmiger Gestalt. Das Gesicht war unproportioniert im Vergleich zum Schädel, die Wangen gebläht und breit, die Jochbogen etwas hervorspringend, die Nase dick und fleischig, die oberen Augenhöhlenränder traten hervor und ein starker Grad von Prognathismus des Unterkiefers gab dem Ausdruck etwas Fremdartiges.

Man muß annehmen, daß derartige Veränderungen allmählich, im Laufe vieler Jahre, vor sich gegangen sind, weil weder die Patientin noch deren Verwandte sich dessen bewußt geworden sind. Seit einiger Zeit war die Sehkraft geschwächt, es bestand aber keine Pupillendifferenz, kein Strabismus, auch keine Spur von Exophthalmus. Ob sie an Kopfschmerz litt, ist nicht erwähnt. Der Urin war frei von Eiweiß und Zucker. Am 15. Oktober wurde die Geschwulst durch Operation entfernt, die Operation und die Heilung der Wunde ging ohne Störung vor sich, bis zwei

Wochen darauf, als der Allgemeinzustand sich merklich zu bessern schien, plötzlich infolge einer akuten Bronchopneumonie der Tod eintrat.

Aus dem Protokoll der etwa 30 Stunden nach dem Tode ausgeführten Sektion gebe ich folgende Einzelheiten wieder:

Ziemlich gut erhaltener Leichnam, mit ausgedehnten Leichenflecken am Rücken, Nacken und an der linken Gesichtsseite. Die Totenstarre der Glieder besteht noch, am Kiefergelenk ist sie fast verschwunden. Subcutanes Fettgewebe überall reichlich, an den oberen Extremitäten und am Gesicht erscheint es reicher als normal. Die Leiche ist 156 cm lang, die Wirbelsäule verläuft gerade. Am meisten fällt bei äußerlicher Betrachtung die Deformität des Gesichtes und der Glieder auf. Das Gesicht ist breit, dick und seine Breite bildet zu der kleinen Schädelkapsel, die 55 cm im Umfang mißt, einen auffälligen Gegensatz. Die Nasenspitze und -flügel sind dick, die Lippen geschwollen, aufgeworfen, die Zunge ist groß und breit, sich zwischen die Zahnreihen vordrängend. Die Unterlippe hängt herab. Der Unterkiefer springt in der Weise vor, daß die untere Zahnreihe sich vor die obere legt. An den Ohrmuscheln ist das Ohrläppchen allein sehr dick. Die Augenlider sind zart, ohne eine Spur von Oedem.

Die Hände und die Füße sind kurz und dick, fast quadratisch, die Finger sind groß, zylindrisch, wurstförmig.

Der Hals setzt breitbasig an den Rumpf an, er trägt vorn eine frische, lange, bogenförmige Narbe, mit der Konvexität nach oben, sie beginnt dicht über der Fossa jugularis und wendet sich gegen das rechte Ohrläppchen. Die Haut in der Umgebung der Narbe ist weich und faltbar.

Brustwarzen und Genitalien ohne Besonderheiten. Der Schädel ist klein, mesocephal, leicht asymmetrisch. Das Schäeldach ist schwer, reich an Diploë. An der Tabula interna sind einige Vorsprünge, am rechten Os parietale eine erbsengroße Hervorwölbung zu sehen.

An den Hirnhäuten und der Konvexität des Gehirns keine Besonderheiten. Bei der Herausnahme des Gehirns sieht man, daß die Sella turcica von einer fleischähnlichen Masse gefüllt ist, die eine rote Farbe hat, leicht höckerig ist, sie springt nach oben und vorn vor, hebt und verdünnt das Diaphragma der Sella, drückt ein wenig die Tractus optici, das Chiasma und das Tuber cinereum, und erstreckt sich zwischen den beiden Nervi optici, um sich eine ovale Grube in der Hirnrinde an der Innenseite der Olfactorii zu bilden. Mit dem Grunde der Grube hängt die Geschwulst nicht zusammen, so daß das Gehirn mit aller Leichtigkeit herausgenommen werden kann. Das Infundibulum ist sehr kurz und dick, setzt sich hinten an den Tumor an. Im übrigen ist weder außen noch innen am Gehirn etwas Bemerkenswertes zu finden.

Nach Abziehen der Dura mater sieht man an der Schädelbasis viele Unregelmäßigkeiten, Vorsprünge wechseln mit Vertiefungen, einige der Vorsprünge sind spitz, andre flach. Alle knöchernen Leisten der Basis sind stärker ausgebildet.

Eine genauere Untersuchung des Tumors zeigt, daß er aus zwei Teilen zusammengesetzt ist. Der kleinere Abschnitt liegt außerhalb der Sella, ist rot und höckerig, der andere, etwa doppelt so große, ist in die Sella eingeklebt, weich, grau, von dem ersten Teil durch eine Ringfurche getrennt, welche den oberen Rand der Hypophysengrube anzeigt. Der Tumor wiegt 8,55 g, hat etwa Taubeneigröße, man kann ihn ungeachtet einer besonderen Kapsel nur mit großer Mühe aus der Sella herausziehen. Auf dem Durchschnitt ist er graurot, an einigen Stellen gelblich, er besteht vollständig aus einem weichen, mit dem Messer abstreichbaren Gewebe. Nach hinten und unten sitzt an der Geschwulst ein graues, granulierte Körperchen, wenig über linsengroß sieht es aus wie der nervöse Abschnitt einer atrophischen, abgeplatteten Hypophysis.

Nach Herausnahme des Tumors erscheint die Sella turcica natürlich viel weiter und tiefer als normal.

Im Grunde derselben sind mehrere Vertiefungen, in denen der Tumor fest hing. Mit den Sinus sphenoidales hat die Grube keine direkte Kommunikation, die Lamina quadrilatera des Keilbeins ist großenteils porös.

Am Rückenmark ist nur eine Anzahl platter, der weichen Haut adhärente Knochenplatten erwähnenswert.

Unter der Narbe befinden sich an der rechten Seite des Halses die Reste der Geschwulst, sie haben eine rötliche Farbe, feste Konsistenz, zeigen einige Echymosen, sie liegen vor und zu Seiten der Luftröhre und erstrecken sich bis auf die langen tiefen Halsmuskeln nach innen. Querschnitte durch die Luftröhre zeigen, daß sie manschettenartig von der Geschwulst auf ein gutes Stück umgeben ist und säbelscheidenartig seitlich komprimiert erscheint. Die Knorpelringe haben ihre Konsistenz verloren, sind weich und lassen sich leicht eindrücken.

Das subcutane Gewebe ist nirgends myxoedematos. Ein Thymusrest ist an der Lage hinter dem Sternum, rötlicher Farbe, dreieckiger Form zu erkennen, er reicht bis 8 cm nach unten vom Jugulum, läßt sich nur schwer vom umgebenden Fettgewebe isolieren, weil seine Substanz selbst an einigen Stellen Fettfarbe angenommen hat, nach Ablösung allen Bindegewebes wiegt die Thymusdrüse 9,5 g. Das Herz ist schlaff, seine Muskulatur braun, es wiegt 480 g. Auf der Intima der Aorta ascendens sieht man einige gelbe Flecke.

An den Unterlappen beider Lungen finden sich frische bronchopneumonische Herde.

Die Milz ist groß, die Pulpa vermehrt, von schwarzroter Farbe.

Von den übrigen Bauchorganen fallen die Nebennieren durch eine tief braune Färbung der tiefen Rindenzone auf, die Größe ist normal. Die inneren Geschlechtsorgane sind sichtlich atrophisch.

Die Cervikalganglien des Sympathicus, die großen Nervenstämme zwischen diesen, ebenso die Ganglien des Plexus stellatus und solaris sind außerordentlich groß und fast knorpelhart, besonders groß sind die oberen Cervikalganglien, ungefähr dreimal so groß wie normal. Die Nervenstämme

haben fast die Dicke der Carotis externa eines Erwachsenen. Im Gewebe der durchschnittenen oberen Cervikalganglien sieht man einige ziegelrot gefärbte Stellen auf grauem Grunde. Auch die kleinen vom rechten Ganglion celiacum zur rechten Nebenniere hinziehenden Nervenäste sind dick und starr wie Catgutfäden.

**Diagnose:** Akromegalie. Geschwulst der Hypophysis. Große parenchymatös-cystische Struma. Allgemeine Verdickung und Verhärtung der sympathischen Nerven und Ganglien. Persistierende Thymusdrüse. Braune Atrophie des Herzens. Akute Bronchopneumonie.

Zur histologischen Untersuchung nahm ich von allen interessanten Organen Stückchen; vom Tumor der Sella turcica, von der Thymusdrüse, von den Resten des Kropfes, von den Nebennieren, der Leber, den Nieren, den willkürlichen Muskeln, von den dicksten Nervenstämmen und -ganglien und vom Rückenmark. Zur Untersuchung der zerebralen Neubildung habe ich mit Vorteil die Bendasche Methode modifiziert. Ich habe darüber in der Zeitschrift für wissenschaftliche Mikroskopie und mikroskopische Technik Bd. 22, S. 539 ausführlich berichtet, sie dient hauptsächlich zur Untersuchung der chromophilien Hypophysenzellen.

Mit Ausnahme des Tumors der Hypophysis, der einen genaueren Bericht verdient, will ich von den übrigen untersuchten Organen nur die wichtigeren Befunde mitteilen.

An den Nieren findet sich eine mäßige interstitielle Nephritis mit Sklerose einiger Glomeruli und trüber Schwel lung bzw. Verfettung einiger Epithelzellen der gewundenen Kanälchen. In der Leber fallen am meisten einige Stellen lymphoider Infiltration auf, sie haben die Größe der Lymphknötchen in der Milz eines Erwachsenen, sie sitzen besonders unter der Kapsel, zwischen den einzelnen Leberläppchen. Der reticuläre Bau dieser an Leberzellenbalken grenzenden Herde ist im Begriff sich aufzulösen, die Grundsubstanz scheint dieselbe wie die des Lebergewebes zu sein, zwischen den lymphoiden Zellen liegen noch einzelne zerstörte Leberzellen. Riesenzellen gibt es hier nicht. Mit der Bendaschen Methode, welche die Gram-positiven Mikroorganismen färbt, lässt sich hier zwischen den Zellen dieser Herde kein Mikroorganismus finden.

In keinem der in den bekannteren Zeitschriften veröffentlichten Akromegaliefälle ist, soviel ich weiß, ein ähnlicher Befund erhoben, der an das sog. Lymphom erinnert, welches Konjajeff<sup>9</sup>, Guizzetti<sup>10</sup> und ich\*) bei der Nephritis typhosa angetroffen haben, und welches Banti<sup>11</sup> auch in der Leber der an Colibazilleninfektion Gestorbenen bisweilen gefunden hat. Trotz des negativen bakteriologischen Befundes, der nur wenig Wert hat, darf man auch hier annehmen, daß es sich um infektiöse Lymphome handelt, weil ja die Akromegalie in Folge einer frischen Bronchopneumonie tödlich endete.

Untersuchungen am M. biceps humeri und am M. quadriceps femoris beiderseits haben mich nicht überzeugen können, daß die einzelnen Muskelfasern dicker geworden wären. Dagegen bestand in einigen Fasern eine Kernvermehrung, die Kerne lagen in kleinen Haufen unter dem Sarkolemm oder linienförmig, 7—8 hintereinander gereiht; sie zeigen keine Kernteilungsfiguren, aber einfache und mehrfache Einschnürungen sieht man häufig. Jeder Kern besitzt 4—5 große Kernkörperchen, die sich stark färben, sie liegen auf einem ganz fein gekörnten Kernplasma. Die kontraktile Substanz ist unverändert (Taf. VI, Fig. 2).

In bezug auf die quergestreiften Muskelfasern der Akromegaliker bestehen in der Literatur einige klinische und anatomische Beobachtungen, die darin übereinstimmen, daß das Muskelsystem mehr oder weniger stark an der allgemeinen, alle Gewebe und Organe betreffenden Dystrophie teilnimmt. Erb<sup>12</sup> und Verstraeten<sup>13</sup> erkennen funktionelle Störungen an, bald fehlt die Fähigkeit, eine bestimmte Kraft zu entwickeln, bald ist die Sensibilität für den elektrischen Strom verändert, daneben sieht man deutlich bei mikroskopischer Untersuchung die zu den obenerwähnten Störungen führenden Strukturveränderungen.

Schütte<sup>14</sup> weist in seiner die Akromegaliefälle zusammenstellenden Arbeit auf die verschiedenen histologischen Veränderungen hin: Atrophie, Oedem, trübe Schwellung, Vacuolen-

\*) Ricerche anatomiche e sperimentali sulla nefrite tifosa. Il Morgagni Settembre-Ottobre, 1906.

bildung, fettige Degeneration und Hyperplasie des Stroma werden gefunden.

Eine auffällige Kernvermehrung in den Muskelfasern erwähnt Arnold<sup>15</sup> (im Fall Hagner) und C. Martinotti<sup>16</sup>.

In meinem jetzigen Fall handelt es sich nicht nur um eine Vermehrung der an und unter dem Sarkolemm gelegenen, in Reihen stehenden, knopfartige Vorsprünge bildenden Kerne, sondern es handelt sich auch um eine Vermehrung und Vergrößerung der eigentlichen Muskelkerne, die man normalerweise nur an den Sehnenansätzen der Muskeln findet (Golgi<sup>17</sup>), die in normalen Muskeln aber nur in sehr geringer Zahl vorhanden sind.

Die Muskelstückchen, die ich untersuchte, gehörten dem Zentrum des Muskelbauchs des Biceps und Quadriceps an, ich konnte mich überzeugen, daß wirklich die Kerne vermehrt waren.

Ob die zentralen Kernhaufen durch centripetales Wandern der Sarkolemmkerne oder durch eine Art Verjüngung an Ort und Stelle entstanden sind, möchte ich nicht sicher entscheiden. Vielleicht gibt es beides, dafür spricht, daß manchmal die knopfartig vorspringenden Kernhaufen sich nach dem Innern der Fasern mit vielen Kernen fortsetzen, bald finden sich andererseits im Innern die Haufen, ohne daß die obenerwähnten Knöpfchen und Knötchen der Sarkolemmkerne an solchen Stellen zu finden sind.

