

## XX.

# Untersuchungen über das Verhalten des Hirnanhangs bei chronischem Hydrocephalus und über den Ursprung der Pigmentgranulationen in der Neurohypophyse.

(Aus dem Pathologischen Institute der Universität Breslau.)

Von

Privatdozent Dr. S t u m p f.

In seinem vor 2 Jahren erschienenen Buche: „Hypophysis, Akromegalie und Fettsucht“ hat B e r n h a r d F i s c h e r die Auffassung durchzuführen versucht, daß die sogenannte Dystrophia adiposo-genitalis auf einer Schädigung des hinteren Anteils oder des Infundibulums der Hypophyse beruhe. Er hat damit den bisher vertretenen Theorien über das Zustandekommen jenes Symptomenkomplexes eine neue hinzugefügt, die ohne Zweifel manches für sich hat und geeignet erscheinen kann, das Bild der eigenartigen Erkrankung unserem Verständnisse näher zu bringen.

Aber wenn auch die Möglichkeit vorhanden ist, daß der Druckwirkung auf Hinterlappen und Infundibulärteil für die Entstehung der hypophysären Fettsucht eine wichtige Bedeutung zukommt, so sehe ich doch keinen Grund zur Annahme eines besonderen, in einem dieser Teile gelegenen Zentrums, dessen Beeinträchtigung oder völlige Zerstörung die Erscheinungen einer Atrophie der Genitalorgane, des Auftretens heterosexueller Merkmale und der Wachstums- hemmung bei jugendlichen Individuen neben übermäßiger Fettgewebsentwicklung nach sich zöge. Es scheint mir vielmehr, daß man bei dieser Erkrankung mit größerer Berechtigung an einen Ausfall bestimmter, sekretorischer Funktionen des Vorderlappens zu denken hat, der allerdings gelegentlich nur durch einen Druck auf den Stiel der Hypophyse zustande kommen müßte.

B e r n h a r d F i s c h e r hat eine Reihe von klinischen und experimentellen Erfahrungen zusammengestellt, um den Nachweis zu führen, daß allein die Beeinträchtigung des hinteren Anteils für das Auftreten der hypophysären Fettsucht verantwortlich zu machen sei. Er will sogar in der Lage sein, die pathologisch-anatomischen Veränderungen in diesem Lappen zu erkennen, welche der Ausdruck der Gewebsschädigungen sein sollen, wobei er allerdings auch die Möglichkeit einer dadurch bedingten Rückwirkung auf den drüsigen Anteil des Hirnanhangs bestehen läßt.

Nicht gegen die Schlüsse, welche B e r n h a r d F i s c h e r aus den eigenen Beobachtungen und denjenigen anderer Autoren zieht, richten sich meine Bedenken, sondern vornehmlich gegen die Art seiner Beweisführung, welche mir die Stellung einer an sich berechtigten Theorie eher zu schwächen als zu stützen scheint.

Mit Recht erblickt er in dem Nachweise greifbarer histologischer Veränderungen den sichersten Beweis einer Organschädigung und erwartet selbst von der mikroskopischen Untersuchung der Hypophyse, insbesondere ihres hinteren Antheiles, die Bestätigung seiner oben erwähnten Hypothese.

Im Anschluß an früher vorgenommene Untersuchungen hatte ich bereits Zweifel, ob die pathologisch-anatomischen Grundlagen, auf welche sich B e r n h a r d F i s c h e r stützt, bestätigt werden können, und komme auch jetzt nach weiteren Beobachtungen zu einer in dieser Hinsicht ablehnenden Stellung.

Zunächst schien es mir erforderlich, darüber Aufklärung zu erhalten, wie sich der Hirnanhang bei einem längere Zeit auf ihn und den Türkensattel ausgeübten Drucke zu verhalten pflegt, wobei ich nicht nur solche Fälle in den Kreis meiner Untersuchungen zog, welche die sicheren Zeichen einer genital-dystrophischen Erkrankung geboten haben, sondern mit ihnen das makroskopische und mikroskopische Verhalten der Hypophyse verglich, wenn zwar Kompression dieses Organes vorhanden war, dystrophische Erscheinungen der gedachten Art aber fehlten.

