

Literatur.

1. Recklinghausen, v., Die fibröse Ostitis etc. Festschrift zu R. Virchows 71. Geburtstage, 1891.
2. Goetsch, Über den Einfluß von Karzinommetastasen auf das Knochengewebe. Zieglers Beiträge, 39. Band, 2. Heft, 1906.
3. Askanazy, M., Beiträge zur Knochenpathologie. Festschrift zum 60. Geburtstage von Max Jaffe.
4. Fischer-Defoy, Vier Fälle von osteoplastischem Prostatakarzinom. Zeitschrift für Krebsforschung, 3. Bd., 2. Heft, 1905.
5. Erbslöh, Fünf Fälle von osteoplastischem Karzinom. Dieses Archiv, 163. Bd.
6. Zade, Ein primäres Magenkarzinom mit Skelettmetastasen. Zieglers Beiträge, 37. Bd., 3. Heft, 1904.
7. Cone, A case of carcinoma metastasis in bone from a primary tumor of the prostate. Bulletin of the John Hopkins Hospital, 1898.
8. Barth, Histologische Untersuchungen über Knochenimplantionen. Zieglers Beiträge, 17. Bd., 1895.
9. Marchand, Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft II, 1899.
10. Sasse, Ostitis carcinomatosa bei Carcinom der Prostata. Langenbecks Archiv f. klinische Chirurgie, 48. Bd., 1894.
11. Braun, Wiener medizin. Wochenschrift, 1896.
12. Bamberger u. Paltauf, Ein Fall von osteoplastischem Prostatakarzinom. Wiener klin. Wochenschrift, 1899, S. 1100.
13. Wolff, Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 52. Bd.
14. Comisso, Über osteoplastische Karzinome. Wiener klin. Wochenschrift, 1902, S. 1330.
15. Schmidt, M. B., Allgemeine Pathologie der Knochen. Lubarsch-Ostertags Ergebnisse, 1897.

IV.

Die Entwicklung der Hypophysadenome.

Ein Beitrag zur Lehre von den Geschwülsten.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bonn.)

Von

Dr. C. Löwenstein.

(Mit 2 Abbildungen im Text und Tafel II.)

Nachdem die Cohnheim-Ribbertsche Theorie von der Entstehung der Geschwülste aus embryonalen oder postembryonal isolierten Gewebskeimen durch neu aufgefundene Tatsachen immer mehr gestützt werden konnte, indem es vor allem

gelang, diese früher noch hypothetischen Keime in manchen Organen auch dann nachzuweisen, wenn sie sich noch nicht zu Tumoren entwickelt hatten — ich erinnere nur an die versprengten Nebennierenkeime (Grawitz), die Plattenepithelreste in der Thyreoidea und der Hypophysis (Erdheim), habe ich versucht, ob es nicht gelänge, diesen Nachweis auf eine Geschwulstform auszudehnen, die bisher für sehr selten angesehen wurde, die Adenome der Hypophysis. Es bewog mich dazu einerseits die Möglichkeit, das ganze Organ durch Serienschnitte genau zu untersuchen, andererseits ein eigentümlicher Befund, den ich anlässlich der Anfertigung von Kontrollpräparaten bei einer früheren Arbeit über Akromegalie von verschiedenen Hypophysen machte. Ich fand bei der mikroskopischen Untersuchung in dem Hirnanhange eines älteren Mannes einen etwa linsengroßen Gewebsbezirk, der sich in seinem ganzen Bau — er drängte die ihn kreisförmig einschließenden Drüsenalveolen bei Seite und brachte sie zur Atrophie — als umschriebene Neubildung, somit im großen und ganzen als Geschwulst angesehen werden mußte, und zwar infolge seines drüsähnlichen, dem normalen Gewebe des Vorderlappens fast gleichen Aufbaues, als Adenom. Bei Durchsicht der Literatur fand ich nun in Erdheims Arbeit über Hypophysenganggeschwülste die Bemerkung, daß Erdheim derartige umschriebene Hyperplasien, die er ebenfalls als echte Adenome anspricht, gar nicht selten im Hirnanhang älterer Leute fand. Auf Aufforderung Herrn Prof. Ribberts, dem ich auch an dieser Stelle meinen ergebensten Dank dafür sowie für Überlassung des Materials und das Interesse, das er dieser Arbeit entgegenbrachte, ausspreche, begann ich daher eine genauere Untersuchung der menschlichen Hypophysis cerebri.

Es wurden eine größere Anzahl Einzelschnitte angefertigt von einer Hypophyse eines menschlichen Embryos aus dem 4. Monat, von den betr. Organen mehrerer Neugeborner und einer Anzahl Erwachsener. Außerdem wurden 9 Hypophysen Erwachsener im Alter von 37 bis 70 Jahren in Serien geschnitten und von 3 Schnitten jedesmal zwei aufgeklebt. Fixiert wurden die Organe mit Zenkerscher Flüssigkeit (nur der Embryo hatte in 96 prozentigem Alkohol gelegen) und nach entsprechender Vorbehandlung in Zelloidin oder nach Behandlung mit Chloroformparaffin in Paraffin eingebettet. Schnittdicke 10 bis 15 μ . Färbung mit Hämatoxylin

alaun (Boehmer) und nach Differenzierung in verdünnter Salzsäure mit Eosin, z. T. ohne diese mit van Giesons Gemisch. Einbettung in Kanadabalsam (nach entsprechender Vorbehandlung mit Alc. absolut. u. Xylol). Die feineren, besonders von Benda angegebenen Methoden, wurden nicht angewandt, da sie einsteils nur für Einzelschnitte in Betracht kommen können, sodann aber etwas unsichere Resultate ergeben und vor allem die einfache Hämatoxylin-Eosinfärbung für unsere Untersuchungen völlig ausreichte und ganz eindeutige Ergebnisse brachte.

Ohne die hergestellten Präparate im einzelnen zu beschreiben, werde ich die Ergebnisse im Zusammenhang besprechen.

Zum Verständnis der pathologischen Wachstumsorgänge im Hirnanhang müssen die normalen vorher besprochen werden. Die Beschreibung der Entwicklung des Hirnanhangs soll indes nicht am Ende des Embryonallebens stehen bleiben, sondern bis in das höhere Alter fortgeführt werden, was bisher noch nicht im Zusammenhange geschehen ist. Das Hauptgewicht soll auf die histologischen Vorgänge gelegt werden.

Die Anlage des Vorderlappens — um den es sich speziell handelt — des Hirnanhangs entwickelt sich beim Menschen in der 4. Woche des embryonalen Lebens (His) durch eine Ausstülpung der Rathkeschen Tasche von der Mundhöhle aus (Rathke, Mihalkovics, Luschka u. a.) nach der Gehirnbasis zu. Diese Ausstülpung wird gebildet durch einen Gang, dessen blindes Ende sich zur Hypophysenhöhle erweitert, und selbst späterhin durch die verknorpelnde und verknöchernde Schädelbasis von dieser Höhle abgetrennt wird. Beim Menschen verschwindet er bis auf Reste, von denen später noch die Rede sein wird. Das Hypophysensäckchen besitzt eine bindegewebige Hülle und ist mit geschichtetem Zylinderepithel ausgekleidet.