Welche Bedeutung für die pathologische Physiologie hat nun diese Kernvermehrung? Ist das ein Phänomen einer regressiven Veränderung oder vielmehr einer Regeneration der Muskelzellen?

Man kennt seit langem Sarkolemmkernproliferationen bei regressiven Prozessen der quergestreiften Muskulatur. Arnold stellte sie in dem Falle Hagner fest, während die Fasern gleichzeitig Zeichen der Degeneration, undeutliche Querstreifung, trübe Schwellung und Fettmetamorphose erkennen ließen. Das sind nach Arnold die besonders die regressive Metamorphose bezeichnenden Erscheinungen, welche zu den erwähnten Veränderungen führen und als Ausdruck der Ernährungsstörung, die mit einem Aufhören der Muskelfunktion verbunden ist, angesehen werden muß.

Auf meinen Fall kann ich die Arnoldsche Erklärung nicht ganz anwenden: hier waren die Fasern vollkommen erhalten, ihre Oberfläche glatt, Löcher und Vacuolen fehlten ganz, die Querstreifung war überall erhalten, auch sprach das Vorhandensein einer gewissen Reizung des Perimysium internum neben der tatsächlichen Vermehrung und Vergrößerung der Kerne für ein Anfangsstadium einer Muskelhyperplasie.

Dieser mikroskopische Befund stimmt auch mit dem makroskopischen Aussehen der Muskeln überein, sie befanden sich im Zustande sehr guter Ernährung und dazu paßt auch der gute Ernährungszustand der ganzen Leiche, bei der man nicht von Verfall oder Marasmus (Tamburini) sprechen konnte, wie ihn die klassischen Akromegaliefälle gewöhnlich am Ende aufweisen.

Stücke der motorischen Rindenzone und des Rückenmarks in verschiedenen Höhen zeigten bei den verschiedenen angewandten Methoden (Weigert, Marchi, Benda) keine wesentlichen Veränderungen.

Abgesehen von einem gewissen Zustand der Glioze des Zentralkanals, welcher zu einer partiellen Obliteration des Lumens infolge der Ependymzellenwucherung und Bildung eines Neurogliafasernetzes geführt hat, muß ich als Resultat meiner Untersuchungen feststellen, daß sich das Rückenmark (30 Stunden p. m.) in einem sehr vorzüglichen Zustande gehalten hat, sowohl in bezug auf die Struktur der Stränge als auch der grauen Substanz.

Dieser neue negative Befund rechtfertigt die Zurückhaltung, die ich mir damals\*) bei Erklärung der Sklerose in den Hintersträngen und der allgemeinen Verdickung des Rückenmarks auferlegt habe, als ich den Fall des Akromegalens Pizioli beschrieb, gegenüber den Entwicklungsstörungen des übrigen Körpers.

In betreff der histologischen Untersuchung der bei der Sektion durch ihre Härte und Größe auffallenden sympathischen Nerven und Ganglien werde ich mich auf eine zusammenfassende Beschreibung beschränken, weil die Befunde vielleicht in der Stärke der Veränderungen etwas differieren, in bezug auf die Art der Veränderungen aber vollkommen gleich sind.

Alle die sympathischen Ganglien und Nerven zusammensetzenden Teile zeigen eine hochgradige Steigerung ihrer Entwicklung. Die einzelnen Nervenfasern, die wenig über normale Dimensionen aufweisen, vereinigen sich zu außerordentlich dicken und festen massigen Bündeln, die Ganglienzellen sind an Zahl in den Ganglien sowie in den anliegenden Nerven-

\*) Rivista sperimentale di freniatria, Vol. 30, fasc. 2—3.

abschnitten vermehrt, das Bindegewebe bildet dicke perineurale und periganglionäre Kapseln, von denen endoneurale Balken beträchtlichen Kalibers nach innen gehen. Nur die Blutgefäße sind wenig verändert, vielleicht besteht eine geringe Zunahme der Zahl und der Weite, wie aus Kontrollpräparaten gesehen werden kann.

Die Entwicklung des interstitiellen Bindegewebes stellt sich, je nach der Herkunft der untersuchten Präparate, verschieden dar, im Ganglion cöliacum z. B. und in den zwischen den Halsganglien gelegenen Nervenstämmen ist es viel reichlicher als in den oberen Cervikalganglien. Kleinzellige Infiltration sowie Blutungen konnten nirgends gefunden werden. Die Wandungen einiger größerer Gefäße befinden sich im Zustande der Sklerose, besonders die Media ist davon betroffen. Im Lumen der Gefäße liegt reichlich Blut.

Das Verhältnis der myelinhaltigen zu den myelinlosen Fasern ist überall das normale, die Fasern selbst zeigen, auch mit Ölimmersion untersucht, keine Formveränderungen. Dagegen sieht man in den Ganglienzellen mit starker Vergrößerung eine Zunahme der Lipochroms, sowie eine Neigung der chromatophilen Schollen, unter der Zellmembran sich in Reihen zu legen, einen als „Chromatosis peripherica“ bezeichneten Vorgang. Die Kerne dieser Zellen sind groß, bläschenförmig, mit Kernkörperchen versehen, und mit Chromatin in ganz feinen Körnchen.

In einzelnen, dem rechten Ganglion cervicale superius angehörenden Ganglienzellen konnte ich zwei Kerne finden. Beide Kerne lagen in der Mitte der Zellen, waren rund, klein, gleich groß und jeder mit einem Kernkörperchen versehen. Im Zelleib war keine Spur einer Einschnürung oder einer Einbuchtung zu entdecken, was man für ein Zeichen einer in Gang befindlichen Zellteilung hätte ansehen können. Wenn schon die zweikernigen sympathischen Ganglienzellen, wie man weiß, bei jugendlichen Individuen sehr selten angetroffen werden, so gehören sie bei Leuten im vorgerückten Alter zu den ganz ungewöhnlichen Befunden.

Eine schwere Veränderung im Bau des Grenzstrangs des Sympathicus gehört zu den alten Befunden der Akromegalie; auch Marie war von seiner ersten Beobachtung an der Ansicht, ob nicht die Sympathicusläsion die Ursache der Akromegalie wäre oder wenigstens eine beachtenswerte Rolle bei ihrer Ätiologie spielte (Archiv de médec. expér. et d'anat. patholog. 1891, pag. 552). Die älteren Beobachtungen von Henrot und von Fritzsche und Klebs über den Sympathicus von Leuten, die erst später als Akromegaliker erkannt worden waren, kommen darauf hinaus, diese seine Art der Untersuchung als richtig anzuerkennen, da andere positive Befunde bei Leuten, die sicher an Akromegalie gelitten hatten, fehlten.

Nur ausnahmsweise findet sich die die Akromegalie begleitende Sympathicusveränderung auch bei andern mit Ernährungsstörungen einhergehenden Leiden (Morbus Basedowii, Morbus Addisonii, Diabetes), das macht sie gewissermaßen für die Akromegalie charakteristisch, ich möchte noch die auffällige Vergrößerung der Nerven und Ganglien hinzufügen, sie scheint einem erhöhten Reiz zu entsprechen, dem bei Akromegalie einige vom mittleren Keimblatt entstehende Gewebe besonders ausgesetzt sind.

Es scheint mir ein gewisser Parallelismus zu bestehen zwischen der Hypertrophie des Sympathicus im vorliegenden Falle und der diffusen Rückenmarksverdickung in dem von mir früher beschriebenen Fall Piziol, bei beiden handelt es sich nämlich um abnorme Wachstumsäußerungen nervösen Gewebes.

In der Nebenniere treten die in der Marksustanz liegenden sympathischen Zentren besonders hervor. In Querschnitten, die ich in verschiedener Höhe durch die Nebenniere gelegt habe, fand ich 3—4 Ganglionzellenhaufen, jeden aus 15—20 Zellen bestehend, einige derselben sehr groß, bläschenförmig, vollkommen rund und mit ihrem Rande direkt an eine bindegewebige Kapsel anstoßend. Ihr Protoplasma ist reichlich und enthält ein feines Netzwerk, wie man es auch bei anderen Nebennierenzellen finden kann, so z. B. in den Epithelien der Arnoldschen Zona fascicularis. An Stelle des Kerns findet man in diesen Zellen eine Art fein gekörnten Hofes. Alles in allem kann man die Veränderung als Ausdruck einer vacuolären Degeneration auffassen mit gleichzeitiger vorgeschritterer Karyolysis, von der gewöhnlichen hyalinen Degeneration ist dieser Vorgang ganz verschieden. Der Prozeß schreitet stufenweise, Zelle für Zelle, vor.

In derselben Marksustanz trifft man kleinzelige Infiltrationen um die Gefäße herum, die dabei aber nicht erweitert sind. Die Rindensustanz zeigt in der tiefen Zone eine starke Pigmentierung.

Die Thymusreste sind ganz in lockeres Bindegewebe mit reichlichen Fettanhäufungen eingehüllt, davon durchsetzt und in kleine Lappen geteilt. Jedes Läppchen zeigt noch Spuren der Lymphdrüsenstruktur des Organs: es weist kleine Haufen lymphatischer Zellen auf, welche in ein feines bindegewebiges Netzwerk eingelassen sind, dazwischen liegt eine Anzahl Hassalscher Körperchen. Wegen der starken Verbreitung des fettreichen Bindegewebes haben diese Läppchen in ihrer Konsistenz keine Ähnlichkeit mit der Thymusdrüse des Foetus oder jugendlicher Individuen.

Die Schilddrüsengeschwulst lässt auch mikroskopisch das Bild des cystischen einfachen Kropfes erkennen: sie besteht ganz und gar aus einer

Menge von verschieden großen Cysten, die mit einem einfachen niedrigen Epithel ausgekleidet sind und Colloidmasse enthalten, daneben findet man nur wenig solide Zellstränge oder schlauchförmige mit engem Durchmesser, welche an junge Follikel beim physiologischen Wachstum der Drüse erinnern. An den Drüsenzellen kann man Haupt- und Colloidzellen nach der Einteilung Langendorffs nicht unterscheiden. Im Lumen der Blutgefäße finden sich zwischen den Blutkörperchen spärlich colloide Kugeln.

Von der Hyperplasie der Schilddrüse bei Akromegalie spricht auch Hansemann<sup>18</sup>, er hat sie in ungefähr 20 Fällen bei 97 aus der Literatur bis zum Jahre 1897 zusammengestellten Fällen nachweisen können. Obwohl auch in anderen Publikationen vor und nach dieser Arbeit häufig von Schilddrüsenvergrößerung bei Akromegalie die Rede ist, so scheinen doch Schwelungen bis zur 4- und 5fachen Größe der normalen Drüse ziemlich selten zu sein. Comini<sup>19</sup> und Ferrand<sup>20</sup>, welche die größten Schilddrüsen gefunden haben, geben Gewichte bis zu 100 g an, unter den von mir gefundenen sind die größten die im Fall Lannois und Roy<sup>21</sup> 250 g und die von Mendel<sup>22</sup> erwähnte, die einen zweifaustgroßen Kropf bildete. Dieser Fall erreicht beinahe meinen jetzigen, aber insofern bleibt er hinter ihm zurück, als mein Fall vielleicht der einzige ist, bei welchem aus der Größe des Kropfes lebensgefährliche Kompressionserscheinungen hervorgingen, dabei zeigte sich bemerkenswerterweise, daß die Vergrößerung an den Gliedern und am Gesicht, die nach der Anamnese gleichzeitig oder doch nicht viel später als die Anschwellung der Schilddrüse auftrat, allmählich mit dem Wachstum der letzteren zunahm.

Diese enorme Kropfbildung neben Fällen leichterer Schilddrüsenschwellung bei Akromegalie läßt von vornherein Zweifel entstehen, ob die Kropfentwicklung bei der Akromegalie eine Rolle spielt. Beobachtungen von Gley<sup>23</sup>, Hoffmeister<sup>24</sup> und Eiselsberg<sup>25</sup> über verlangsame Skelettentwicklung nach Thyreoidektomie bei jungen Tieren, schienen den Verdacht zu stützen, daß Vergrößerungen der Schilddrüse den gegenteiligen Erfolg haben würden, also eine Steigerung des Skelettwachstums zur Folge hätten.

Eine ganze Reihe von Fällen ermutigt aber nicht in dieser Hinsicht, viele Kropfkranken sind körperlich zurückgeblieben,

einige direkt Zwerge, anderseits gibt es Fälle von Akromegalie und Riesenwuchs mit normaler (Perwuschin und Jaworski<sup>26</sup>, Israel<sup>27</sup>) oder direkt atrophischer (Bonardi<sup>28</sup>) Schilddrüse.

Wegen dieser Verschiedenheit kann man der Schilddrüse also keine maßgebende Bedeutung für die Entstehung der Akromegalie beimessen, ich bin vielmehr der Ansicht, daß es sich bei Vergrößerung der Drüse, wie im vorliegenden Fall, nur um ein Symptom der Krankheit handelt, um weiter nichts.

#### Tumor der Sella turcica.

Die mikroskopische Untersuchung hat gezeigt, daß die Annahme zu Recht bestand, der kleine graue hinter und unter der Geschwulst wie ein Anhängsel derselben gefundene Knoten wäre der nervöse Teil der Hyperphysis. Man kann, wenn man die Geschwulst mit der normalen Hypophysis vergleicht, dieselbe in einen vorderen größeren, dem drüsigen Teil entsprechenden Abschnitt teilen, und in einen hinteren, dem nervösen analogen, beide sind von derselben derben Bindegewebskapsel umgeben. Das normale Verhältnis beider Teile ist hier zu ungünsten des nervösen Teils verschoben.