Es standen mir zu diesem Zwecke zwei Fälle sicherer Dystrophia adiposogenitalis zur Verfügung, die beide jugendliche, weibliche Individuen betrafen.

In einem von ihnen bestand eine Zyste des Kleinhirns, die zu starker Erweiterung der Ventrikel geführt hatte. Bei hochgradiger allgemeiner Fettgewebsentwicklung waren die Genitalien stark in der Entwicklung zurückgeblieben.

Im zweiten Falle, dessen Einzelheiten weiter unten berührt werden sollen, handelte es sich um einen hochgradigen chronischen Hydrocephalus unbekannter Ursache bei einem 17 jährigen Mädchen.

Ob sich bei der hypophysären Fettsucht in einem Abschnitte des Organes irgendwelche charakteristischen Veränderungen nachweisen lassen und ob damit die morphologische Forschung etwas zur Lösung dieser Frage beitragen kann, wird man hier, wo die räumlichen Bedingungen leicht zu übersehen sind, am besten untersuchen können.

Wenn es auch längst bekannt ist, daß es zum Eintritte jenes Syndroms lediglich irgend eines raumbeengenden Vorganges im Gebiete des Türkensattels bedarf, der keineswegs seinen Ausgang von der Hypophyse zu nehmen braucht, so ist ja damit die Frage noch keineswegs erledigt, ob ein solches Ereignis bestimmte Veränderungen im Bau der Hypophyse bewirken muß, damit die Erscheinungen der Genitalatrophie und der Fettsucht auftreten. Leichtere Grade einer vermehrten Flüssigkeitsansammlung im Raume der Ventrikelhöhlen und in den Spalten der weichen Hirnhäute trifft man bei Personen mit lange währenden, konsumierenden Krankheiten nicht ganz selten, und findet in solchem Falle manchmal eine recht ansehnliche Erweiterung des Türkensattels, verknüpft mit starker Kompression der Hypophyse.

Stärkere Vorbuchtung des 3. Ventrikels sehen wir in besonders hohem Maße dann, wenn die Abflußbahnen der Ventrikelflüssigkeit im Bereiche des 3. oder

4. Ventrikels verengt oder verlegt sind. Fälle dieser Art gehen zuweilen mit mehr oder weniger deutlichen dystrophischen Erscheinungen im Gebiete der Geschlechtsorgane einher. Goldstein<sup>1)</sup> hat verschiedentlich klinische Beobachtungen mitgeteilt, aus denen zu entnehmen war, daß auch Meningitis serosa und chronischer Hydrocephalus ohne Geschwulstbildung, wie anzunehmen, durch die dabei vorhandene Erweiterung des Türkensattels, einen derartigen Einfluß auf den Genitalapparat auszuüben imstande sind.

Von pathologisch-anatomischer Seite ist dem Verhalten der Hypophyse bei solchen Zuständen bisher weniger Aufmerksamkeit geschenkt worden, trotzdem gerade derartige Fälle von *Dystrophia adiposo-genitalis* eine etwa vorhandene Regelmäßigkeit der Strukturänderung im Bau der Hypophyse am deutlichsten zeigen müßten.

Bernhard Fischer argumentiert in seinen Darlegungen des öfteren mit der Annahme, daß durch den bei einfachem Hydrocephalus auf den Hirnanhang ausgeübten Druck zunächst und ganz besonders der hintere Teil dieses Organes geschädigt werde.

Die Unzulässigkeit eines solchen verallgemeinernden Schlusses muß sich meines Erachtens aus der genauen Betrachtung des Verhaltens der Hypophyse bei gesteigertem Hirndrucke ergeben. Es sei daran erinnert, daß der hintere Anteil dieses Organes in einer oftmals recht tiefen Ausbuchtung der hinteren Sattellehne liegt, so daß er in seiner Hauptmasse gegen einen von oben auf den Hirnanhang ausgeübten Druck sehr gut geschützt ist.