In der zweiten Hälfte des zweiten Monats (His) treibt das Säckchen hohle, mit Zylinderepithel ausgekleidete Schläuche in das umliegende Bindegewebe, die sich vielfach durchflechten und ein Konvolut bilden, in das hinein von einem Ästchen der Karotis aus (Luschka) zahlreiche Kapillaren wachsen. Die Zellschläuche füllen sich bald mit einem homogenen Kolloid, das sich bei dem Embryo des 4. Monats mit Hämatoxylinalaun van Gieson stark braun und gleichmäßig färbte. Vom Gehirn aus ist dem Säckchen inzwischen der Trichter entgegen gewachsen, der sich mit ihm vereinigt und dessen Endanschwellung

den Hinterlappen der Hypophysis bildet. Die Alveolen vermehren und vergrößern sich und bilden beim Neugeborenen Schläuche, deren Wand mit zylindrischen, bald mehr kubischen, durch das Kolloid abgeplatteten, bald sehr hohen schmalen Zellen besetzt ist. Die Hypophysenhöhle verschwindet bis auf Reste.

Die Zellen sind beim Embryo hochzylindrisch. Der bläschenförmige Kern nimmt fast die ganze Breite des Protoplasmaleibes ein. Letzterer ist sehr zart, seine Grenzen oft schlecht sichtbar. Das Protoplasma ist ganz zartkörnig. Zellen mit grober chromophiler Körnelung finden sich beim Embryo überhaupt nicht. Ein ähnliches Aussehen haben die Zellen beim Neugeborenen.

Die Anordnung der Alveolen ist beim Neugeborenen ebenso wie beim Embryo sehr unregelmäßig, eine gewisse Ordnung lässt sich gleichwohl nicht erkennen. Zunächst befindet sich dort, wo Vorder- und Hinterlappen sich berühren, eine Platte, bestehend aus weiten, vielfach mit Kolloid oder schleimigen Massen angefüllten Alveolen, die „Markschicht“ Peremeschkos. An diese schließt sich nach vorne ohne scharfe Abgrenzung von ihr die Hauptmasse der Drüsenschläuche in unregelmäßiger Anordnung, die Peremeschko als die „Korkschicht“ bezeichnet. Diesen mittleren Teil von kugeliger, bis walzenförmiger, gegen die Markschicht leicht abgeplatteter Gestalt schließt als äußere die „Mantelschicht“ (Stieda) ein. Alle drei Schichten (Lothringer nennt die Markschicht „Epithelsaum“) gehen allmählich ineinander über. Die Markschicht zeichnet sich durch weite Alveolen, die z. T. die Reste der embryonalen Hypophysenhöhle darstellen, aus, die Mantelschicht besitzt schon beim Kinde parallel der Oberfläche verlaufende Alveolen. Die Alveolen der Korkschicht sind unregelmäßig angeordnet, scheinen indes hin und wieder von den zwei Bindegewebeknöpfen auszustrahlen, die vom Trichter aus in die Drüsensubstanz hineinragen.

Das ganze Organ wird von einer bindegewebigen Kapsel eingehüllt, die fast überall mit der Dura mater bezw. dem den Türkensattel auskleidenden Periost zusammenhängt. Nur außen an der Peripherie der Berührungsfläche von Vorder- und Hinterlappen befindet sich ein aus Fettgewebe bestehendes Polster.

Durch den Vorder- und Hinterlappen wird nämlich an dieser Stelle die Sella nicht ausgefüllt und in dem leeren Raume, der sonst hier entstehen müßte, liegt das Fettgewebe (siehe Fig. 1 und 4, Taf. II). An dieser Stelle besitzt die Hypophyse eine eigene Kapsel, an die das Fettgewebe stößt. Das ganze ist dann nochmals eingehüllt von dem Periost (siehe den Durchschnitt auf Taf. II, Fig. 1: Ka, F und P).

Die Unterscheidung der verschiedenen Schichten des Vorderlappens wird nun bald nach der Geburt deutlicher. Es treten nämlich in den Bildern bei einige Monate alten Kindern Zellen mit großem Protoplasmaleib auf, die sich zunächst noch schlecht färben und ein dunkles, aber schon größer granulierte Protoplasma besitzen. Bald nimmt dieses das Eosin stärker auf, und man erkennt in diesen Zellen die zuerst von Flesch und Dostoiewsky beschriebenen chromophilen Zellen in ihrer zuerst von Schoenemann unterschiedenen Form der „eosinophilen“, Bendas „azidophilen“ Zellen. Über die Bedeutung dieser Zellen ist viel diskutiert worden. Schoenemann selbst sah sie dort, wo sie in größeren Mengen auftraten, als pathologisch an. Dem widersprachen alle späteren Untersucher, besonders Benda und Erdheim. Die Vermehrung der eosinophilen Zellen ist ein normaler Vorgang, denn sie findet sich mit zunehmendem Alter bei jedem Individuum, wie das an meinen sämtlichen Präparaten zu sehen ist. Die eosinophilen Zellen besitzen Durchmesser von 10—14 μ . Ihr Körper ist angefüllt mit zahlreichen, groben, an ungefärbten Präparaten den Zellen ein dunkles, trübes Aussehen verleihenden, sich mit Eosin leuchtend rot färbenden Körnchen. Sie besitzen ein oder auch mehrere bläschenförmige Kerne. Die Hauptzellen messen etwa 7 μ in der Breite und 9 μ in der Höhe, manche sind auch kubisch geformt, und gleichen sie, abgesehen von ihrer Größe, sonst den embryonalen Zellen. Die eosinophilen Zellen gehen, was Comte zwar bestreitet, aus den Hauptzellen hervor. Denn nur so ist ihre Verteilung zu verstehen. Sie treten nämlich beim kindlichen Organ zunächst in der Korkschicht, und zwar vereinzelt, auf und bilden mit dem Alter fortschreitend allmählich diesen ganzen Teil der Drüse, nur wenige Hauptzellen zwischen sich als solche bestehend. In der

Markschicht indes und — hierauf lege ich besonders Gewicht — in der Mantelzone sind sie, was für letztere Stieda hervorhebt, nur vereinzelt anzutreffen, jedenfalls bleibt hier der embryonale Typus der Hauptzellen bis in das späteste Alter vorwiegend. Man sieht das an gut gefärbten Schnitten schon makroskopisch, indem bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung die Randzone des Vorderlappens blau, die Mitte rot gefärbt ist (s. Fig. 1). Dieses Verhältnis findet sich in jedem Hirnanhang des Erwachsenen. Einer von Benda gemachten Annahme, daß die verschiedenen Zellen verschiedenen Funktionsstadien einer Zellart entsprechen, da Übergänge zwischen den einzelnen Arten vorhanden sind, kann deshalb nur insofern beigepflichtet werden, als die Übergänge von den Haupt- zu den eosinophilen Zellen führen, niemals umgekehrt, da sonst ebenso oft die Verteilung der beiden Zellarten eine umgekehrte sein müßte, d. h. die eosinophilen müßten in der Hälfte der Fälle die Mantelzone, in der andern Hälfte die Körnerung den Zellen noch fehlt.

Der dritte Typus der Hypophysizellen wird von den zyanophilen (Schoenemann) oder amphophilen (Benda) gebildet. Sie besitzen die Größe der eosinophilen Zellen oder sind noch größer wie sie. Sie haben das gleiche grobgranulierte Protoplasma wie die eosinophilen, nehmen indes bei der Färbung mit Hämatoxylin einen tiefblauen Farbenton an. Benda nimmt an, daß sie durch Verlust der azidophilen Körnerung aus den azidophilen Zellen hervorgehen, wofür auch ihr Gehalt an großen Fettropfen, den früher oft mißdeuteten „Vakuolen“ spricht, der nach Erdheim's Untersuchungen eine Anzeige für ihr Alter darstellt. Zudem treten diese zyanophilen Zellen erst im höheren Alter auf, wo die eosinophilen an Zahl etwas abnehmen.