Wie bei der normalen Drüse wird die Grenze zwischen beiden Abschnitten durch eine Reihe Colloidzysten und Blutgefäße ungleichen Kalibers gebildet, zwischen denen hier und da Epithelzellenester oder kleine Schläuche von sehr geringer Ausdehnung liegen (Markschicht nach Peremeschko); das Protoplasma dieser Zellen ist sehr blaß, mit fuchsinophilen Granulationen versehen, es färbt sich nach der Methode von Benda sehr hellrosa. Daneben liegen hier an einigen Stellen Epithelnester und mit Epithel ausgekleidete Spalten, bei denen das Epithel chromophilen Charakter zeigt. Einige dieser Spalten, die an die beim Embryo und Neugeborenen normal vorhandenen Hypophysissäsuren erinnern, enthalten jedoch nur ganz blasse Epithelzellen.

Hinter dieser Grenzschicht erscheint der nervöse Teil mit seiner charakteristischen Struktur: ein sehr lockeres feines Glianetz, nur an wenigen Stellen liegen die Fasern zu feinen Bündeln angeordnet, sie enthalten wenig spindelförmige Kerne und feine spärliche Kapillaren.

Die runden homogenen kernlosen Protoplasmaklumpen, die von vielen Autoren für Reste zugrunde gegangener Nervenzellen gehalten werden, finden sich hier in geringer Zahl, Haufen körnigen Pigments daneben.

Alles übrige wird von dem enorm vergrößerten Drüsenteil der Hypophysis gebildet, wenn man von der erwähnten Marksschicht absieht. Als Fortsetzung derselben findet sich dicht unter der Kapsel ein feines Gerüst mit dünnem Epithelbelag. Bei schwacher Vergrößerung sieht man, daß dasselbe aus feinen untereinander anastomosierenden Fasern gebildet wird derart, daß die Fasern vorzugsweise ovale, in der Längsrichtung der Kapsel liegende Felder begrenzen, da wo sie sich kreuzen, finden sich zarte Kapillaren. Im Innern der Felder liegen die Epithelzellen der Hypophysis, die man an ihrer rundlichen Form, ihrem einfachen oft exzentrisch gelegenen Kern, ihrem die mittlere Größe der Leukocyten ein wenig übertreffenden Umfange und besonders an ihrem die spezifischen mikrochemischen Reaktionen gebenden Protoplasma erkennen kann. Es finden sich da blasse Zellen ohne Kerne vom Typus der Hauptzellen (nach Stieda), Zellen, ein wenig größer, mit fein gekörntem Protoplasma, mit Alizarin rot gefärbt (Amphophilien nach Benda) und endlich Zellen, die eine starke Affinität zum Toluidinblau und Eosin haben, wegen ihres Reichtums an feinen Granulationen (wahre Chromophilen).

Die Zellen letzter Art finden sich in geringer Zahl der Marksschicht vorgelagert, wo sie zwei oder drei größere Haufen bilden. In der unter der Kapsel gelegenen Zone stellen in bezug auf die Gesamtzahl der Epithelzellen die Chromophilen den kleineren Teil dar. Die Anordnung aller dieser Zellen im Lumen der Felder ist eine sehr wechselnde: meistenteils liegen sie ohne jede bestimmte Anordnung da. Zwischen ihnen trifft man hie und da kleine Colloidklumpen.

Direkt unter dieser Rindenschicht, welche durch die Gestalt ihrer Alveolen den Eindruck macht, als wenn sie einem Druck gegen die Wand der Sella turcica ausgesetzt gewesen wäre, liegt eine dünne Zone von ausgesprochen drüsigem Habitus.

Die erwähnten Alveolen machen sehr zarten Kapillären Platz, zwischen diesen liegen die Epithelzellen manschetten-

artig in Haufen um die Gefäße angeordnet, jedes Gefäß mit der Zellhülle stellt eine Bildung für sich dar, die von der nächsten durch einen mehr oder weniger großen Zwischenraum getrennt ist (Taf. VI, Fig. 1).

Eine solche Zerteilung in Inseln muß man, wenigstens zum Teil, für künstlich halten, sie ist von der schrumpfenden Wirkung der Reagentien abhängig, die sich namentlich an den Stellen entfaltet, wo weiche Geschwulstmassen an weniger nachgiebige Gefäße angrenzen. Man findet infolgedessen auch keine Begrenzungen an den zwischen den einzelnen Inseln entstandenen Lücken.

Nach Form und Größe der Gefäße sind die Inseln sehr verschieden, das Gefäß bildet die Achse, um welche verschieden reichlich die Zellen herum liegen, auch spielt die Richtung des Schnittes dabei eine gewisse Rolle. Wenn das zentrale Blutgefäß der Länge nach getroffen ist, so sieht man längliche schmale Bildungen, bald einfach in ihrem ganzen Verlauf, bald mit seitlichen Verzweigungen, in deren Zentrum man wieder ein kleines Gefäß und am Rande desselben die zellige Umkleidung findet, fast papillomatösen Charakter haben diese Bildungen, ist dagegen das Gefäß ganz getroffen, dann sieht man kleine rundliche Inseln mit ganz kleinen Kapillaren im Zentrum, um diese herum zwei, drei und mehr konzentrisch angeordnete Zellschichten. Ihrem Charakter nach entsprechen diese Zellen den von Stieda für die „Hauptzellen“ der Hypophysis gestellten Anforderungen: es sind vorzugsweise rundliche Zellen, im Mittel 10—12  $\mu$  groß, mit einem einfachen, peripherisch gelegenen Kern und einem nach Benda hellrot zu färbenden vollständig granulationslosen Protoplasma. Im ganzen nehmen diese vielzelligen Herde nur eine sehr schwache Färbung an, obwohl Zeichen der Degeneration, wie Vacuolen usw. sich nicht zur Erklärung der mangelhaften Färbung auffinden lassen.

Im zentralen Abschnitt sieht schließlich die Geschwulst etwas anders aus: das Gerüst der Geschwulst bleibt größtentheils aus feinen Kapillaren bestehen, aber die mantelförmige Umkleidung der Gefäße und die Einteilung in einzelne Herde ist hier nicht so ausgesprochen, wie in der oben beschriebenen

Zone. Die Epithelzellen haben dieselbe Gestalt (Hauptzellen), sehen aber etwas verändert aus, man sieht unter denselben große Elemente von 22—25  $\mu$  (bei frischem Zupfpräparat konnte man sogar 35  $\mu$  messen), von runder, seltener polygonaler Form infolge des Drucks von Nachbarzellen, mit reichlichem Protoplasma und verschieden vielen, bis 6 und 7, Kernen. Einige haben auch nur einen sehr großen Kern, welcher bläschenförmig und mit zwei Kernkörperchen versehen ist, solche Zellen erinnern etwas an die bei der myelogenen Leukämie im Blute kreisenden großen uninucleären Leukocyten. In den vielkernigen Zellen liegen die Kerne entweder kreisförmig an der Peripherie angeordnet oder zu einem Haufen in der Mitte, dann ähnelt die Bildung einem großen mit Sprossen versehenen Kern. Nach Benda färbt sich das Protoplasma dieser Riesenzellen etwas dunkler als das der kleinen uninucleären Zellen, von richtigen Granulationen kann aber noch nicht gesprochen werden. Man sieht dagegen oft in ihrem Innern rundliche helle Räume, die man für die Stellen der durch die Reagentien ausgezogenen Fettropfen ansehen kann. Diese letztere Schicht der Geschwulst nimmt  $\frac{4}{5}$  der ganzen Neubildung ein. Nirgends sind Karyokinesen zu finden. Man muß die oben erwähnten vielkernigen Riesenzellenbildungen wegen ihrer endogenen Kernteilung zu den Neubildungen, die zur Zellenvermehrung führen, zurechnen.

Im zentralen Abschnitt der Geschwulst bestehen nur sehr wenig kleine Colloidklumpen, man findet sie nur bei sehr sorgfältigem Untersuchen mit starker Vergrößerung. Interessant ist der Befund kleiner Colloidtropfen auch im Lumen der Kapillaren.

#### Zusammenfassung:

Es handelt sich um eine Geschwulst der Sella turcica, sie ist von einer dünnen Kapsel umgeben, und enthält zwei innerhalb derselben liegende Abteilungen, die kleinere entspricht in ihrem Bau dem nervösen Abschnitt der Hypophysis, die größere dem drüsigen Abschnitt derselben. Die Neubildung bestand aber ausschließlich aus gewucherten Zellen dieses zweiten Abschnittes. Ihr Parenchym konnte man wieder in drei konzentrisch angeordnete Unterabschnitte zerlegen, von

denen einer allmählich ohne scharfe Grenze in den anderen überging: 1. eine subcapsuläre Zone vom Bau des vorderen Lappens der Hypophysis, 2. eine intermediäre Zone von adenomatösem Bau mit reichlichen Zellneubildungen, die ein zentrales Blutgefäß mantelförmig umgaben, 3. eine innere oder zentrale Zone, die den größten Teil des ganzen Tumors bildete, sie hatte keine regelmäßige bestimmte Anordnung ihrer reichlich vorhandenen tippig gewucherten Elemente, die das Stützgewebe bedeutend an Ausdehnung übertrafen.

Die chromophilen Zellen von der Art der funktionierenden waren sehr spärlich und nur in der subcapsulären Schicht zu finden. Die Modifikation der Bendaschen Methode, die ich seit einiger Zeit zur Untersuchung der Hypophysis anwende, gelang deutlich nur an wenigen an der Peripherie des Tumors gelegenen Zellen, sowie an zwei oder drei kleinen Nestern vor der Neubildung, welche den charakteristischen Bau der Markschicht aufwiesen.

Die Neubildung besaß größtenteils die Charaktere der sogenannten Struma hypophysaria adenomatosa, aber der Befund an neugebildeten Zellen in ihrem Zentrum, die das Stroma vollständig in den Hintergrund drängten, und nicht zum wenigsten die beachtenswerte Menge von Riesenzellen ließ an eine baldige Umwandlung in ein Adenokarzinom denken.

Darf man nun wegen des fast vollständigen Fehlens chromophiler Zellen im Tumor überhaupt nicht mehr an eine gesteigerte Funktion der Hypophysis in diesem Falle glauben? Ich möchte mich nicht zu der Ansicht Bleibtreus<sup>29</sup> bekennen, welcher ohne Reserve und meiner Meinung nach paradox von einer Hypophysisstruma mit Verminderung der inneren Sekretion der Drüse spricht.

Die große Armut an chromophilen Zellen zeigt meiner Ansicht nach nur an, daß im besonderen Falle keine Steigerung der Funktion besteht, sie kann aber nicht in hinreichend überzeugender Weise die Möglichkeit eines gewissen Grades von gesteigerter Funktion ausschließen wegen der von mir eingangs erörterten Gründe, es besteht immerhin die Möglichkeit, daß die anatomischen Grundlagen gewisser Zelltätigkeitsphasen

mit den uns gegenwärtig zur Verfügung stehenden technischen Hilfsmitteln nicht wahrgenommen werden können.

Der Befund des Tumors im Falle Bassanello wird darum nicht weniger interessant, wenn man erwägt, daß er zu der Kategorie blaßzelliger adenomatöser Strumen gerechnet werden kann (Carbone<sup>30</sup>, Cesaris Demel<sup>31</sup>, Parodi<sup>32</sup>), welche bei nicht-akromegalischen Individuen gefunden worden sind.

Dagegen glauben andere Autoren (Tamburini, Benda), daß die Akromegalie jedesmal, wenigstens in ihrem Höhepunkt (Tamburini) mit einer Struma der Hypophysis verbunden ist, die ausschließlich oder wenigstens sehr reichlich stark funktionierende Zellen (chromophile) enthält.

Sicher hängt von dem vorliegenden Fall die prinzipielle Lösung der Frage vom Hyperpituitarismus ab, es ist gezeigt, wie Hypophysistumoren von fast gleichem Bau bald bei akromegalischen, bald bei nicht-akromegalischen Personen vorhanden sein können. Unter solchen Umständen darf man nicht in einen Hypophysistumor das genetische Zentrum der Akromegalie verlegen wollen.

Ein ebenso schwerer Schlag würde gegen die Theorie des Hyperpituitarismus die Entdeckung eines Falles sein von Hypophysisstruma mit vielen Chromophilen ohne Akromegalie.

Ich sehe mich daher plötzlich vor die Frage gestellt: gibt es bis heute in der medizinischen Literatur einen derartigen Fall? Bevor ich meine Resultate in diesem Sinne auslege, bevor ich ähnliche die Histiogenese der Hypophysistumoren betreffende Fragen berühre, und ehe ich einige Auffälligkeiten erkläre, welche im Falle Bassanello nicht sofort mit der Diagnose Struma adenomatosa in Einklang zu stehen schienen, will ich zur Besprechung des zweiten Falles übergehen.

## II.

### Cystische Umwandlung eines Hypophysistumors bei Akromegalie.

Es betraf dieser Fall (s. Fig. A, Taf. V) eine 57jährige Frau, Ponchia auf der inneren Abteilung des Bürgerspitals zu Padua, ich konnte sie einige Zeit während ihres Leidens beobachten, am 2. Mai 1906 machte ich dann im Pathologischen Institut die Sektion.

Die Krankengeschichte ist wegen einiger Zwischenfälle interessant, welche, wenn auch unter einer gewissen Reserve, noch während des Lebens die Neubildung der Hypophysis in Beziehung bringen konnten mit den bleibenden akromegalischen Veränderungen. Eine lebhafte Debatte entspann sich zwischen denen, welche die Kranke von Anfang an beobachteten und mit untrüglicher Sicherheit die Reihenfolge der verschiedenen Deformitäten auf Grund der intercurrenten Ereignisse feststellen konnten.

Die Frau, welche erblich nicht belastet ist, hat sechs ganz gesunde Geschwister. Mit 27 Jahren trat plötzlich die Menopause ein, nachdem 12 Jahre lang die Menses stets regelmäßig sich eingestellt hatten. Damit begann eine lange Periode von Krankheiten, sie erinnert sich, daß seitdem ihr Gesicht sich allmählich vergrößert hätte und durch Größenzunahme und starkes Hervortreten der Nase und Unterlippe einen ganz fremden Ausdruck bekommen hätte. Im Alter von 34 Jahren, also 7 Jahre nach dem Auftreten der ersten Symptome, stellten sich Kopfschmerzen ein ohne festen Sitz, später Ohrenansen, leichte Trübung beim Sehen, Herzklagen und ein Gefühl allgemeiner Schwäche. Als sie im Dezember 1904, 56jährig, zum erstenmal ins Hospital kam, fielen die Linien in ihrem Gesicht, die Vergrößerung der Hände und Füße, worauf sie kein Gewicht zu legen schien, den Ärzten so sehr auf, daß die Diagnose Akromegalie sofort gestellt wurde.