Betrachtet man nunmehr die Formveränderung, welche der Türkensattel bei geringeren Graden von Hirndruck zu erleiden pflegt, so stellt man unschwer fest, daß dabei häufig zunächst seine vordere Wand ausgebuchtet wird, indem die schon in der Norm zu findende, nach vorn konvexe Biegung der vorderen Sattellehne vermehrt wird. Dabei kann aber der ursprüngliche Abstand zwischen dem oberen Rande der beiden Lehnen zunächst noch bestehen bleiben. Die vordere Wand der Sella, welche das Schädelinnere gegen die Keilbeinhöhle begrenzt, ist ja so dünn, daß ihre Nachgiebigkeit leicht verständlich wird.

Die zustande gekommene Aushöhlung des Knochens ist die Folge einer Vortreibung der dünnen Lamina terminalis der vorderen Ventrikelwand und der vermehrten Flüssigkeitsansammlung in dem vor dem Hypophysenstiele liegenden Recessus nervi optici. Bei weiterer Zunahme des Druckes flacht sich in der Regel die vordere Lehne mehr und mehr ab, so daß die vorderen und hinteren Processus clinoidi auseinanderweichen. Der Hirnanhang selbst kann auf diese Weise zu sehends in den hinteren Teil des erweiterten Sattelraumes zu liegen kommen, wobei er schon frühzeitig unter Zunahme des queren Durchmessers eine Abplattung seines vorderen Anteiles erfährt. Sehr häufig sieht man eine schüsselförmige Aushöhlung seiner oberen Fläche, in deren Tiefe die Einmündung des Stieles in das

<sup>1)</sup> Goldstein, D. med. Wschr. 1910.

Drüsengewebe liegt. Bei anderen Beobachtungen fehlt die Vorwölbung der vorderen Umgrenzung nahezu ganz. Wir sehen nur eine Vertiefung des Bodens, in welche sich die abgeplattete, nach oben konkave Hypophyse hineinlegt.

Der Hinterlappen — dieser Umstand verdient besondere Berücksichtigung — wird durch die bisher geschilderte Veränderung der räumlichen Beziehungen in seiner Form makroskopisch nicht beeinträchtigt.

Ein wesentlich anderes Bild bietet die *Glandula pituitaria* dar, wenn die Vorbuchtung des Ventrikelbodens sehr hohe Grade erreicht. Dieser selbst besteht dann nur noch aus einer dünnen, durchscheinenden Blase, die sich in den erweiterten Sattelboden hineinpreßt und eine mächtige Gestaltsveränderung des ganzen Organes herbeiführt.

Sein vorderer Anteil präsentiert sich unter solchen Verhältnissen als ein breites, ganz plattes Gebilde, dessen Dicke nicht mehr als 1 mm betragen kann. Jetzt sehen wir auch den neuralen Anteil in seiner Form erheblich alteriert. Während sein hinterer Umfang unter normalen Bedingungen beinahe Kugelform besitzt, wird nunmehr der ganze Lappen zu einem schmalen Bande ausgezogen, das mit bloßem Auge kaum mehr sichtbar sein kann.

Selbst bei außerordentlich starker Vortreibung der Ventrikelwand habe ich niemals den sogenannten *Aditus infundibuli* so erweitert gesehen, daß der Hypophysenstiel dadurch etwa eine zystische Form angenommen hätte.

In dieser Reihenfolge vollzieht sich für unser Auge die Einwirkung eines lange Zeit anhaltenden gesteigerten Druckes auf die Hypophyse. Zunächst wird der Vorderlappen in seiner Form und Lage beeinflußt, erst später der geschützt liegende hintere Anteil.

Damit sind natürlich unsere Kenntnisse über eine etwaige funktionelle Schädigung noch nicht vermehrt. Nur werden wir auf Grund solcher Feststellungen Zweifel äußern dürfen, ob tatsächlich der neurale Anteil der Hypophyse bei chronischem Hydrocephalus so frühzeitig und so ganz besonders leicht in Mitleidenschaft gezogen wird, wie es *Bernhard Fischer* als feststehend annimmt.