Sehe ich nun ab von den Drüsen, die Erdheim bei Kindern an der Grenze von Vorder- und Hinterlappen fand,

und die er ihrem Bau nach als Speicheldrüschen deutet, die in die Hypophysenhöhle münden und, wie mir scheint, in diese hinein ein schleimiges Produkt absondern, ferner von den erweiterten Follikeln, die man an der gleichen Stelle auch im späteren Leben findet und die zum Teil aus jenen Drüschen hervorgegangen sind, ferner von den Plattenepithelresten, die ebenfalls Erdheim als erster als solche deutete und auf die er die hier vorkommenden Plattenepithelkarzinome zurückführen konnte, so bleibt noch eine weitere Bildung zu besprechen, die von den verschiedensten Autoren erwähnt und abgebildet wird, nämlich die sog. „nackten Kerne“ (Luschka, Langen, Peremeschko u. a.) und „Kernhaufen“ (Rogovitsch, Stieda u. a.). Schon Dostoiewsky sah die „nackten Kerne“, die ohne Protoplasma in den Alveolen liegen sollten, als von zerfallenen Zellen abstammend an. Die Kernhaufen werden beschrieben als bestehend aus einer Anzahl von Kernen, die in ein Protoplasma eingebettet sind, welches keine Zellgrenzen erkennen läßt, und werden von Rogovitsch als „unfertiges, embryonales“ Gewebe gedeutet. Schon oben ist darauf hingewiesen, daß das embryonale Gewebe der Hypophysis in ihrem Vorderlappen aus hochzylindrischen Zellen besteht und nicht aus einem Syncytium mit Kernen. Mit Erdheim muß ich nach meinen Präparaten, in denen sich häufig solche Bildungen fanden, annehmen, daß es sich um postmortale Veränderungen in den Hauptzellen handelt, wie auch hier wieder betont werden soll, daß derartige Veränderungen sehr bald nach dem Tode einzutreten scheinen und besonders die Haupt- und ihnen ähnliche Zellen zu betreffen scheinen. Benda erwähnt noch, daß er die „Kernhaufen“ besonders in der Greisenhypophyse traf. Daß es sich bei letzteren indes wahrscheinlich um andere Bildungen handelt, werden wir gleich sehen.

Wie schon erwähnt, werden nicht alle Zellen zu chromophilen Zellen differenziert, in der Markschicht, in dem sog. Fortsätze, d. h. dem Teil des Vorderlappens, der sich in dünner Schicht am Trichter hinaufzieht, und vor allem in der Mantelzone bleibt der embryonale Typus der Zellen, die Hauptzellen, zum größten Teil undifferenziert bestehen. Einzelne oder kleine Gruppen von Hauptzellen liegen auch in der Korkschicht. Wie

man nun aus den Präparaten ersehen kann, beginnen bei einer Anzahl Individuen diese nicht differenzierten Zellen von embryonalem Typus etwa um die Mitte der dreißiger Jahre sich zu vermehren. Man sieht (Fig. 2, Taf. II) besonders in der Mantel-, aber auch hin und wieder in der Korkschicht oder Markschicht diesen oder jenen Alveolus, der statt der gewöhnlichen 20—100 Zellen in einem Durchschnitt etwa 800 enthält, und zwar sind dieses, abgesehen von der einen oder anderen eosinophilen Zelle, die wohl schon lange in diesem Alveolus lag und durch ihre Fettvakuolen eventuell als ältere Zelle erkennbar ist, nur Zellen vom Typus der Hauptzellen, oft noch etwas kleiner wie diese und den Zellen des Embryos gleichend. Sie sind hochzylindrisch und vielfach sehr schmal, wie plattgedrückt, was indes wohl durch den infolge der Zellvermehrung angewachsenen Druck in dem Alveolus hervorgerufen sein kann. Oft liegt dieser Alveolus für sich als einziger, indem die ihn umgebenden nichts Abnormes zeigen. Vor allem unterscheidet sich dieser Alveolus von den ihn umgebenden und, nach den Abbildungen zu schließen, auch vor allem von den „Kernhaufen“ Rogovitschs durch seine abnorme Größe. Er mißt z. B. 250 μ statt der gewöhnlichen 60—100 μ . Ein solcher Alveolus ist in Fig. 2, Taf. II, abgebildet. Vielfach indes und besonders im späteren Alter, liegen diese Alveolen nicht mehr vereinzelt. Sei es nun, daß der eine oder andere Nachbaralveolus ebenfalls sich in der beschriebenen Weise vergrößert — aber das könnten aus gleich anzugebenden Gründen nur ganz vereinzelte Nachbaralveolen sein —, oder, was nach unseren Präparaten das wahrscheinlichere ist, daß der Alveolus schon jetzt nur aus sich selbst herauswächst, kurzum, man sieht in anderen Organen oder in tiefer gelegenen Serienschnitten schon 3, 6, zuletzt eine größere Anzahl derartiger Alveolen zusammenliegen, wie dieses in Fig. 3, Taf. II, abgebildet ist. Zugleich mit oder bald nach dem Epithel hat nun auch das Bindegewebe angefangen zu wuchern. Man erblickt in und zwischen den stark vergrößerten Alveolen schmale und sehr breite Bindegewebszüge, die als die Quer- bzw. Flachschnitte von Bindegewebssepten zu deuten sein dürften, die sich von den Wänden

der Alveolen aus erheben. In diesen Bindegewebssepten verlaufen auch Blutkapillaren, die offenbar ebenfalls schon früh angefangen haben zu wuchern, denn in einem der untersuchten Präparate (Nr. 3) konnte ich beobachten, daß mitten in dem Durchschnitt eines einzelnen, stark vergrößerten Alveolus ein Gefäßdurchschnitt lag, der von allen Seiten von den gewucherten Epithelzellen umgeben wurde. Diese Epithelzellen entsprechen, wie schon erwähnt, dem Typus der embryonalen Zellen. Nur die Kerne sind auch im Verhältnis zum Protoplasma größer wie in den embryonalen und den Hauptzellen, und unterliegen im Gegensatze zum Protoplasma, nicht so stark wie in den Hauptzellen, den postmortalen Veränderungen. In der in Fig. 3, Taf. II, abgebildeten Wucherung sind sie bläschenförmig, besser erhalten als die Kerne der normalen, die Wucherung umgebenden Alveolen, die zum Teil pyknotisch und kleiner sind wie erstere.

Es sei hier kurz eingeschaltet, daß nach unseren Präparaten die verschiedenen Kernformen durch postmortale Veränderungen hervorgerufen werden, wenigstens in der größten Anzahl der Fälle. Je frischer die Hypophysen fixiert werden, desto größer ist die Anzahl der bläschenförmigen Kerne, die bei längerem Liegen der Leiche vielfach pyknotisch werden. Ein gleiches Verhalten der Kerne beschreibt Peiser für die Rattenschilddrüse.