Besonders interessant ist, daß die Menstruation vom 46. bis 48. Jahre wieder auftrat, dann für immer fortblieb, in diesen zwei Jahren war der Verlauf ein ziemlich regelmäßiger; indessen ging die Deformität des Gesichts und der Glieder ruhig langsam weiter, ebenso blieb der Kopfschmerz viele Jahre hindurch bestehen.

Von Dezember 1904 bis Mai 1906 brachte sie in drei Abschnitten, die durch längere Zwischenräume getrennt waren, im Hospital zu, sie zeigte, abgesehen von den äußeren Körpervoränderungen der Akromegalie, die Symptome der insuffizienten Herztätigkeit bei Degeneration des Myokards: Arythmie, Asystolie, Dyspnoe, Oedeme und zuletzt Albuminurie, leichte Hämaturie. Nylanders Reagens ließ im Urin auch Spuren von Zucker erkennen.

Am 1. Mai 1906 trat bei allgemeiner Wassersucht der Tod ein, die Sektion wurde 29 Stunden darauf ausgeführt und ergab folgenden Befund:

Gut erhaltener Leichnam von geringer Körpergröße (140 cm) mit starkem Ödem der unteren Extremitäten und äußeren Genitalien, geringerem der oberen Extremitäten und des Gesichts. Haut der Genitalien und am Anus stark gerötet. Innenfläche der großen Labien bläulich. Die Bauchdecken sind schlaff, vorn unten sieht man in der Haut zahlreiche alte Striae. Palpation an dieser Stelle zeigt Fluktuation. Infolge einer linksseitigen Kyphoskoliose des Halsbrustteils der Wirbelsäule ist die Körpergröße verringert, es folgt daraus eine Verschiebung des Sternums nach rechts und ein winkliges Hervortreten desselben und der Rippenansätze.

In die Augen springend sind vor allem die Veränderungen der Hände, der Füße, des Kopfes; hier ist das Verhältnis zwischen Gesicht und Schädel fast umgekehrt, der Schädel ist klein, in jeder Richtung, das Gesicht groß, vorspringend, riesenhaft, wahrhaft monströs. Nase sehr lang, etwas nach links stehend, fleischig, mit Flügeln und Spitze, die in keinem proportionalen Verhältnis zur Nasenwurzel stehen. Die Nasolabialfalten sind tief, wie bei einem zum Lachen verzogenen Ausdruck; Mund halb offen, Lippen dick, vorspringend, lassen im Munde eine besonders breite dicke Zunge erkennen (siehe weiter unten), die Unterlippe hängt herab. Kinn hervorstehend, dick, infolge des prognathen Unterkiefers. Ohrläppchen breit, dick, untere Augenlider oedematös geschwollen. Kein Exophthalmus.

Hände und Füße zeigen eine solche Verdickung der Haut, wie man sie bei Akromegalie zu sehen gewohnt ist. Finger dick, kurz, wurstförmig, ohne trommelschlägel- oder klauenförmige Endphalangen, wie man sie bei der sogen. Arthropathia hypertrophica pneumica (Marie) antrifft, einer oft mit Akromegalie zusammengeworfenen Krankheit; Handteller und Fußsohlen groß und breit, Hand- und Fuhrücken dick, oedematös, das Oedem erstreckt sich bis zu den Hand- und Knochengelenken.

Infolge der Rückgratsverkrümmung erscheinen die Glieder auffallend lang im Vergleich zur Körpergröße.

Hand- und Fußmessungen auf der rechten Seite ergeben folgende Zahlen:

Länge der Hand 170 mm, größte Breite zwischen Daumenballen und Hypothear 120 mm, Umfang an den Metacarpalköpfen 230 mm, Umfang des Mittelfingers an der Wurzel 85 mm.

Länge des Fußes 240 mm, Breite in der Höhe der Metacarpo-phalangeal-Gelenke 120 mm, Umfang in der Mitte des Fußes 280 mm, größter Umfang der großen Zehe 115 mm.

Schädel klein, Umfang 515 mm mit den Haaren und 490 ohne Weichteile. Typus dolichocephal. Stirnbein abgeplattet und nach hinten fliehend, Schädeldach dünn, leicht, mit tiefen Meningealfurchen und deutlichen Impressiones digitatae, besonders innen am Stirnbein. Zahlreiche atrophische dünne Stellen finden sich neben der Pfeilnaht infolge reich entwickelter Pachchionischer Granulationen.

Dura mater und Konvexität des Gehirns ohne Besonderheiten. Bei der Herausnahme des Gehirns sieht man schwere Veränderungen in der Gegend der Sella turcica; sie ist so weit, daß sie eine große Nuß bequem aufnehmen kann. Lamina quadrilatera des Keilbeins verdünnt und an der Basis durch Knochenusur in Stücke zerteilt. Das Dach der Grube ist erniedrigt und bekleidet mit einer gelatinösen, transparenten Substanz, welche großenteils von dem dort liegenden Tuber cinereum gebildet wird. Der Inhalt der Gewebe ist in eine große Cyste mit serösem fadenziehenden, ziemlich klaren Inhalt umgewandelt. Die Wände der Sella sind unregelmäßig höckerig, hier und da durch Vertiefungen, die sich z. T. in

kurze Kanäle fortsetzen, ausgehöhlt, zum größten Teil mit graurötlichem Gewebe bedeckt, das, nicht gleich dick an allen Stellen, auch in die kleinen Kanäle hineingeht, welche sich vom Grunde der Grube zu den Keilbeinzelnen hin erstrecken. Dieses erweichte Gewebe, das an einigen Stellen fast breiartig ist, erinnert in seiner Farbe an den Vorderlappen der Hypophysis; es verdichtet sich an zwei oder drei Stellen zu kleinen fleischartigen Knoten, die höchstens die Größe einer halben Erbse erreichen und eine schwammige Oberfläche haben. Die Carotis interna ist neben der Sella turcica jederseits unten und außen komprimiert. Wenn man von einer leichten Erweiterung des dritten und der Seitenventrikel absieht, und von einigen gelben Flecken an den Gefäßen des Circulus Willisii, so bleibt keine andere erwähnenswerte Gehirnveränderung übrig.

Zunge, sehr dick und breit, wiegt 90 g, auch der weiche Gaumen und die Gaumebögen sind sehr groß, weich, Larynx und Trachea mit fast vollständig verkalkten Knorpeln. Schilddrüse wiegt 105 g, ist strumös, enthält viele, z. T. mit Colloid, z. T. mit einer fadenziehenden, schwärzlichen Substanz gefüllte Cysten, letztere erweisen sich als Colloidcysten mit Blut gemischt, das vor einiger Zeit extravasiert ist. Man findet auf dem Durchschnitt in der Schilddrüse zwei bis drei Herde mit Kalkablagerung, die mit nodulären Inseln einfach hyperplastischen Gewebes durchsetzt sind.

In der Bauchhöhle geringe Menge seröser Flüssigkeit.

Herz: cor bovinum, etwas nach links verlagert, in Diastole, wiegt 590 g. Exzentrische Hypertrophie der Ventrikel, Klappen und dazu gehörige Einrichtungen intakt.

Lungen: vollständig mit der Brustwand und mit dem Zwerchfell verwachsen, emphysematös und oedematös.

Milz und Leber: cyanotisch induriert. Nieren groß, derb, mit speckig-glänzender Rindensubstanz, ungleiche Oberfläche infolge vieler trichterförmiger Vertiefungen, die von bräunlicher Farbe aus alten hämorragischen Infarcten entstanden sind. Marksubstanz stark cyanotisch. Fibröse Kapsel an einzelnen Stellen der Rinde fest anhaftend.

In der linken Nebenniere finden sich in der Rinde zwei knotige schwefelgelbe hyperplastische Herde, rechts nichts, beide Nebennieren haben normale Größe.

Harnblase und innere Geschlechtsorgane normal, desgl. die Speiseröhre. Aorta mit wenigen gelben Intimasflecken am Arcus. Rückenmark ohne Veränderungen, ebenso die Hirn- und Spinalnerven, desgl. die Nerven und Ganglien des Sympathicus. Muskeln des Stammes und der Glieder schlaff, oedematös, von rotbrauner Farbe.

Gelenke ohne entzündliche Veränderungen, Synovia reichlich, klar, Synovialzotten nirgends verdickt oder hyperämisch. An einigen Gelenkköpfen finden sich leichte hakenförmige Usuren des Knorpels.

Diagnose: Akromegalie. Cystische Degeneration eines großen Hypophysistumors mit starker Erweiterung der Sella

turcica und Usur ihrer Wände. Mäßige Schilddrüsenhyperplasie mit Verkalkung. Herzmuskelhypertrophie. Chronische Nephritis. Anasarka.

Auch bei diesem zweiten Fall untersuchte ich hauptsächlich die Organe, die nach Ansicht der Autoren in irgendwelcher Beziehung zur Akromegalie stehen: die Reste der Neubildung aus der Sella turcica, die sympathischen Ganglien und Nerven sowie das Rückenmark. Die Resultate waren von denen des ersten Falles ganz abweichend. Während dort das Rückenmark intakt war, bestand hier eine Sklerose mäßigen Grades an den Hintersträngen, verbunden mit variköser Atrophie und fettiger Degeneration vieler Achsencylinder und der übrig gebliebenen Myelinscheiden, eine leichte Sklerose betraf auch die äußere Randzone Lissauers, ungefähr in der Halsanschwellung, in Gemeinschaft mit kleinen hämorrhagischen Infarcten neben den Blutgefäßen der Hinterhörner und grauen Kommissur. Dagegen fand ich hier in den sympathischen Hals- und retroperitoneal gelegenen Ganglien sowie in dem retrocarotischen Nervengeflecht keinerlei Veränderungen.

Ich verzichte auf die ausführliche Aufzählung aller Organe (Muskeln, Herz, Nieren, Milz, Leber, Schilddrüse, mehrere Cerebrospinal-Nerven) und gehe gleich zur Beschreibung des Befundes der Tumorreste über, welche das meiste Interesse für uns hat.

Drei bis vier Stücke wurden nach Benda in Formol-Chromsäure fixiert, und um die Chromophilen nachweisen zu können nach der von mir angegebenen Modifikation gefärbt. In vielen Punkten erinnerte die Struktur dieses zweiten Tumors an die des vorigen Falles, handelte es sich aber um entsprechende Randpartien der Geschwulst, so konnte man hier nicht, wie im vorigen Falle, die Entwicklung des Tumors, vom Zentrum aus gegen die Peripherie vorschreitend, schrittweise verfolgen, weil das Zentrum, vielleicht ganz atypisch, vollständig zerstört war.

In einem der Stücke fand sich ein Rest einer derben Bindegewebsskapsel außen gegen die Wandung der Sella turcica angrenzend, es handelte sich um eine dichte Lage fibrillären Gewebes mit wenigen spindeligen Kernen. Es war aber keine

eigentliche nach außen abschließende Kapsel, weil sich auch nach außen von den fibrillären Zügen noch Geschwulstmassen fanden.

Das Geschwulstgewebe bestand, auch in den Stücken, wo man keine Kapsel sah, aus einem feinen Flechtwerk anastomosierender Fasern, welches rundliche elliptische oder polygonale Lücken von verschiedener Größe umfaßte. In der Nähe der Kapsel standen die Löcher mit ihrer Längsachse dieser meist parallel, so daß man an einen Druck der Geschwulst gegen die Wand der Sella turcica während des Wachstums denken kann. Das gleiche konnte im vorigen Falle bestätigt werden, die Ursache dafür liegt vielleicht in folgenden zwei Momenten:

I. In der zentrifugalen Entwicklung der Neubildung, deren Zellen auf die Randzone, die immer mehr nach außen rückt, einen je nach der Intensität ihrer Vermehrung stärkeren oder geringeren Druck ausüben. Die innen gelegenen Teile des Tumors im Falle Bassanello waren sehr weich wegen der vielen Zellen und zeigten bei mikroskopischer Untersuchung deutliche Zeichen bedeutender Wucherung, was man im zweiten Falle wegen der cystischen Erweichung im Zentrum der Geschwulst nicht sehen konnte.

II. In dem mehr oder weniger starken Druck, den der Liquor cerebrospinalis, besonders deutlich im zweiten Falle, auf die Reste der Geschwulst ausübte, er füllte das Lumen des Infundibulum und Tuber cinereum und die durch das Zugrundegehen der Geschwulst gebildete Höhle in der Sella turcica.

Die Löcher der mehr nach innen gelegenen Abschnitte der Geschwulst hatten dagegen keine bestimmte Lagerung. Die oberflächlichen Bindegewebsknötchen enthielten sehr feine Gefäße, die etwas erweitert und mit Blut gefüllt waren.

Die Zellen in den Alveolen waren von epithelialem Charakter, meist rundlich, 10—25  $\mu$  groß, mit 1—4 Kernen versehen, die größten glichen den Riesenzellen des vorigen Falles, ohne aber ihre volle Größe oder ihren Kernreichtum ganz zu erreichen; die mittleren und kleinen zeigten die gewöhnlichen Eigenschaften der Hypophysiszellen.

Die Zellen waren regellos gelagert, nur selten fanden sich einige längere, cylindrisch zugespitzte auf der gleichsam eine

Basalmembran darstellenden Alveolarwand aufsitzend, nach Art eines Cylinderepithels dicht nebeneinander stehend; nur an zwei oder drei Stellen des Präparates konnte man diese Anordnung feststellen.

Die Zellen verlieren oft im Zentrum der Alveolen ihre Individualität, sie verklumpen derart miteinander, daß sie, indem die Grenzen verschwinden, einen Protoplasmahaufen mit vielen Kernen bilden.

Die genauere Untersuchung der Zellen ergab folgendes:

In einigen Alveolen haben die kleinen runden einkernigen blassen als Hauptzellen bekannten Elemente die Oberhand, in anderen gibt es blasses Zellen, granulierte Zellen von wechselnder Größe und ziemlich große amphophile Zellen (Benda) untereinander gemischt, endlich finden sich einige Alveolen, die nur mit Chromophilen gefüllt sind. Letztere herrschen an vielen Stellen vor und lassen nach der von mir angegebenen Färbung Herde von leuchtend roter Farbe erkennen. Die großen multinucleären Zellen sind meist durch reichliche fuchsinophile Granulationen ausgezeichnet.

Das Protoplasma der Zellen zeigt im zweiten Fall viele Vakuolen, auch in den chromophilen Zellen. Vielleicht sind nicht alle Vacuolen als Ausdruck einer Fettextraktion durch die histologischen Reagentien aufzufassen (Sekretionsvacuolen?), wenn auch die Verfettung der Zellen des vorderen Lappens bei alten Leuten physiologisch immer vorkommt.

Colloidklumpen liegen an einzelnen Stellen von Zellen umgeben im Zentrum der Alveolen, ähnlich reagierende Substanzen finden sich in einigen Blutgefäßen, auch homogen, stark das Licht brechend. Sie liegen mit Vorliebe in den Blutgefäßen, deren Zentrum rote Blutkörperchen enthält, an der Wand derselben.

Nicht an allen Orten ist die alveolare Struktur des Gewebes deutlich zu erkennen, es gibt Gesichtsfelder, in denen man nicht Stützgewebe und kurze Bindegewebssbündel und gerüstlose kleine Zellhaufen voneinander abgrenzen kann. Es erinnern solche Stellen an den Tumor Bassanello, wo derartige amorphe oder feinkörnige Protoplasmamassen zwischen den Zellen sich reichlich finden ließen. Man findet auch größere

Colloidmassen, frei zwischen den Zellen oder in unregelmäßig begrenzten cystischen Hohlräumen, umgeben von den oben beschriebenen Zellen.

Auch bei diesem Falle gehört ein Teil der Geschwulst dem nervösen Lappen an. Die Grenze gegen den drüsigen Teil bildete eine feine Leiste, die man mit der Markschicht normaler Hypophysen vergleichen kann. Man fand hier kleine volle Zellstränge in rhombischen länglichen Räumen neben mehr oder weniger großen Colloidcysten, wie man sie an dieser Stelle häufig bei älteren Leuten antrifft. Von einem gewöhnlichen nervösen Lappen entfernte sich der hier vorliegende nur durch den Reichtum an Kernen, welche oval oder spindelig längs der Fibrillen des Grundgewebes lagen, man konnte das als leichte Hyperplasie auffassen, und durch deutlicheres und reicheres Hervortreten einiger Pigmenthaufen, welche sich in senilen Hypophysen ziemlich breit im nervösen Anteil verteilt finden.

Wenn man bedenkt, daß der Tumor zu einer Zeit einen bemerkenswerten Umfang gehabt haben muß, wie man aus der Erweiterung der Sella turcica und der schweren Druckatrophie ihrer Wände annehmen kann — die Grube kommunizierte durch unregelmäßige Kanäle und Einsenkungen mit den Keilbeinzellen —, und wenn man dem Bestreben der Zellen, die Grenzen der äußeren Kapsel zu überschreiten, Rechnung trägt, dann muß man die Geschwulst zur Reihe der bösartigen Neubildungen zählen.

Da man mikroskopisch an vielen Stellen Reste des Tumors fand vom Bau fast normalen Hypophysisparenchyms, vom histologischen Adenomcharakter, so scheint mir, daß man mit der Bezeichnung „Adenoma destruens“ gut makro- und mikroskopische Befunde vereinen kann. An keiner Stelle konnte ich einen echten Kanzer aus der Anordnung des Gewebes erkennen, wenn auch der Charakter der Geschwulst sich in pathologisch-physiologischer Beziehung nicht weit von dem der gewöhnlichen karcinomatösen Neubildung entfernte.

Der Zufall wollte, daß es mir hier ebenso wie im vorigen Falle gelang, den nervösen Anteil der Hypophysis zu entdecken, gewöhnlich ist das Auffinden dieses Teils, besonders bei größeren

Geschwulstbildungen sehr unsicher, wenn man nicht mehr die normale Zweiteilung der Hypophysis erkennen kann. Vielleicht hängt die Schwierigkeit in der Auffindung des infundibulären Lappens bei Hypophysistumoren, welche vom vorderen Lappen ausgehen, außer von technischen Gründen auch noch von der Tatsache ab, daß die jederseits der Fissura hypophysaria gelegenen Drüsenzellen, also die an der Grenze des nervösen Lappens liegenden, die Matrix der künftigen Neubildung werden können, wenn man sieht, wie bei einigen gesunden Hypophysen diese selben Epithelien sich zu Nestern, die aus jungen, noch nicht differenzierten Epithelien bestehen, zusammenlegen können. Man kann die strangförmigen Epithelzellenbildungen, die sich in diesem zweiten Falle bis über die Zwischenlinie fast bis an die Substanz des nervösen Lappens vorschoben, wohl davon ableiten. Ähnliche Bilder sind von Woods Hutchinson<sup>33</sup> beim Tumor der Sella turcica des akromegalischen Riesen Santos Mamaï beschrieben worden, dessen Krankheitsgeschichte von Dana<sup>34</sup> bearbeitet worden ist; man hielt die Bilder für den Ausdruck einer drüsigen Hypophysishyperplasie, deren wucherndes Gewebe auch den nervösen Anteil befallen hatte.

Der hier vorliegende Tumor war also zweifellos eine destruierende Struma. Die untersuchten graurötlichen Stücke gehören verschiedenen Teilen der erweiterten Sella turcica an, sie können daher nicht für einfache Reste des vorderen Lappens gehalten werden, sondern sind notwendigerweise als Stücke einer echten Geschwulst zu betrachten. Wie sie nun größtentheils ziemlich genau den Bau des drüsigen Lappens wiedergaben, so bestand anderseits kein Grund, an ihrer strumösen Natur zu zweifeln.

Zur selben Schlußfolgerung mußte man auch auf Grund der Untersuchungen kommen, welche die Form und Struktur der Geschwulstzellen betrafen. Die Anwesenheit großer Haufen chromophiler Zellen, welche den spezifischen Teil des normalen Hypophysengewebes darstellen, wies nicht nur sicher auf die Muttersubstanz des Tumors im vorderen Lappen der Hypophysis hin, sondern brachte auch eine Übereinstimmung mit der schon gestellten Diagnose: hyperplastisches Hypophysengewebe zuwege.

Ein Hauptpunkt, welcher aufgehellt werden muß, ist die Beantwortung der Frage nach der Zeit, in welcher das Zentrum des Tumors erweicht ist; zur Theorie des Hyperpituitarismus ist das natürlich von größter Wichtigkeit.

Es ist das hier nicht der einzige cystische Hypophysitumor, bei welchem Akromegalie gefunden wurde, Duchenne<sup>35</sup> z. B. beschrieb einen Fall, bei dem sich im Innern ein mit weinfarbener Flüssigkeit gefüllter Hohlraum fand; Linsmayer<sup>36</sup> hatte einen zentralen Erweichungsherd, der Tumor war sicher auf dem Wege cystischer Entartung, auch der Fall von Fratnich<sup>37</sup> zeigte cystischen Charakter. Wem die ausgesprochene Weichheit im Zentrum der Hypophysisstrumen bekannt ist (vgl. den Fall Bassanello), dem wird der Befund der cystischen Metamorphose nicht wunderbar erscheinen. Die Autoren haben aber mit Unrecht die hypophysipriva Theorie der Akromegalie als in Geltung stehend angenommen. Diese Theorie würde noch in Geltung sein, wenn auch nicht allgemein, wenn man in jedem Falle in der Geschwulst eine vorzeitige regressive Metamorphose hätte finden können, welche schon lange vor dem Tode die Funktion der Drüse beeinträchtigt hätte.

Darf man nun die Akromegalie des Falles Ponchia zu diesen Fällen zählen? Welche Anhaltspunkte stehen uns zur Verfügung, um uns in eine so brennende Frage hineinzumischen?

Zwei Punkte sind entscheidend für die unvoreingenommene Beantwortung dieser Frage, die anatomische Untersuchung, welche von dem makro- und mikroskopischen Aussehen der Überbleibsel der Geschwulst abhängig ist, von dem Zustand der Höhlenwandung und eventuell von dem Höhleninhalt, und zweitens die klinischen Erscheinungen, welche man direkt mechanisch auf den Hypophysitumor zurückführt (Kopfschmerz, Hemianopsia bitemporalis, Strabismus). Von dem biochemischen Einfluß der Geschwulst will ich nicht sprechen, weil unsere Vorstellungen über die innere Sekretion der Hypophysis noch sehr unbestimmte sind.

Im Falle Ponchia läßt sich von der anatomischen Seite wenig machen. Ich kann nur sagen, die mikroskopischen Präparate ließen auch nicht annähernd entscheiden, von wo der

zentrale Zerstörungsprozeß hätte ausgehen können, makroskopisch hatte man überall den Eindruck, als ob die Zerstörung vor langer Zeit Platz gegriffen und allmählich weiter sich verbreitet hätte, denn man sah das Tuber cinereum fest mit dem Diaphragma der Hypophysis zusammenhängen und fest mit ihm verbunden nach dem Grunde der Sella turcica vorstehen; man fand die Flüssigkeit ziemlich klar, fadenziehend, ohne korpuskuläre Elemente und frei von Blut, endlich waren die Wandungen der Geschwulsthöhle an einigen Stellen glatt, wie mit einer dünnen Membran ausgekleidet.

Die klinischen Daten sind ebensowenig ergiebig. Da weder Hemianopsie noch Strabismus bestanden hatte, so konnte man auch nicht aus dem Aufhören dieser Symptome auf einen Zeitpunkt schließen, wann der Druck des Tumors auf das Chiasma und die motorischen Nerven des Bulbus hätte nachgelassen haben können. Der Kopfschmerz lag sieben Jahre zurück, als die Menses aufhörten und die ersten Zeichen der Akromegalie, Schwellung der Unterlippe und Nase, sich eingestellt hatten, welche die Patientin fast bis zum letzten Lebensstage quälten.

Ein Symptom besteht jedoch, dem wir einen gewissen Wert beimessen müssen, das ist das Wiederauftreten der Menses und ihr regelmäßiger Verlauf bis zu der Zeit, in welcher der größte Teil der Frauen physiologisch in die Menopause tritt (48 Jahre). Ich glaube nicht, darin nur eine Erscheinung gestörter Geschlechtsdrüsentätigkeit sehen zu sollen. Es ist bekannt, daß im klinischen Gebäude der Akromegalie das Aufhören der Menstruation eine wichtige Rolle spielt, es wird von den meisten Autoren für eine prodromale Erscheinung der Krankheit gehalten, wenn auch noch zu erklären bliebe, welcher Zusammenhang zwischen dem Aufhören der Menses und der Entwicklung der Gehirngeschwulst besteht und ob wirklich eine gesetzmäßige Reziprozität zwischen beiden Phänomenen besteht. Indem es sich hier um einen intracranialen Tumor handelt, welcher zu einer bestimmten Lebenszeit in seiner Größe zurückgegangen ist, so wird die Hypothese sehr gestützt, daß die Rückbildung wirklich in der Zeit, also elf Jahre vor dem Tode, erfolgt sei, in welcher die Menses ihren

regelmäßigen Verlauf wieder aufgenommen haben. Während die durch die Anwesenheit des Tumors bedingten Symptome gestörter Hirntätigkeit allmählich wieder verschwanden, um einem relativ intakten Zustande Platz zu machen, müßte man das Wiedereinsetzen der Menstruation als Zeichen allgemeinen Wohlbefindens ansehen.

Diese Annahme hat um so mehr Wahrscheinlichkeit für sich, als sie gestattet, die Frage nach der Bedeutung der Hypophysengeschwulst als des genetischen Zentrums der Akromegalie anzuschneiden und sie zu lösen, indem wir uns, wenn auch mit Reserve, gegen die Theorie des Hyperpituitarismus erklären, besonders deswegen, weil die bleibenden Zeichen der Akromegalie im Falle Ponchia weder zurückgingen, noch sich in den letzten elf Jahren in ihrem Fortschreiten änderten.

Auch in den letzten Wochen des Lebens schienen sich Nase, Unterkiefer und Lippe der Kranken noch von Tag zu Tag zu vergrößern, obwohl, wie die Sektion zeigte, nur noch Reste funktionierender Substanz von dem Tumor übrig geblieben waren.

\* \* \*

Schon bei dem Falle Bassanello habe ich erwähnt, über mehrere aus den letzten Jahren stammende Daten zu verfügen, in denen auf Grund pathologisch anatomischer Studien sich gewichtige Bedenken gegen die hypophysäre Theorie der Akromegalie erheben und mit meiner ersten Publikation übereinstimmen, daß die Akromegalie nicht als Folge einer Hypophysenaffektion aufzufassen ist, sondern daß die letztere nur die Rolle eines Symptoms bei der Krankheit spielt und weiter nichts. Bei der Häufigkeit dieses Symptoms dürfte es angebracht sein, mit Arnold (Dieses Archiv, Bd. 135, 1894) von einer „pituitären Form der Akromegalie“ zu sprechen, weil in den Fällen, in welchen ein Hypophysentumor vorhanden ist, dieser dem klinischen Bilde einen besonderen Ausdruck zu geben vermag.