Nach der gegebenen Beschreibung der Gebilde dürfte es keinem Zweifel mehr unterliegen, daß wir es in dem in Fig. 3, Taf. II, abgebildeten Gewebekomplex bereits mit einem kleinen Adenome zu tun haben. Dieses Adenom ist, um es kurz zu wiederholen, aufgebaut aus einem Alveolen bildenden Bindegewebsgerüst. Die Alveolen sind dicht angefüllt von hohem, vielschichtigem Zylinderepithel, das am meisten dem Typus der embryonalen und Hauptzellen gleicht und dementsprechend nicht selten Kolloid abscheidet.

Diese kleinen Adenome sitzen fast stets in der Mantelzone, und da hier stets die Hauptzellen überwiegen, dürften sie aus diesen — schon abgesehen von dem Aussehen ihrer Zellen — abzuleiten sein. Die chromophilen Zellen fehlen ihnen noch. Die Bildungen besitzen in

den von mir untersuchten Organen bis auf das größere Adenom in Organ 9 eine durchschnittliche Größe von $0,7 \times 1,5$ mm in den größten Durchmessern im Präparat. Die Adenome sind schon trotz ihrer Kleinheit gut gegen die Umgebung abgegrenzt, indem ihnen zwar, abgesehen von der einen Seite, mit der sie direkt an die Bindegewebskapsel, die das ganze Organ einhüllt, stoßen, eine solche sonst fehlt, sie bedrängen indes die anliegenden Alveolen des normalen Drüsengewebes (s. Fig. 3, Taf. II) und liefern dadurch einen weiteren Beweis, daß es sich hier um eine Neubildung handelt. Die bedrängten Alveolen legen sich wie ein Mantel um die Geschwulst. Bei weiterem Wachstum werden sie immer schmäler, ziehen sich lang aus und enthalten dann nur noch eine einfache Reihe von Drüsenzellen, die mehr und mehr atrophisch werden und bald verschwinden, unter Verlust zunächst ihres Protoplasmas, dann weiterhin gehen auch die Kerne zugrunde. In einem Falle sah ich eine kleinere Wucherung von einem breiten Bindegewebsstreifen von den normalen Alveolen stellenweise abgetrennt. Bei starker Vergrößerung bemerkte man in diesem Streifen kleine, rundliche, scharf umgrenzte Lücken, in denen einzelne oder einige atrophische Drüsenzellen lagen, die durch ihr verschieden gekörntes Protoplasma als solche sicher zu erkennen waren. Der Bindegewebsstreifen war also aus den Wänden der atrophen Drüsen gebildet.

Diese kleinen Tumoren wachsen nun langsam weiter, indem sich in ihrem Innern immer neue Epithelzellen bilden, die die Alveolen erweitern. Das Bindegewebe wächst mit und entsendet seinerseits auch neue Septen in die Alveolen hinein, die natürlich mit Epithel, dessen Schichten mit der Größe des Tumors an Zahl abnimmt, überkleidet sind. Ein derartiges größeres Adenom ist in Fig. 1, Taf. II, bei Lupenvergrößerung abgebildet. Es stammt aus Organ 9 (s. u. die Tabelle). Nach dem oben schon bei dem erst aus wenigen Alveolen bestehenden Adenome beschriebenen Verhalten der an die Geschwulst anstoßenden Alveolen des normalen Teiles der Drüse dürfte es nicht zweifelhaft sein, daß das Wachstum auch dieser kleinsten Adenome nur aus sich heraus geschieht und nicht, wie Benda für die größeren annimmt, dadurch, daß auch die Nachbar-

alveolen zur Wucherung „gereizt“ werden, eine Ansicht, die Ribbert ja für jegliches Geschwulstwachstum für unzulässig erachtet. Wenn man nun auch nicht stets die Stadien der Atrophie dieser die Geschwulst umgebenden Alveolen verfolgen kann, so spricht auch dann nichts dafür, daß sie Anteil nehmen an dem Bau des Tumors. Bei den größeren Tumoren ist eine Täuschung, die ein Wachstum jener Alveolen annehmen lassen könnte, leicht erklärlich. Man sieht nämlich bei größeren Adenomen am Rande des Tumors normale Alveolen in offener Kommunikation mit den Alveolen des Tumors und zum Teil, besonders auf der dem Tumor zugewendeten Seite, mit zahlreichen Zellen angefüllt. Die Erklärung ist einfach und die verschiedenen Bilder sprechen für ihre Richtigkeit: durch Druck und Zerrung sind die Alveolen, die dicht am Tumor liegen — und sie haben natürlich den größten Druck auszuhalten —, stark in die Länge gezogen und so gezerrt, daß ihre Wandung geplatzt ist. In die so geschaffene Öffnung dringen die Zellen des Tumors ein und mischen sich mit denen des alten Alveolus, dessen Zellen wohl zum größten Teil bald zugrunde gehen, die eine oder andere sieht man in etwas vom Rande entfernten Alveolen des Tumors noch liegen. Für eine Wucherung dieser Zellen spricht nichts.

Bei weiterem Wachstum des Tumors geht das Drüsenepithel einige Änderungen ein. Zunächst ist es, wie schon erwähnt, oft nur noch ein- oder zweischichtig und die Epithelzellen sitzen dem Bindegewebe nicht mehr mit ihrer Längsachse senkrecht auf, sondern meistens im spitzen Winkel. Sie entfernen sich von ihrer ursprünglichen Form vielfach, indem sie sehr lang auswachsen und dünne Spindeln bilden. Hierauf dürfte die Verwechselung dieser Tumoren mit Spindelzellsarkomen vielleicht zurückzuführen sein. Dann aber tritt jetzt nicht selten eine eosinophile Körnelung der Zellen auf, indem der Protoplasmaleib größer und rundlicher wird und grobe Körnchen in ihm sichtbar werden, die sich leuchtend rot mit Eosin färben. Es wiederholt sich also derselbe Vorgang wie bei der oben beschriebenen Entwicklung der normalen Drüse. Nunmehr haben wir das fertige Bild des großen Hypophysenadenoms. Der Tumor wächst, aber nur in seltenen Fällen —

hauptsächlich bei Akromegalie — über die Grenzen des Organs hinaus. Das Wachstum geht offenbar außerordentlich langsam vor sich, denn größere Tumoren sind sehr selten und selbst bei Akromegalie spricht vieles dafür, daß die Tumoren jahre-, vielleicht Jahrzehntelang bestehen können, ohne infolge ihrer Kleinheit klinische Erscheinungen hervorzurufen. Ich gebe in Fig. A (Textabbildung) das histologische Bild dieser Adenome wieder. Der Tumor stammt von einem bereits früher beschriebenen Falle von Akromegalie. Ihm gleichen in ihrem Aufbau die kleinen Adenome,

die ich in Organ 2, 5,
7 und 9 fand (s. Tab.).

Die Tumoren, die derartig gebaut sind, möchte ich alveolare Adenome nennen.

Sie sind im ganzen gutartiger Natur und werden nur durch ihren Sitz, falls sie die Grenzen der Sella überschreiten, gefährlich. Sie können dann die knöchernen Wände der Sella zerstören, wachsen aus ihr heraus

und verdrängen die Teile an der Basis des Gehirns, besonders die Karotiden und die Augennerven. Auch der Boden des dritten Ventrikels kann komprimiert werden. Es ist nicht meine Absicht, die dadurch hervorgerufenen Erscheinungen hier zu besprechen, und muß ich es mir auch versagen, auf den Zusammenhang zwischen diesen Tumoren und der Adipositas universalis oder der Polyurie mit oder ohne Melliturie einzugehen. Letzteren Punkt habe ich kurz in einer früheren Arbeit besprochen, ersteren hat besonders Erdheim einer eingehenden Kritik unterzogen. Erdheim ist es auch gelungen, die vergrößerte Hypophysis auf der Röntgenplatte zu diagnostizieren.