Wir haben nun drei Reihen von Beobachtungen zu unsrer Verfügung, welche alle darauf hinauslaufen, meine Anschauung zur Geltung zu bringen:

I. neue und gut untersuchte Akromegaliefälle ohne Hypophysistumor,

II. Struma adenomatosa der Hypophysis, frei von chromophilen Zellen und trotzdem mit Akromegalie verbunden,

III. einfache oder adenomatöse Strumen der Hypophysis, reich an chromophilen Zellen und ohne Akromegalie.

Diese vollständigen und pathologisch-anatomisch hinreichend gestützten Untersuchungen sind zur gleichen Zeit wie unsere Fälle erhoben worden, zu einer Zeit, als die Frage nach der hypophysären Theorie der Akromegalie schon deutlich aufgeworfen war: sie sind mit den modernen technischen Methoden und mit modernen diagnostischen Hilfsmitteln ausgeführt, deswegen haben sie Anspruch auf höchste Gewissenhaftigkeit.

Zur ersten Gruppe gehören die Fälle von Israel, Huchard und Launois, Bleibtreu, Lewis, Widal, Roy und Froin.

Israel fand bei dem auch von Virchow<sup>38</sup> unter dessen fünf Skeletten untersuchten Fall Kauerauf weder eine Erweiterung der Sella noch eine Vergrößerung der Hypophysis. Für die Sella gibt er folgende Masse an: Durchmesser von vorn nach hinten 13 mm, von rechts nach links 25 mm, vertikal 8 mm. Die geringe Vergrößerung des transversalen Durchmessers (genommen zwischen den beiden Processus clinoides) kann nicht als Ausdruck einer pathologischen Veränderung aufgefaßt werden, wenn man sich die unter normalen Verhältnissen bestehenden Differenzen dieses Durchmessers gewärtig hält, Zander<sup>39</sup> sieht bei 50 Schädelmessungen Schwankungen zwischen 11—22 mm. Die Hypophysis mißt bei Israel: sagittal 11 mm, transversal 9 mm, vertikal 6 mm, Gewicht 720 mg, alles Zahlen, die sich nicht von normalen Mittelwerten entfernen. Bei 170 Messungen an Hypophysen in Fällen von Infektionskrankheiten oder bei allgemeinen Ernährungsstörungen (Anämie, Ikterus, Urämie) fand ich etwa ein Viertel, bei denen das Gewicht höher war als 720 mg, ohne daß dabei irgendwelche akromegalischen Veränderungen bestanden hätten, nicht einmal beginnende!

Bei mikroskopischer Untersuchung zeigte die Hypophysis des Akromegalien Kauerauf normale Verhältnisse, auch die

chromophilen Zellen des Vorderlappens waren nicht deutlich vermehrt, eine Überfunktion des Drüsengewebes bestand also nicht.

Der zweite Fall, der für die Unabhängigkeit der Akromegalie von der Hypophysisveränderung spricht, ist der von Huchard und Launois<sup>40</sup> beschriebene, der einen 60jährigen akromegalischen Riesen betrifft.

Die Sella turcica war etwas weiter als in dem Israel-schen Falle und die Hypophysis ein bisschen größer, die angegebenen Zahlen sind: transversaler Durchmesser der Sella 27 mm, sagittaler 19 mm (Woods Hutchinson<sup>41</sup> fand, daß letzterer unter normalen Verhältnissen 15 mm erreichen kann), das Gewicht der Hypophysis betrug 800 mg. Der Drüsenteil, d. h. der sezernierende Anteil, hatte sich retrahiert und nahm nicht mehr als ein Drittel des ganzen Organs ein. Mikroskopisch konnten in ihm reichlich cyanophile Zellen nachgewiesen werden.

Abgesehen davon, daß der größte Teil der Autoren den eosinophilen Zellen die bedeutendste Tätigkeit beilegt, scheint mir, daß Huchard und Launois sich zu sehr der Theorie des Hyperpituitarismus in die Arme geworfen haben; sie wollten ihr auf jeden Fall Geltung verschaffen und haben dabei übersehen, daß es sich hier nicht nur um Akromegalie handelte, sondern daß hier ein ganz und gar riesenhafter Körper vorhanden war, bei dem alle Organe entsprechend vergrößert gefunden wurden. Alles in allem ist der Fall von Huchard und Launois gegen die hypophysäre Theorie der Akromegalie zu verwerten, auch deswegen, weil bei einem Riesen die Vergrößerung der Hypophysis (unter der Annahme, daß sie für das Wachstum des Skelettes wirklich eine Rolle spielt) von Jugend an begonnen haben würde, seit der Zeit, in welcher die Epiphysenknorpel der langen Röhrenknochen noch nicht mit Kalk durchsetzt sind.

Viele Jahre müßte nun die Hypophysis als Sitz der folgenden schweren Veränderungen gewirkt haben! Und dabei fand sich bei der Sektion nur eine wenig über das normale Maß hinausgehende Drüse.

Die dritte meine Anschauung stützende Arbeit ist die von Bleibtreu (a. a. O.), er berichtet von einem 21 Jahre alten an Lungentuberkulose gestorbenen Riesen mit charakteristischer

Vergrößerung der Hände, der Füße und des Gesichtes, Zeichen einer mit dem Riesenwachstum verbundenen beginnenden Akromegalie. Bei der Sektion fand sich weder eine Erweiterung der Sella turcica noch eine Vergrößerung der Hypophysis. Die Höhle der Sella war noch mit einer gelblichen derberen Substanz gefüllt, welche Ribbert als derbes Bindegewebe mit viel Blutpigment zwischen den Fasern erkannte. Von dem glandulären Lappen der Drüse, dem Sitz der alten Blutung, war nicht mehr als ein 1 mm dickes Gewebe übrig geblieben, im übrigen betrug der Durchmesser der Sella turcica nur 14 mm, also weniger als bei Erwachsenen normal gefunden wird. Man konnte auch nicht annehmen, daß in früherer Zeit die Drüse größer gewesen sei, weil das Fassungsvermögen der Sella turcica nicht das normale übertraf.

Der vierte für meine Auffassung günstige Fall ist der von Lewis über einen 41 Jahre alten Mann mit beginnender Akromegalie, der bei der Sektion eine normale Hypophysis zeigte, die in einer normal großen Sella turcica lag. Der Autor fand jedoch bei mikroskopischer Untersuchung eine Vermehrung der chromophilen Zellen im Vorderlappen und teilt deswegen die Ansicht der Anhänger des Hyperpituitarismus.

Wer sich ein bisschen in das Studium der menschlichen Hypophysis vertieft hat, dem scheinen die Schlußfolgerungen Lewis nicht stichhaltig. Das Studium der allgemeinen Krankheitsursachen, welche die Funktion der Hypophysis etwas steigern können, ohne gerade eine Hypertrophie der Drüse herbeizuführen (Infektionskrankheiten, Autointoxikationen) ist noch großenteils zu vollenden. Ich glaube übrigens auf Grund persönlicher Erfahrungen, daß die Fälle beginnender Akromegalie nach Art des Lewisschen Falles sich ins ungemessene vermehren würden, wenn man zur Bestimmung der Akromegalie eine Vermehrung der chromophilen Zellen ohne Vergrößerung der Hypophysis für genügend hielte. Ich nehme lieber, wie auch Vassale (a. a. O.), an, daß die beginnende Akromegalie noch keine Hypertrophie aufweist, weil eine ziemlich lange Zeit schon notwendig ist, um die Drüse auf abnorme Reize reagieren zu sehen, wie sie infolge der Stoffwechseländerung im Gefolge der Akromegalie auftreten.

Die letzte hierher gehörige Publikation ist die von Widal, Roy und Froin<sup>43</sup>, welche bei einem typischen Akromegaliker von 66 Jahren die Hypophysis von kleinen Colloideysten durchsetzt fanden, ihr Gewicht betrug 850 mg, die Sella turcica war normal weit. Mikroskopisch wurde hier eine deutliche Atrophie der Drüsensubstanz mit Sklerose gefunden, und trotzdem ein gewisser Reichtum an chromophilen Zellen im Gewebe.

Ich frage mich, wie man dem Befund einer bedeutenden Chromophilie der im Innern einer sklerotischen Hypophysis verbliebenen Zellen pathologisch-physiologischen Einfluß zuerteilen kann, nachdem ich<sup>44</sup> gezeigt habe, daß in solchen Fällen der Befund der Ausdruck des Gleichgewichts ist, um Zellen zu ersetzen und neu zu bilden, wie können da Widal, Roy und Froin schließen, daß die Akromegalie eine Folge der Hypophysisveränderung ist! Der fragliche Fall erinnert an jenen alten aber darum nicht weniger lehrreichen von Bonardi (a. a. O.), bei welchem die Hypophysis im Zustande einer vorgeschrittenen Sklerose mit Kalkablagerung sich befand bei einem Manne, der die körperlichen Veränderungen der Akromegalie zeigte.

In beiden Fällen hat die Hypophysis wohl nicht auf den Einfluß des abnormen Stoffwechsels reagieren können, weil sie sich schon im Zustande der Sklerose befand, bevor die Akromegalie sich zu entwickeln begann. Trotzdem nun also die Reaktion der Drüse und ihre Überfunktion fehlte, hat die Akromegalie dennoch ihren perniciösen Verlauf genommen.

Die zweite Gruppe von Beobachtungen gegen die hypophysäre Theorie würde von den Fällen adenomatöser Hypophysisstruma gebildet werden, wo trotz der Akromegalie, die dabei besteht, das strumöse Gewebe keine chromophilen Zellen enthält, d. h. frei ist von spezifisch funktionierenden Hypophysenzellen.

Ich zähle hierzu (außer meinem ersten Fall Bassanello) die Beobachtung von Modena<sup>45</sup>, an einem Mann, der gleichzeitig an Akromegalie und Myxödem litt, zwei nicht selten an derselben Person gefundenen Krankheiten.

Die Hypophysis war hier hühnereigroß, zeigte aber nach Vassale mit Hämatoxylin-Orange gefärbt, keine Spur chromo-

philer Zellen, trotzdem viele Stellen untersucht wurden. Der Autor schließt daraus, daß es sich wohl um eine anfangs einfache, in der letzten Zeit adenomatös umgewandelte Hyperplasie der Drüse handelte. Bekannt ist nun aber, daß eine solche Metamorphose nicht ausreicht, um in der ganzen Neubildung die Spuren der spezifischen Zelltätigkeit zu unterdrücken; das hat Eiselsberg<sup>46</sup> an der in ein Adenokarzinom umgewandelten Thyreoidea gezeigt, wo er mit Colloid gefüllte Stränge fand, dasselbe wies Schmidt<sup>47</sup> an Leberadenomen nach, er fand Zellen mit reichlicher Gallensekretion, hierher gehören auch die von mir angestellten Untersuchungen über das Adenokarzinom der Hypophysis, im Falle Piziol fand ich chromophile Zellen auch in den Krebsmetastasen. Da scheint es mir wunderlich, daß im Höhestadium der Akromegalie die Zelltätigkeit weniger zum Ausdruck kommen sollte! Entschieden trägt der Fall von Modena zur Theorie des Hyperpituitarismus nicht bei.

Die dritte Reihe von Beobachtungen, die mir hierher zu gehören scheinen, besteht aus solchen Fällen, bei denen einfache oder adenomatöse Strumen ohne Akromegalie vorhanden sind und trotzdem ein großer Reichtum an chromophilen Zellen gefunden wird. Solche Fälle würden deutlich sehen lassen, wie der Organismus Stoffwechseländerungen, die man allgemein als Vorläufer der Akromegalie ansieht, ertragen kann, ohne an bestimmten Teilen des Skelettes und anderer Organe besonders stark zu wachsen, wie er sich darauf beschränkt, mit einer einfachen oder adenomatösen Hyperplasie der Hypophysis darauf zu reagieren. Und wenn man die Hyperplasie als idiopathisch auffassen will, so würden diese Fälle immer wieder beweisen, daß eine solche Neubildung allein nicht zur Herbeiführung einer Akromegalie ausreicht.

In erster Linie gehört hierher der Fall von Zak<sup>48</sup>, bei einer 52 Jahre alten Frau, die absolut keine akromegalischen Veränderungen aufwies, fand sich eine pflaumengroße Hypophysengeschwulst. Mikroskopisch bestand ein dem glandulären Anteil analoger Bau, in den Alveolen eines bindegewebigen Stromas lagen rundliche und polygonale Zellen, mit einem Kern versehen, reich an feingekörntem Protoplasma und intensiv

eosinophil. Demgegenüber zweifele ich nicht, daß es sich hier in der Tat um eine funktionierende Struma gehandelt hat, also um eine einfache Hyperplasie.

Im vergangenen Jahre habe ich einen ähnlichen Fall beobachten können, ich glaube, er ist wert beschrieben zu werden, er gehört in diese Gruppe und zeigt interessante Einzelheiten in seinem Bau.

### III.

#### Struma adenomatosa der Hypophysis mit chromophilen Zellen ohne Akromegalie.

Frau Favaro, 32 Jahre alt, starb am 16. Mai 1905, sie hatte ausgedehnte lupöse Zerstörungen an der Oberlippe und am weichen Gaumen, einen großen subpleuralen Gangränherd an der Basis der rechten Lunge (ab ingestis) und ein schweres Empyem derselben Seite.

Bei der Herausnahme des Gehirns bemerkte man das beträchtliche Volumen der Hypophysis, welche nach oben über das Operculum  $1\frac{1}{2}$  cm hinausragte und auf das Tuber cinereum und das Chiasma einen leichten Druck ausübte. Die Drüse wog 1,55 g, d. h. bei einer weiblichen Person ungefähr dreimal soviel wie normal; sie war kugelig, weich, grau rötlich, leicht höckerig an der Oberfläche und von einer zarten Kapsel umgeben. Horizontal durchschnitten zeigte sie im Zentrum graugelbliche Farbe mit rötlichen Einsprengseln und deutliche Teilung in einen glandulären und in einen nervösen Abschnitt. Vergrößert war hauptsächlich der glanduläre Teil, dessen Randpartie etwas härter als die Mitte war.

Nach Herausnahme der Hypophysis sah man den Grund der Sella turcica von einer feinen, transparenten Knochenlamette gebildet, die aber keine Defekte aufwies, dagegen war die Lamina quadrilatera des Keilbeins usuriert und aus mehreren Stücken bestehend an seiner Basis, wie es in Fällen von beträchtlicher Erweiterung der Sella turcica durch Hypophysenmassen beobachtet wird.

Die Leiche zeigte auch bei sorgfältiger Untersuchung keine Spuren von Akromegalie, auch nicht von beginnender. Die Frau war weder schwanger noch im Puerperium.

Die Hypophysis wurde nach allen Methoden fixiert und gefärbt, die für das Erkennen der Chromophilie gebräuchlich sind, es fand sich mikroskopisch der Zustand einer adenomatösen Hyperplasie des Vorderlappens mit Funktionserhaltung.

Bei schwacher Vergrößerung sieht man, analog dem Falle Bassanello, eine subcapsuläre Rindenzone von ungleicher Breite, im Bau dem glandulären Hypophysengewebe ähnlich; also nebeneinander liegende verschieden

große Alveolen, die durch bindegewebige Septen getrennt waren und mit regellos liegenden epithelialen Zellen von runder, ovaler oder polygonaler Form gefüllt waren. Die meisten Zellen gehörten zur Kategorie der Chromophilen (nach Flesch). Einige Stellen, besonders die an der Grenze der beiden Lappen gelegenen, waren ausnehmend reich an Chromophilen, so daß sie bei der Färbung mit Fuchsin und Pikrinsäure ein leuchtendes Rot sehen ließen. Die Rindenzone wurde hier an der Grenze so dick, daß sie ein gutes Fünftel von dem hypertrophen Vorderlappen einnahm. Andere Stellen, besonders am vorderen Abschnitt der Drüse, zeigten chromophile und chromophobe (Haupt-) Zellen gemischt. Im ganzen hatte man den Eindruck, als wenn die Rindenzone und das an der Grenze beider Lappen gelegene Gebiet im Zustande gesteigerter Tätigkeit sich befände. Längs der Grenze beider Lappen sieht man, wie gewöhnlich, kleine Colloidcysten.

Nach innen zu stieß man im glandulären hypertrophen Lappen auf Herde wahrer epithelialer Hyperplasie, die Alveolen waren da erweitert, kommunizierten teilweise miteinander, die Zellen in ihrem Lumen verloren ihren spezifischen Typus, wurden kleiner, weniger protoplasmareich und nahmen meist runde Formen an. Die Zellen legten sich in großen Massen so dicht aneinander, daß sie sich drückten, ihre Konturen verloren und die bei normalen Hypophysen bekannten Kernhaufen im vergrößerten Maßstabe wiederholten. An diesen Stellen waren die Blutgefäße erweitert und gefüllt.

Das Abweichen vom normalen Typus geschah auch noch in anderer Weise. Vor den erwähnten medullären Herden fanden sich Stellen (Taf. VI, Fig. 3) mit cylindrisch deformierten Zellen, mit spindelförmigen Zellen, diese stellten sich mit dem einen Ende auf die Alveolarwand, mit dem anderen ragten sie ins Lumen der Alveolen hinein, häufig berührten sich auch die gegenüberliegenden freien Enden der Zellen im Zentrum des Lumens oder legten sich ineinander mit ihrem Gegenüber. Es handelte sich um drüsige Bildungen, die chromophilen Zellen waren hier spärlich, fehlten aber nicht gänzlich. Es wechselten kleine adenomatöse Herde mit einfach strumösen Herden ab, letztere enthielten weite Alveolen mit vielen vergrößerten Hypophysenzellen, die reich an chromophilem Protoplasma waren.

Schließlich bestand das Zentrum des glandulären Lappens aus wenig Stroma und verschiedenen großen Zellen (10—14  $\mu$ ), meist von rundlicher oder polygonaler Gestalt, mit mehr oder weniger acidophilem Protoplasma, zu großen Haufen, wie im Zentrum des Tumors Fall Bassanello, vereinigt. Die Stützsubstanz bestand hier hauptsächlich aus sehr weiten Blutgefäßen mit zarten Wandungen, die an einigen Stellen hyalin degeneriert waren. Auf vielen Gefäßen lagen ziemlich hohe Epithelien, mit der einen Schmalseite dem Gefäß wie eine Basalmembran aufsitzend, mit dem anderen Ende frei nach außen radiär wie ein Kranz stehend. Der Kern solcher Zellen ist rund, chromatinreich und an das freie Ende der Zelle gerückt.

An der Peripherie dieses ersten perivasculären Lagers sind die Zellen kugelig oder polygonal und liegen in Haufen zwischen den Gefäßen ohne regelmäßige Anordnung. Dazwischen liegen einzelne größere Zellen ( $15-18 \mu$ ) mit reichlichem eosinophilen Protoplasma, mit 2—3 bläschenförmigen Kernen, Riesenzellen mit 7—8 Kernen wie im Falle Bassanello sieht man hier nicht.

An einigen Stellen der zentralen Partie haben die perivasculären Zellen die Neigung, eine besondere Art anzunehmen, sich voneinander durch enge Spalten zu entfernen. Es handelt sich hier sicher um die Einwirkung der Reagentien.

Auch nahm das Protoplasma in einigen dieser Zellen Eosin- und Säurefuchsinfärbung an, ohne eine deutliche Chromophilie zu zeigen, in anderen Zellen war es blaß. Die „Cyanophilen“ von Lothringen fehlten aber im ganzen Bereich der Neubildung.

Frische Blutgefäßausdehnungen fanden sich im Zentrum des hypertrophen Lappens, in den Gefäßen lagen viele homogene, stark lichtbrechende, die mikrochemischen Reaktionen des Colloid gebende runde Körper.

Der nervöse Abschnitt dieser Hypophysis zeigte normales Aussehen.

Dieser Fall leichter adenomatöser Hyperplasie mit zahlreichen chromophilen Zellen bei einem nicht akromegalischen Individuum ist interessant im Vergleich mit den Fällen einfacher oder mit Riesenwuchs kombinierter Akromegalie (Israel, Huchard und Launois, Roy und Froin), bei denen die Hypophysis 720, 800 und 850 g wog ohne eine bemerkenswerte Chromophilie ihrer Zellen zu zeigen (das gilt besonders für den Israelschen Fall).

Es fällt also der Einwand, den mir die Anhänger des Hyperpituitarismus hätten vorhalten können, denn trotz der 1550 g war die Hyperplasie der Drüse in diesem Falle ungenügend, als angenommenes Zentrum der Akromegalie eine solche auszulösen.

Nach den Beobachtungen der oben erwähnten Autoren muß man aber um streng objektiv zu bleiben, bei dem Fall Favaro einen anderen Einwurf machen, der hauptsächlich auf zwei Punkte hinausläuft: einmal fehlten die sklerotischen Veränderungen, welche die Funktion des Organs herabsetzen können (Widal, Roy und Froin), zweitens bestand ein großer Reichtum an chromophilen Zellen, welche in der Randzone stark vertreten auch im Zentrum des Lappens sich zu kleinen

Gruppen vereinigten, da wo das Gewebe sich im Stadium intensiver Neubildung befand. Die Acidophilie war hier meist so deutlich ausgesprochen wie in der Randzone, aber sie war in einem Teil der kleinen Herde immerhin vorhanden, in einem anderen Teil derselben, in den Kernhaufen ähnlichen Gruppen, fehlte sie dagegen ebenso wie im Falle Bassanello.

Der Fall Favaro dient also nicht als Baustein für die hypophysäre Theorie der Akromegalie, sonst hätten bei solcher Hypophysis unfehlbar Kopf, Hände und Füße vergrößert sein müssen, wie sie es in Wahrheit aber nicht waren, auch nicht einmal Zeichen einer beginnenden Akromegalie waren vorhanden, wie sie wenigstens Lewis in seinem Falle zeigen konnte.

---

Neben der pathologisch-physiologischen Bedeutung, die auch eine geringe adenomatöse Hyperplasie der Hypophysis hat, möchte ich mir erlauben, zum Schluß noch die Aufmerksamkeit auf einige Eigenheiten in dem Bau der Geschwulst zu lenken, wie sie schon im Falle Bassanello erwähnt, aber auch hier wieder, wenn auch weniger deutlich, gefunden werden können, und zwar im Zentrum der Neubildung wie auch in der unmittelbar vor der Markschicht gelegenen Zone.

Ich will dabei speziell von den um die Gefäße gelagerten Zellen sprechen und dadurch, wo möglich, das Charakteristische dieser Bildungen erklären: sie stehen, nach meiner Ansicht, zwischen den konstanten und für die Struma adenomatosa charakteristischen histologischen Elementen von bedeutender Entwicklung, indem sie großenteils nichts anderes sind als der Ausdruck einer Steigerung der normal im vorderen Lappen liegenden histologischen Elemente.

Ein ganz feines Stroma in alveolarer Anordnung trägt zahlreiche Gefäße, welche bisweilen zu wahren Lacunen erweitert sind, sie bilden sehr häufig mit ihren zarten Wandungen die Konturen der Alveolen, in denen die Epithelien liegen. Letztere bilden bisweilen eine Art Wandbelag, besonders am Rande der Drüse und in der Markschicht zwischen den Colloidcysten, sie geben den Gefäßen ein besonderes Aussehen, haben

kubische oder konisch-cylindrische Gestalt, ihr Kern liegt gewöhnlich der basalen Seite gegenüber, sie entleeren, nach allgemeiner Meinung, ihr Sekret direkt in die anliegenden Blutgefäße.

In allen Fällen also, in denen es sich um einen Trieb der Epithelien zu Neubildungen handelt, bestehen engere Beziehungen zwischen ihnen und den Blutgefäßen, es kann bis zur Umhüllung der Kapillaren und Einscheidung in dichte epitheliale Beläge kommen. Diese Epithelien wuchern gerade so wie die im Lumen der Alveolen liegenden, sie verlängern sich, werden cylinderförmig und lagern sich dicht aneinander, ohne ihren Platz zu verlassen. Ähnliche Bilder palisadenförmig angeordneter Cylinderzellen finden sich auch schon bei der leichten Hypophysis-Hyperplasie während jeder Schwangerschaft, dann in einigen adenomatösen Strumen der Hypophysis, Carbone beschrieb einen solchen Fall, im ganzen Bereich der Neubildung findet man sie da an den verschiedensten Stellen, die zur Untersuchung genommen wurden.

Ich hatte Gelegenheit, zwei Hypophysiangeschwüre bei Schwangeren zu sehen, das eine Mal handelte es sich um eine im 8. Monat der Gravidität verstorbene Frau C., der Tod erfolgte durch Blutungen bei Placenta praevia, die Sektion fand am 18. Mai 1906 im pathol. Institut statt, der zweite Fall betraf eine im 6. Monat an Malaria verstorbene Frau R., die am 10. Oktober 1905 seciert wurde. In beiden Fällen war das Volumen und das Gewicht der Drüse vermehrt, die Konsistenz vermindert, in Übereinstimmung hiermit stehen die Berichte von Comte<sup>49</sup> bis zum Jahre 1898, später die von Launois und Moulon<sup>50</sup> und neuerdings die von Morandi<sup>51</sup>. Außer dem großen Reichtum an chromophilen Zellen fallen in beiden Fällen noch besondere Veränderungen auf, so die Weite der Alveolen, die schon erwähnte perivasculäre Anordnung cylindrisch gestalteter Epithelzellen und endlich eine gewisse Neigung der mehr peripherisch im Alveolus gelagerten Zellen, ebenfalls eine cylindrische Form anzunehmen und in fortlaufender Lage die Wand des Alveolus zu bedecken (Taf. VI, Fig. 4)

Bei genauer Untersuchung fand man also in der Substanz des vorderen Lappens beider Schwangeren Bildungen, die

den bei der nicht schwangeren Frau Favaro beschriebenen sehr ähnlich waren. Den bisherigen Beschreibungen über die Hypophysis bei Schwangeren fehlt diese Beobachtung, man hatte sich damit begnügt, die Funktionsfähigkeit der Drüse, die von dem größeren oder geringen Gehalt an chromophilen Zellen abhängig ist, zu untersuchen.

Der histogenetische Mechanismus, der diese Cylinderpalisaden konstruieren half, führt weiter zu mehr oder weniger großen perivasculären Zellmanteln, zur Herdbildung in Inseln, also zu dem ganzen bei der Struma adenomatosa gefundenen Bilde, wie ich es beim Falle Bassanello in der intermeditären Schicht und im Zentrum der Geschwulst schon beschrieben habe.

Beim Wuehern der Epithelzellen und Überwiegen derselben über die Stützsubstanz kommt eine Zeit, wo die Stützsubstanz nur aus ganz feinwandigen Blutkapillaren besteht, sie lagern sich um große alveolare Hohlräume herum, so bilden sie die Konturen und die Wände der weiten Alveolen, zu deren Ernährung sie unentbehrlich sind, und stellen die Scheidewand zwischen zwei benachbarten dar. Von ihrer Wand gehen zarte Bindegewebsfasern zwischen die Epithelzellen hinein, sie verlieren sich dort bald und sind so fein, daß sie nur schwer zu finden sind. Dann ist der Bau der weiten Alveolen folgender: es ist eine Lage von Cylinderzellen vorhanden, welche unmittelbar auf der Wand der die Konturen der Alveolen bildenden Blutgefäße sitzen, sie stehen radiär bzw. perpendikulär zur Längsachse der Gefäße. Daneben gibt es eine große Menge kleiner runderlicher oder polygonaler Zellen im Zentrum der Alveolen, welche mit den erwähnten Cylinderzellen mittels der feinen Bindegewebsfasern in Beziehung treten, natürlich am meisten die nach außen zu liegenden, nicht die im Zentrum des Alveolus befindlichen. Man findet in den Präparaten daher häufig 2, 3 oder mehr Zellreihen, durch zarte Fasern voneinander getrennt, die Fasern kommen von den Gefäßwänden her, vom übrigen Alveolarinhalt sind diese mit den Gefäßen noch in Verbindung stehenden Zellen durch einen leeren Raum, eine Art Spalt von mehr oder weniger großer Breite getrennt. Diese Trennung ist ein Kunstprodukt, existiert frisch sicher

nicht, wird durch Schrumpfung in den verschiedenen Reagentien hervorgebracht, besonders durch den Alkohol, da wo ein Zusammenhang an Zellen mit dem Blutgefäßnetz, welches die Gerüstsubstanz bildet, weniger fest ist, sieht man die Wirkung der Schrumpfung am deutlichsten.