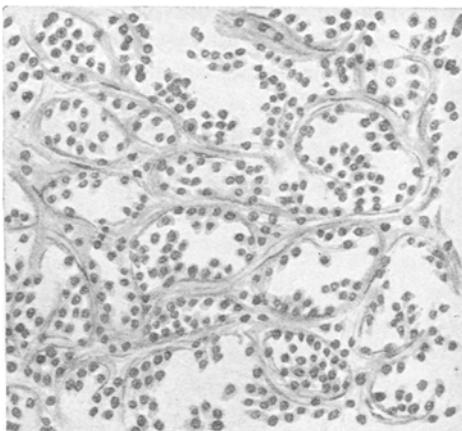


Fig. A. (Vergrößerung etwa 200 fach.)

Es ist nun nur ein Teil der Hypophysisadenome in der bis jetzt beschriebenen Art gebaut und nur als solche diagnostiziert, ich nenne die von Loeb und Arnold, Weigert, Eisenlohr, Weichselbaum, Ribbert, Breitner, v. Hippel, Wolf, Benda, Erdheim und Cagnetto, sowie den in Fig. A abgebildeten; ferner wie letzterer und ebenso die von Benda und Cagnetto bei Akromegalie gefundenen von Marie und Marinesco, Tamburini, Linsmayer und Boltz. Die andern gingen ohne Akromegalie einher. Die übrigen bei Akromegalie gefundenen Tumoren des Hirnanhangs gehen unter verschiedensten Bezeichnungen durch die Literatur, Lymphosarkome, Spindelzellensarkome, Angiosarkome, oder sie werden, wie dieses neuerdings noch Schoenborn tut, in die Gruppe der Peritheliome gerechnet, einer Geschwulstart, deren Vorkommen überhaupt noch nicht bewiesen ist. — Erst Bendas Untersuchungen haben für diese zweite Art der Hypophysentumoren viel zur Klärung beigetragen, und es ist wahrscheinlich, für einige dieser Geschwülste bereits nachgewiesen, daß es sich hier um echte Adenome der Hypophysis handelt. Jedenfalls sollte man, ehe man die Diagnose auf irgend eine Art von Sarkomen stellt, entweder die von Benda angegebenen Methoden zur Färbung und Auffindung etwa vorhandener chromophiler Zellen anwenden, oder wenigstens die schon von Benda gegebene Abbildung, die auch mir in einem Falle von Akromegalie (a. a. O.) gestattete, die Geschwulst als Adenom zu diagnostizieren, vergleichen. Ich gebe hier nochmals die Abbildung dieses Geschwulsttypus in Fig. B (Textabbildung), bemerke dazu indes, daß man so klare Bilder nicht an allen Stellen der großen Tumoren und meistens nur an sehr dünnen Schnitten (3—5 μ) erhält. Die Entwicklung dieser Geschwulstform läßt sich auf folgende Art erklären:

Bei den bisher beschriebenen alveolären Adenomen wuchs zugleich mit dem Epithel das Bindegewebe durch Bildung neuer, in die Alveolen ragender Septen. Tritt nun diese Septenbildung gegenüber der Epitelwucherung zurück, oder besteht die Wucherung des Bindegewebes nur im Aussenden einiger Sprossen in das sich stark vermehrende Epithel, so bekommen wir ein Bild, wie es in Fig. B. dargestellt ist. Der Tumor besteht aus kleinen, kubischen

bis spindligen Zellen, die ganz unregelmäßig in ungeheuren Mengen nebeneinander liegen und nur dort einige Regelmäßigkeit erkennen lassen, wo dieser Haufen von Epithelzellen — denn um solche handelt es sich, wie wir sehen werden — von einem Gefäße oder von einer

Bindegewebssprosse durchzogen werden. Um diese herum ordnet sich das Epithel, indem es den Querschnitten strahlenförmig aufsitzt. Sonst läßt sich von einem bindegewebigen Reticulum nichts erkennen.

Dieser Typus der Adenome ging bisher, wie oben erwähnt, unter den verschiedensten Namen. Die Zellen haben große Ähnlichkeit mit Lymphocyten, besonders infolge ihres geringen Protoplasmas und ihres großen Kernes. Manchen, z. B. Strümpell, fiel indes ihre Ähnlichkeit mit den Hauptzellen der normalen Hypophyse auf, und nur der Umstand, daß er offenbar diese Hauptzellen für bindegewebiger Abkunft hielt, ließ Strümpell die Diagnose auf Sarkom stellen. Benda gelang es nun durch besondere Färbemethoden, auf die hier nicht näher einzugehen ist (s. Lit.-Verzeichnis), in einigen von diesen Zellen eine chromophile, azidophile Körnelung nachzuweisen und so ihre Identität mit den Epithelzellen des Vorderlappens festzustellen. Benda standen zunächst vier eigene Fälle von Akromegalie zur Verfügung, in denen ihm der Nachweis in den betreffenden Tumoren gelang. Sodann vermochte er noch nachträglich in dem früher von Mendel veröffentlichten Falle von Akromegalie, wo Mendel den Tumor als Sarkom angesehen hatte, die azidophile Körnelung in einigen der Zellen nachzuweisen und somit auch hier den Adenomcharakter des Tumors festzulegen. Im übrigen weist

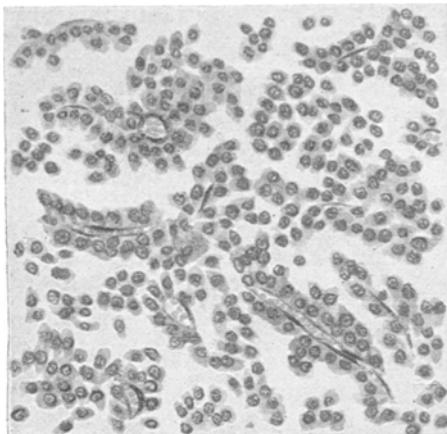


Fig. B. (Vergrößerung etwa 200fach.)

Benda darauf hin, daß auch Hanau in mehreren Fällen aus der Ähnlichkeit der Tumor- mit den Hauptzellen den epithelialen Charakter der Tumoren diagnostiziert hatte. Ob nun die Diagnose „Adenom“ für alle bisher unter anderm Namen geführten Hypophysistumoren dieser und ähnlicher Art zu trifft, läßt sich heute natürlich nicht mehr feststellen.

Nach allen Beschreibungen, die von dem klinischen und grobanatomischen Verhalten dieser Tumoren bisher gegeben wurden, vor allem aber auch nach dem histologischen Bilde, in dem der Zellreichtum so sehr in die Augen springt, haben wir es hier mit einem bösartigeren Gewächse zu tun und dürfen diese Tumoren als „maligne Adenome“ zu bezeichnen sein. Sie wachsen offenbar schneller und überschreiten die normalen Gewebsgrenzen häufiger wie die alveolären Adenome, die als der benigne Typus angesehen werden können. Sie zerstören den umgebenden Knochen, wachsen in die Keilbeinhöhle hinein, dringen durch die Gehirnsubstanz, die Nervenscheiden usw., ja, es ist nunmehr, und zwar von Cagnetto, auch ein Fall — wohl der einzige bisher veröffentlichte — von Metastasenbildung dieser malignen Adenome beschrieben worden.