Manchmal bleibt nur die Cylinderzellenlage am Gefäß hängen, während die übrigen Zellen sich nach dem Zentrum des Alveolus zusammenziehen. Auf diese Weise erscheinen wirkliche papilläre Bildungen, zentrale Blutgefäße von Epithelzellen umkleidet; durch Spalten sind davon große Zellhaufen getrennt, die den größten Teil des Alveolarinhals in der Neubildung darstellen.

Die Alveolen bleiben entweder noch an einigen Stellen im Zentrum der Geschwulst bestehen, sind sehr weit, von Gefäßen, die nur mit wohlgeübtem Auge erkannt werden können, gebildet, oder sie verschwinden langsam, mit der intensiven Zellwucherung verwaschen sich ihre Grenzen. Dann besteht die Geschwulst nur noch aus einzelnen Herden, in denen die Zellen bald perivasculär liegen (peripherischer Abschnitt der früheren Alveolen), bald nicht (zentraler Abschnitt). Infolge der artifiziellen Entstehung gibt es an den Spalten, welche die einzelnen Herde voneinander trennen, keine Wandungen: es liegen regellos einige Zellen an den Fissuren, wie es bei so zellreichen Bildungen nicht anders möglich ist.

Ich hoffe hiermit in exakter Weise die so häufig bei Hypophysengeschwülsten auftretenden Bilder erklärt zu haben. Ich wollte besonders die Aufmerksamkeit der Histologen darauf lenken, ein wie scharfes Kriterium im Verein mit anderen histologischen Details die Chromophilie der Zellen darstellt zur exakten mikroskopischen Diagnose der Hypophysengeschwülste.

Die vielen kleinen, runden Zellen (Hauptzellen), die auf sehr zarten Bindegewebsfasern ruhen, der Reichtum an Blutgefäßen, die von mehr oder weniger dicken Zellmanteln, die ihrer Wand dicht anliegen, umgeben sind, die Herdbildung der das zentrale Gefäß umlagernden Zellen, die häufigen Blutungen infolge der Zartheit der neugebildeten Gefäße und ihrer leichten Zerreißbarkeit: all das lässt leicht bei oberflächlicher Betrachtung mit dem Urteil zu weit gehen und verführt zu dem irrtüm-

lichen Glauben, daß es sich um eine ursprünglich angiosarkomatöse Neubildung handelt und nicht, wie es in Wirklichkeit bei der größten Anzahl der Fälle ist, um eine adenomatöse Struma.

Auch ich meine wie Benda, daß sehr wahrscheinlich auf solche irrtümliche Auslegung des histologischen Befundes hin gewisse Diagnosen auf Sarkom der Hypophysis beruhten, an welchem die pathologische Anatomie der Akromegalie in der Zeit reich war, in welcher man noch nicht die Diagnose gewissen mikrochemischen Reaktionen unterzuordnen gelernt hatte, die für das Protoplasma der neugebildeten Zellen spezifisch sind.

#### Schlußfolgerungen:

Persönliche Beobachtungen sowie Betrachtung der jüngsten Literatur, welche mir den jetzigen Stand der Frage nach der Entstehung der Akromegalie zu beleuchten besonders geeignet schien und mit befriedigenden histologisch-anatomischen Befunden versehen ist, gestatten mir, die im Laufe dieser Arbeit wiederholt ausgeführten Gedanken in folgende Sätze zusammenzufassen.

I. Ich denke, einige beachtenswerte Argumente gegen die hypophysäre Theorie der Akromegalie gesammelt zu haben, besonders gegen die Theorie des Hyperpituitarismus, welche in der Akromegalie den Ausdruck einer gesteigerten Zelltätigkeit der vergrößerten Hypophysis direkt und ausschließlich sehen will. Diese meine Beweismittel habe ich teils makroskopisch aus der Betrachtung der Drüse bei sicherer Akromegalie gewonnen, teils von dem Studium derjenigen modernen feinen cytologischen Sonderheiten, welche man mit der Funktion der Hypophysis in feste Verbindung gebracht hat.

II. Ich habe zeigen können: a) es gibt Akromegalie ohne Hyperplasie des glandulären Hypophysislappens; b) es gibt Akromegalie bei einer Hypophysengeschwulst, die frei von funktionierenden Elementen ist (chromophilen Zellen); c) es gibt Strumen der Hypophysis mit zahlreichen funktionsfähigen Zellen und trotzdem besteht keine Akromegalie. Jede dieser drei Tatsachen stellt der Theorie von der Überfunktion der Hypophysis schwere Bedenken entgegen, besonders spricht die

zweite gegen die Meinung, daß im akuten Stadium der Akromegalie eine aus spezifisch funktionierenden Zellen bestehende Geschwulst der Hypophysis vorhanden sein müßte.

III. Einige makro- und mikroskopische Zeichen der Hypophysengeschwülste, die bei der Akromegalie gefunden werden können, konnten auch vorsichtige Pathologen zu einer falschen Diagnosis in bezug auf die Art des Tumors verleiten.

Die Histogenese dieser Neubildungen, welche zur Gruppe der Struma adenomatosa oder der destruierenden Adenome der Hypophysis gehören, kann nur durch das Studium der verschiedenen Phasen in der Entwicklung geringerer Hyperplasien der Hypophysis gut verstanden werden, nicht aber an mehr ausgebildeten Formen oder an wahren Adenomen.

Manchmal kann man aus der Untersuchung verschiedener Stellen einer einzigen Geschwulst ziemlich leicht die ganze histogenetische Entwicklung der Geschwulst rekonstruieren, man kann dann einige Besonderheiten im Bau der Geschwulst erklären, welche beim ersten Blick mit der Diagnose Struma oder Adenom der Hypophysis nicht in Einklang zu stehen scheinen.

### Literatur.

1. Marie, Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière 1888 pag. 173, 1889,  
spag. 45 u. folg.
2. Massalongo, Riforma Medica 1892 N N. 157 u. 158.
3. Tamburini, Rivista sperimentale di freniatria, Vol. XX, 1894,  
pag. 559.
4. Benda, Deutsche med. Wochenschrift, 1901, Nr. 23, S. 536.
5. Gauthier, Progrès medical, 1891, Nr. 21.
6. Arnold, Dieses Archiv, Bd. 135, 1894, S. 27.
7. Strümpell, Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, Bd. XI, 1897,  
S. 51.
8. Vassale, Rivista sperimentale di freniatria, Vol. XXVIII, Fasc. I,  
pag. 25—39, 1902.
9. Konjajeff, Centralblatt f. Bakt. u. Paras. Bd. VI, 1889, Nr. 24.
10. Guizzetti, Il Policlinico, Sezione medica, 1901, Fasc. IV, pag. 159.
11. Banti, Trattato di Anatomia Patologica. Milano, 1905, Vol. I, pag. 141.
12. Erb, Deutsches Archiv für klin. Med. 1888, Bd. 42, S. 295.
13. Verstraeten, Revue de Médecine, 1889.
14. Schütte, Centralblatt für allg. Pathologie und pathol. Anatomie Bd. IX,  
1898, S. 591.

15. Arnold, Zieglers Beiträge, Bd. X, 1891, S. 1.
16. Martinotti C., Annali di Freniatria e Scienze affini, 1902, pag. 76.
17. Golgi, Archivio per le Science Mediche, 1882, Vol. V, pag. 205.
18. Hansemann, Berliner klin. Wochenschrift, 1897, S. 417.
19. Comini, Archivio per le Scienze Mediche, Vol. XX, 1896, pag. 435.
20. Ferrand, Société de Neurologie de Paris, Sitzung vom 7. März 1891.
21. Launois e Roy, Société de Neurologie de Paris, Sitzung vom 16. Juni 1903.
22. Mendel, Berliner klin. Wochenschrift, 1900, S. 1031.
23. Gley, C. R. de la Société de biologie, 1894, Juni, pag. 453.
24. Hofmeister, Beitr. f. klin. Chirurgie 1894.
25. Eiselsberg, Langenbecks Archiv f. klin. Chir., Bd. XLIX, 1895. S. 207.
26. Perwuschin und Faworski, Wissensch. Verein. d. Nervenklinik d. Universität Kasan 1898, 2. Oktober, refer. in Neurol. Zentralblatt 1900, pag. 376.
27. Israel, Dieses Archiv, Bd. 164, S. 344.
28. Bonardi, Archivio italiano di Clinica Medica, 1893, pag. 356.
29. Bleibtreu, Münchener med. Wochenschrift, 1905, No. 43, S. 2079.
30. Carbone, Gazetta Medica italiana, 1902, No. 18, S. 171.
31. Cesaris-Demel, Archivio per le Science Mediche, Vol. XXIV. 1900, No. 20.
32. Parodi, Archivio per le Science Mediche; Vol. XXIX, 1905, pag. 304.
33. Wood Hutchinson, New-York med. Journal, 1900, S. 134.
34. Dana, The Journal of nervous and mental diseases, 1893.
35. Duchesneau, Thèse de Lyon, 1891.
36. Linsmayer, Wiener klinische Wochenschrift, 1894.
37. Fratnich, Wiener allg. med. Zeitung, 1903, Nr. 40.
38. Virchow, Berliner klin. Wochenschrift, 1900, Nr. 51.
39. Zander, Verein für wissenschaftl. Heilkunde in Königsberg i. Pr. Sitzung am 9. Nov. 1904, refer. in Deutsche med. Wochenschr. Vereinsbeilage 1897, Nr. 3, pag. 13.
40. Huchard e Launois, Société medical des hôpitaux. Dec. 1903. Auch refer. in Launois et Roy „Etudes biologiques sur les géants“. Paris, ed. Masson, 1904, pag. 310.
41. Woods Hutchinson, New-York med. Journal, 21. Juli 1900.
42. Lewis, Transactions of the Chicago pathological Society. Vol. XI, Nr. 7, pag. 230, 237.
43. Widal, Roy et Froin, Revue de Médecine 1906, Nr. 4, pag. 313.
44. Cagnetto, Osservazione anatomo-patologiche sull' atrofia dell' ipofisi. Atti del R. Istituto Veneto di scienze, lettere ed arti, Tomo 64, Dic. 1904.
45. Modena, Annuario del Manicomio Provinziale di Ancona-Genua 1903.
46. Eiselsberg, Langenbecks Archiv f. klin. Chir. Bd. 48, 1894, S. 489.
47. Schmidt, Dieses Archiv, Bd. 148, 1897, S. 43.
48. Zak, Wiener klinische Rundschau, 1904, Nr. 10, 11.

B

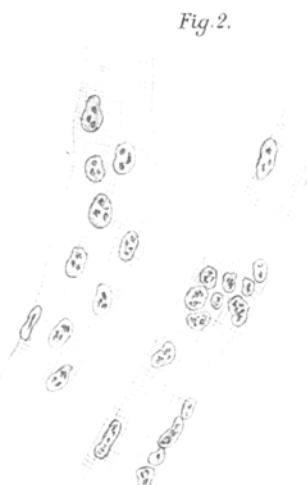


A





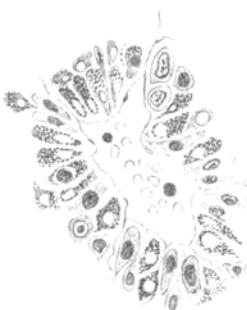
*Fig. 1.*



*Fig. 2.*



*Fig. 3.*



*Fig. 4.*

49. Comte, Zieglers Beiträge, Bd. XXIII, 1898, S. 90.  
 50. Launois et Moulon, C. R. de la Soc. de biologie, 1903, pag. 448.  
 51. Morandi, Archivio per le Scienze Mediche. Vol. XXVIII, 1904, pag. 601.

### Erklärung der Abbildungen auf Taf. V und VI.

- Taf. V. A. Fall Ponchia. B. Fall Bassanello.  
 Taf. VI, Fig. 1. Fall Bassanello: Stück aus dem Zentrum der Geschwulst mit perivaskulären Zellmänteln und papillenähnlichen Wucherungen (Okul. 2, Obj. 8, Koristka).  
 Fig. 2. Fall Bassanello: Muskelfasern des Biceps vom rechten Arm mit Sarkolemmkernen und Muskelkernen in Wucherung (Okul. 4, homog. Immers.  $\frac{1}{2}$  Koristka).  
 Fig. 3. Fall Favaro. Stück von der Struma adenomatosa, Grenzgebiet zwischen glandulärem und nervösem Lappen. Unten und in der Mitte sieht man Alveolen mit hohen cylindrischen oder cylindrisch-konischen Zellen, die palisadenartig nebeneinander liegen, andere Alveolen enthalten rundliche oder polygonale Zellen mit reich gekörntem Protoplasma. (Okul. 4, homog. Immers.  $\frac{1}{2}$ , Koristka).  
 Fig. 4. Aus der Hypophysis der im 6. Monat der Schwangerschaft gestorbenen Frau R. Perivasculäre Anordnung der neugebildeten Epithelzellen; erstes Stadium der Mantelbildung. Viele dieser Epithelzellen haben ein stark granulierte Protoplasma (Okul. 4, Obj. 8\*, Koristka).

## XIII.

### Über ein Adeno-Rhabdomyom der linken Lunge und Hypoplasie der rechten bei einer totgeborenen Frucht.

Von

Dr. med. Rahel Zipkin (Rußland),  
 z. Z. II. Assistentin am Pathologischen Institute Bern.  
 (Hierzu Taf. VII.)

Ich möchte an dieser Stelle über ein Adeno-Rhabdomyom der linken Lunge berichten, um so mehr, als ich in der mir zugänglichen Literatur nur einen einzigen, den von Helbing<sup>1)</sup> mitgeteilten, analogen Fall gefunden habe.

<sup>1)</sup> Über ein Rhabdomyom an der Stelle der linken Lunge von Dr. Carl Helbing. Zentralblatt für allg. Pathologie und patholog. Anatomie 1898, Bd. 9 S. 433.