Oben wurde zum Teil beschrieben, auf welche Weise die Entwicklung dieses Typus zu denken ist. Welches sind nun die ersten Anfänge dieser Art von Adenomen? Es scheint, daß die malignen Adenome auf verschiedene Weise entstehen können. Zunächst findet sich bei manchen Beschreibungen der Autoren angegeben, daß nur ein Teil der Geschwülste adenomatös, ein anderer ganz unregelmäßig gebaut sei, z. B. bei Ribbert und bei v. Hippel. Nach diesen Angaben scheint der betreffende Tumor teilweise nach Art der malignen gebaut zu sein, so daß er anfangs gutartig unter Alveolenbildung, späterhin bösartig unter Zurücktreten des Bindegewebes und starker Entwicklung der Epithelzellen gewachsen ist. v. Hippels Angabe läßt diese Annahme um so richtiger erscheinen, als sich bei seinem Adenom die unregelmäßige Anordnung der Zellen im Zentrum, wo das stärkste Wachstum der Tumoren statthat, findet. Die Malignität ist dann auch hier nur eine Wachstumserscheinung (Ribbert).

Nach einem Befunde, den ich in der Hypophysis Nr. 2 (s. Tabelle) machen konnte, erscheint es mir wahrscheinlich,

daß diese malignen Adenome auch von vornherein die oben beschriebene Bauart besitzen können. Es fand sich nämlich in der Mantelzone dieses Organs eine Stelle, deren Durchmesser im Präparate $0,6 \times 1,5$ mm betragen, die in gleicher Weise gebaut war wie die malignen Adenome: es war ein Haufen von Zellen, die den Zellen dieser Tumoren glichen und die ganz unregelmäßig, nur stellenweise um einige Bindegewebs- und Gefäßquerschnitte radiär angeordnet waren. Da die Bildung in der Mantelzone saß, die Nachbaralveolen komprimiert und die Zellen in diesen größtenteils zur Atrophie gebracht hatte, Merkmale, wie sie oben für Adenome als charakteristisch beschrieben wurden, so dürfte es hier sich ebenfalls um eine Neubildung vom Typus der malignen Adenome handeln.

Nun ist aber noch eine dritte Art der Entstehung denkbar. Nachdem die älteren Autoren wenig darauf geachtet hatten, ist besonders von Erdheim hervorgehoben worden, daß das Gewebe des Vorderlappens der Hypophyse fast bei jedem älteren Individuum in den Hinterlappen hineinwuchert. Dieses Verhalten der Hypophyse kann auch nach meinen Präparaten durchaus bestätigt werden. Das Hineinwachsen findet nun nicht überall dort statt, wo Vorder- und Hinterlappen sich berühren, sondern hauptsächlich an der Peripherie dieser Berührungsfläche. Die Wucherung geht aus von dem Gewebe des Teiles des Vorderlappens, der an den Hinterlappen grenzt, also von der Markschicht. Schon oben ist betont worden, daß wie in der Mantel-, so auch in der Markschicht die eosinophilen Zellen gegenüber den Hauptzellen gänzlich in den Hintergrund treten und an Zahl hier sehr gering sind. Das bestätigt unsere Auffassung von der Wucherungsfähigkeit des embryonalen Typus, der Hauptzellen, im vollsten Maße. Dem entspricht auch die Art der Zellen, die man im Hinterlappen findet: es sind $8-9\text{ }\mu$ große, kubische Zellen mit $5-6\text{ }\mu$ großem Kern (Durchmesser der Zellen bzw. Kerne), die den Hauptzellen, besonders aber den Zellen der malignen Tumoren gleichen, zumal sie vielfach etwas mehr Protoplasma besitzen, wie die Hauptzellen. Eine eosinophile Körnelung fehlt den Zellen oder ist hin und wieder angedeutet. Sie gleichen auch hier den erwähnten Zellen.

Die Wucherungen sind nun selten alveolär angeordnet, sondern die Zellen wachsen ganz unregelmäßig, bald einzeln, bald in größeren Haufen liegend, in das lockere Gewebe des Hinterlappens hinein. Dabei bleiben sie aber nicht stets stehen, sondern sie vermögen, wie Fig. 4 Tafel II zeigt, die Kapsel des Organs zu durchbrechen und sich außerhalb desselben, z. B. in dem Fettgewebe, weiter zu verbreiten, d. h. das Wachstum hat einen gewissen Grad von Malignität. Es ist daher annehmbar, daß diese Bildungen ebenfalls die Grundlage der großen malignen Adenome bilden können.

Nachdem somit dargelegt ist, wie die Entwicklung der Hypophysenadenome vor sich geht, sollen noch einige weitere Punkte besprochen werden.

Schon oben wurde erwähnt, daß das normale Hypophysengewebe durch postmortale Veränderungen leicht geschädigt wird. Solche Veränderungen treten in gleichem Maße an den Adenomen auf. Bei ihnen werden aber nicht selten regressive Vorgänge beobachtet, die sich während des Lebens abgespielt haben müssen. In den größeren Adenomen findet man so hyaline und colloïde Veränderungen am Epithel und erstere auch am Bindegewebe (Breitner, Weichselbaum, Ribbert) und auffallend häufig Nekrosen und Blutungen (Eisenlohr, Weichselbaum, Breitner, Linsmayer, Verf.). Die Erscheinung beruht offenbar auf der, besonders im Vergleich zum normalen Organ, geringen Gefäß- und Blutversorgung der Tumoren.

Es ist nunmehr noch auf die Häufigkeit der Hypophysenadenome einzugehen. Die bisher herrschende Ansicht (Weigert, Wolff, v. Hippel u. a.) ging dahin, daß die Hypophysenadenome zu den größten Seltenheiten gehören. Das kann nach diesen Unternehmungen nicht mehr behauptet werden. Zur Übersicht lasse ich eine Zusammenstellung der systematisch, d. h. durch Serienschnitte untersuchten Organe hier folgen.

Hieraus ergibt sich die auffallende Tatsache, daß sich — ganz abgesehen von den Wucherungen in den Hinterlappen hinein — bei fünf von den neun über 37 Jahre alten Leuten Wucherungen fanden, die nach obigen Auseinandersetzungen als Adenome aufzufassen sind. Hierhin

sind nicht die beginnenden Adenome, d. h. die einzelnen stark vergrößerten Alveolen gerechnet, von denen einer in Fig. 2 abgebildet ist.

Bei Kindern sah ich weder Adenome noch vergrößerte Alveolen.

Obiger Satz von der Seltenheit der Hypophysenadenome muß daher dahin abgeändert werden, daß man sagt: Hypophysenadenome sind bei jungen Leuten selten, bei älteren Leuten, jenseits des 40. Jahres, häufig. Sie bleiben indes auch hier meistens nur klein und überschreiten selten die Grenzen des Organs.

Nach diesen Untersuchungen erscheint nunmehr der Hirnanhang, soweit sein Vorderlappen in Betracht kommt, als ein enorm wucherungsfähiges Organ. Wie ist das zu erklären?

Organ Nr.	Geschlecht	Todesursache (Anatom. Diagnose)	Alter	Anzahl und Durch- messer der Adenome mm
1	m.	Miliare Tuberkulose beider Lungen	37	0
2	m.	Anämie nach Exstirp. Care. int.	40	{ 1. 0,55 × 0,5 2. 0,6 × 1,5
3	w.		43	0
4	m.	Struma. Lungen- gangrän. Pleura- empyem.	45	0
5	m.	Carc. pylori		
6	w.	Multipl. Sklerose Peri- tonitis	54	{ 1. 0,6 × 1,4 2. 1,4 × 1,7
7	m.	Lungenemphysem. Hypertr. d.r. Ventr.	55	0,7 × 1,4
8	w.	Struma. Pneumonie, Gangraena pulm. Pleuritis	68 70	0,47 × 1,4 0
9	m.	Carc. pylori	70	3,0 × 4,5 ¹⁾

Es sei noch bemerkt, daß Organ Nr. 6, 7 und 9 nur teilweise, da sich schon in den ersten Präparaten eine Wucherung fand, untersucht wurden.

¹⁾ Der Tumor war erst beim Durchschneiden des Organs an seiner sehr hellen Farbe erkennbar, die von dem dunklen Drüsengewebe scharf abstach. Die Fig. 1 ist nach einem gefärbten Präparat gezeichnet.

Bisher wurde der Hirnanhang für ein in absteigender Entwicklungsrichtung sich befindendes Organ gehalten (Strümpell u. a.). Aber schon Mihalkóvics betont gerade das Gegenteil: Amphioxus hat keine Hypophyse, die Myxinoiden besitzen eine solche, bei höheren Wirbeltieren reduziert sie sich nicht nur nicht, sondern sie nimmt im Gegenteil zu. Demnach befindet sie sich in aufsteigender Entwicklungsrichtung. Wie die Phylogenie, lehrt das auch die Ontogenese: während beim Menschen die Differenzierung der Hypophysenzellen beim Embryo fehlt, beginnt sie nach der Geburt mit dem Auftreten der Umwandlung eines Teils der Hauptzellen, die den embryonalen Zelltypus darstellen, in chromophile Zellen und nimmt mit dem Alter zu, etwa bis zum 40. Lebensjahr. Niemals werden aber sämtliche Hauptzellen differenziert, stets behält ein Teil seinen embryonalen Typus und somit seine Wachstumsenergie bei, und zwar vorwiegend in der Markschicht, der Mantelzone und im sog. Fortsatz, d. h. dem Teil des Vorderlappens, der am Trichter eine Strecke weit hinaufzieht und oben knopfförmig endet (Luschka, Erdheim u. a.). Hier, an diesen drei Stellen, ist auch der typische Sitz der Wucherungen; von den sieben in obigen neun Organen enthaltenen Adenomen (in zwei Organen fanden sich je zwei kleine Adenome) saßen sechs in der Mantelschicht. Die Wucherungen in den Hinterlappen gehen von der Markschicht aus, im „Fortsatz“ sah Erdheim ein kleines Adenom. Da Hauptzellen überall in dem Organ auch noch beim Erwachsenen, wenn auch nur vereinzelt oder zu wenigen, vorhanden sind, so widerspricht das Vorkommen der kleinen Adenome in der Korkschicht nicht unsrern Anschauungen.

Ein weiterer Beweis für die große Wucherungsfähigkeit der Hypophyse ist das Vorkommen zahlreicher vergrößerter — voneinander völlig getrennter Alveolen — in demselben Organ und, wie ich es in zwei Fällen sah (s. Tab.), mehrerer ebenfalls voneinander unabhängiger kleiner Adenome in einer Hypophyse.

Ist die Hypophyse aber ein sehr wucherungsfähiges Organ, so ist das Auftreten von Geschwülsten — offenbar in den meisten, wenn nicht allen Fällen Adenomen — bei Akromegalie

Fig. 1.

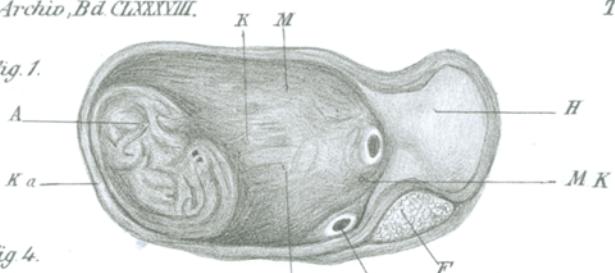


Fig. 4.

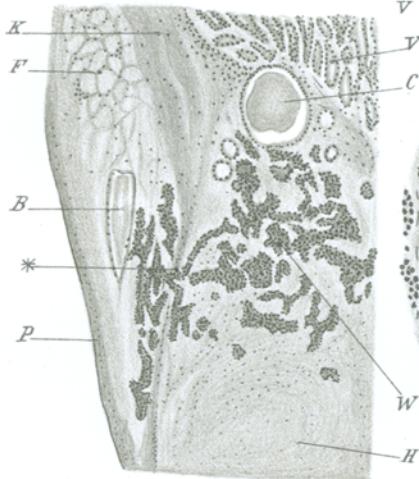


Fig. 2.

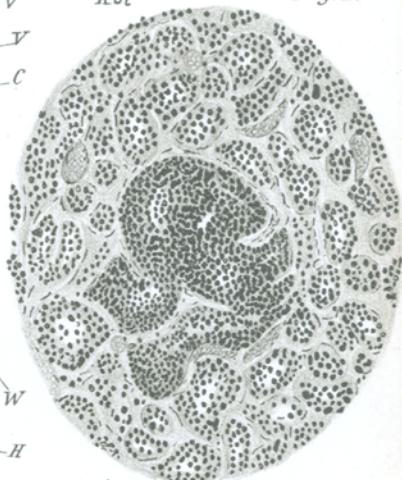
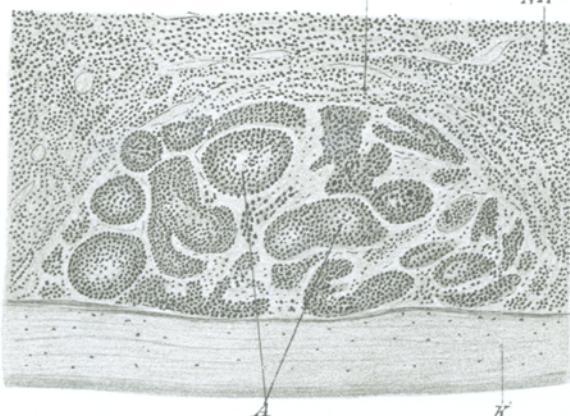


Fig. 3.



nichts Überraschendes, da wir bei der Akromegalie ein gesteigertes Wachstum nicht nur der „Spitzen“, sondern ebenso der parenchymatösen Organe haben, ein Wachstum, das an den Organen des Kopfes besonders stark hervortritt, ja hier beginnen kann, wie die Fälle von Israel und Bleibtreu lehren, und das besonders auch die sog. Blutdrüsen, Schilddrüse und Nebenniere, mit denen die Hypophysis nach verbreiterter Ansicht anatomisch und physiologisch Ähnlichkeit hat, betreffen kann. Im übrigen habe ich die Frage schon an anderer Stelle erörtert.

Es spricht durchaus nicht dagegen, daß die bei weitem größte Anzahl der Akromegalen ihre Krankheit vor dem 40. Lebensjahr erworben hat, wo Wucherungsvorgänge in der Hypophyse gewöhnlich noch nicht stattfinden. Die Grundlage der Adenome, d. h. die so enorm wucherungsfähigen, embryonalen, Hauptzellen, sind gerade bei jüngeren Individuen noch zahlreicher als bei älteren.

Zum Schlusse möchte ich noch darauf hinweisen, daß gerade dann, wenn die Differenzierung der Hauptzellen zu eosinophilen Zellen ihre größte Ausdehnung erreicht hat und — ein Teil der Drüsenzellen bleibt undifferenziert — damit aufhört, etwa um das Ende der dreißiger Jahre, daß dann die Geschwulstbildung mit der Vergrößerung einiger Alveolen, wie beschrieben, ihren Anfang nimmt.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. II.

- Fig. 1. Sagittalschnitt durch den seitlichen Teil der Hypophysis Nr. 9. Lupenvergrößerung (etwa 6 : 1). V Vorderlappen, K Korkschicht, MK Markschicht, M Mantelschicht, Kol Kolloidzysten, H Hinterlappen, F Fettgewebe, Ka Kapsel der Hypophyse; A Adenom in der Mantelschicht.
- Fig. 2. Stark vergrößerter Alveolus aus Organ 3. Vergr. etwa 100 : 1. Der Alveolus mißt im queren Durchmesser 250 μ , die ihn umgebenden zwischen 50 und 100 μ .
- Fig. 3. Kleines Adenom aus der Mantelschicht des Organs 6. A Alveolen des Adenoms, NA normale Alveolen, KA komprimierte Alveolen, K Kapsel des Organs. Vergr. etwa 40 : 1.
- Fig. 4. Wucherung des Vorderlappens in den Hinterlappen. Aus Organ 2. V Vorderlappen, H Hinterlappen, C Kolloidzyste der Markschicht,

H Hypophysenkapsel, P Periost, B Blutgefäß, F Fettgewebe,
W wucherndes Epithel, das bei * die Kapsel der Hypophyse
durchbricht und in das Fettgewebe hineinwächst. Vergr. 40:1.

Literatur.

- Benda, C., Bericht über vier Fälle von Akromegalie. Deutsche mediz. Wochenschr. 1901. S. 537.
- Derselbe, Über den normalen Bau und einige pathologische Veränderungen der menschlichen Hypoph. cerebri. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1900. S. 373. Vgl. auch Neurol. Zentralblatt. 1900. S. 786.
- Bleibtreu, L., Ein Fall von Akromegalie. Münch. mediz. Wochenschr. 1905. S. 2079.
- Breitner, Zur Kasuistik der Hypophysistumoren. Dieses Archiv, Bd. 93. S. 367. 1883.
- Cagnetto, Zur Frage der anatomischen Beziehungen zwischen Akromegalie und Hypophysistumoren. Dieses Archiv, Bd. 176. S. 115. 1904.
- Comte, Contrib. à l'étude de l'hypoph. humaine usw. Zieglers Beiträge, Bd. 23. S. 90. 1898.
- Dostoiewsky, Über den Bau des Vorderlappens des Hirnanhangs. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 26. S. 592. 1886.
- Eisenlohr, Zur Kasuistik der Tumoren der Hypophysis. Dieses Archiv, Bd. 68. S. 461. 1876.
- Erdheim, Zur normalen und pathologischen Anatomie d. Gland. thyr., parathydr. und Hypophysis. Zieglers Beiträge, Bd. 33. S. 158. 1903.
- Derselbe, Über Hypophysenganggeschwülste und Hirncholesteatome. Wiener Sitzungsberichte, mathem.-naturwiss. Kl. Bd. CXIII, Heft 10, Abt. III. S. 537. 1904.
- Flesch, Tagebuch der 57. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte. Magdeburg 1884. (zit. b. Dostoiewsky).
- v. Hippel, Ein Beitrag zur Kasuistik der Hypophysistumoren. Dieses Archiv, Bd. 126. S. 124. 1891.
- His, W., Zur allgemeinen Morphologie des Gehirns. Arch. f. Anat. u. Physiol. Anat. Abt. 1892. S. 347.
- Israel, O., Der Akromegale Kauerauf. Dieses Archiv, Bd. 164. S. 344.
- Langen, De hypophys. cerebri disquis. microsc. I.-D. Bonn. 1864.
- Loeb u. Arnold, Adenom d. Gland. pituit. Dieses Archiv, Bd. 57. S. 172. 1873.
- Lowenstein, C., Pathologisch-anatomische Untersuchungen über zwei Fälle von Akromegalie. I.-D. Bonn. 1906.
- Lothringer, Untersuchungen an der Hypophysis einiger Säugetiere und des Menschen. Arch. f. mikrosk. Anatomie. Bd. 28. S. 257. 1886.
- Luschka, Der Hirnanhang und die Steißdrüse der Menschen. Berlin, 1860.
- Marie u. Marinesco, Sur l'anat. pathol. de l'acromégalie. Arch. de méd. exp. 1891. S. 539.

- Mendel, E., Ein Fall von Akromegalie. Berl. klin. Wochenschrift. 1895 S. 1129.
- Mihalkovics, Wirbelsaite und Hirnanhang. Arch. f. mikr. Anatomie. Bd. 11. S. 389. 1875.
- Peiser, J., Über kadaveröse Kernveränderungen. Centr.-Blatt f. allgem. Path. u. path. Anat. Bd. 16. S. 513. 1905.
- Peremeschko, Über den Bau des Hirnanhangs. Dieses Archiv. Bd. 38. S. 329. 1867.
- Rathke, Über die Entstehung des Gland. pituit. Müllers Arch. f. Anat. u. Physiol. 1838. S. 482.
- Ribbert, Ein Tumor der Hypophysis. Dieses Archiv, Bd. 90. S. 539. 1882.
- Derselbe, Geschwulstlehre. Bonn, 1904.
- Rogovitsch, Die Veränderungen der Hypophysis usw., Zieglers Beiträge. Bd. 4. S. 457. 1889.
- Schoenborn, Über Akromegalie. Zieglers Beiträge. 7. Suppl. Festschr. f. Arnold. S. 468. 1905.
- Schoenemann, Hypophysis und Thyreoidea. Dieses Archiv. Bd. 129. S. 310. 1892.
- Stieda, Über das Verhalten der Hypophysis des Kaninchens usw. Zieglers Beiträge, Bd. 7. S. 535. 1890.
- v. Strümpell, Ein Beitrag zur Pathologie und pathologischen Anatomie der Akromegalie. D. Zeitschr. f. Nervenheilkd. Bd. 9. S. 52. 1897.
- Tamburini, Beitrag zur Pathogenese der Akromegalie. Centralblatt für Nervenheilkunde und Psychiatrie. 1894. S. 625.
- Weigert, Zur Lehre von den Tumoren des Hirnanhangs. Dieses Archiv, Bd. 65. S. 219. 1875.
- Weichselbaum, Zu den Neubildungen der Hypophysis. Dieses Archiv, Bd. 76. S. 444. 1879.
- Wolf, Beitrag zur pathologischen Anatomie der Hypophysis. Zieglers Beiträge, Bd. 13. S. 629. 1893.

V.

Über einen Fall von multiplen Nebenmilzen.

Aus dem patholog.-anat. Institut der Universität Heidelberg.

Von

Dr. Karl Schilling.

(Ehemal. Vol.-Assist. am pathol. anat. Institut der Universität Heidelberg.)

Wohl in jedem Lehrbuche der Anatomie und auch der pathologischen Anatomie werden wir die Angabe finden, daß neben der Hauptmilz relativ häufig Nebenmilzen in kleinerer