Er gründet seine theoretische Vorstellung über das Zustandekommen der *Dystrophia adiposo-genitalis* auf anatomische, experimentelle und klinische Beweise. Die erstgenannten sieht er einmal in solchen Beobachtungen, bei welchen Tumoren der Infundibularregion oder eine aus irgendwelcher Ursache erfolgte Flüssigkeitsansammlung im 3. Ventrikel zu Fettsucht und Genitalatrophie geführt haben.

Daß bei Vortreibung des Ventrikelbodens durch einen Hydrocephalus internus nicht ausschließlich der hintere Anteil der Hypophyse zusammengedrückt wird, sondern im Gegenteil eher der Vorderlappen eine Kompression erfährt, habe ich soeben erörtert.

Geschwülste, welche in der Gegend des Infundibulums wachsen, vermögen aber natürlich nach den verschiedensten Richtungen schädlich zu wirken. Aus ihren topographischen Beziehungen läßt sich wohl überhaupt kein Schluß darauf

ziehen, welcher der gedrückten oder verdrängten Teile als Ausgangspunkt für das Krankheitsbild betrachtet werden muß.

Ebensowenig beweisend scheint mir die Tatsache des frühzeitigen Erlöschens der sexuellen Funktionen bei Akromegalie für die Hypothese, daß es zum Eintritt eines solchen Geschehnisses stets der Schädigung des Hinterlappens oder des Infundibularteiles bedürfe. Mit dem nämlichen Rechte läßt sich die Anschauung vertreten, daß durch die geschwulstmäßige Entwicklung der eosinophilen Zellen die Produkte anderer Zellelemente entweder überhaupt nicht oder nicht in richtiger Weise produziert werden oder auch vielleicht dem Gesamtorganismus nicht zugeführt werden können. Wissen wir doch aus den Erfahrungen der Änderung des Zellbildes bei Gravidität und nach Wegnahme der Schilddrüse, daß den basophilen Elementen und Hauptzellen wichtige Beziehungen zu anderen innersekretorischen Drüsen eigen sind.

Während somit die Verhältnisse bei Geschwulstbildung in der Gegend der Hypophyse keineswegs eindeutige genannt werden können und sich für jede der aufgestellten Theorien verwerten lassen, ergibt die Untersuchung der Hypophyse bei gesteigertem Hirndrucke mit einem genügenden Grade von Wahrscheinlichkeit, daß hier der hintere Lappen erst in zweiter Linie eine Beeinträchtigung erfährt und daß die Annahme nicht genügend begründet erscheinen muß, welche diesen Teil des Hirnanhanges durch einen auf den Türkensattel erfolgenden Druck vorzugsweise geschädigt glaubt.

Andererseits habe auch ich keinen Anhaltspunkt dafür, daß alleiniger Druck auf den drüsigen Teil schon genügt, um jene Erscheinungen auszulösen. Sie treten vielmehr, wie ich annehmen möchte, erst auf, wenn unter Zunahme des von oben ausgeübten Druckes auch der Infundibularteil notleidet, dessen Kompression wie die des eigentlich neuralen Teiles aber in der Regel zu einer späteren Zeit erfolgt als diejenige des vorderen Gebietes.

Auch die experimentellen Erfahrungen lassen eine andere als die von Bernhard Fischer gegebene Deutung zu. Bisher ist Hypoplasie der Genitalien und Fettsucht niemals durch alleinige Fortnahme des Hinterlappens erzeugt worden, sondern stets durch Entfernung der ganzen Hypophyse (Aschner, Cushing, Ascoli und Legnani), ja der erstgenannte gibt sogar ausdrücklich an, daß er bei Entfernung der Hypophyse den Infundibularteil geschont hat.

Wenn man solche in ihrer Wirkung auf die umgebenden Teile immerhin unberechenbaren Experimente für unsere Frage verwerten will, so kann dies nur in dem Sinne geschehen, daß sie eine unmittelbare Bedeutung des Hinterlappens für die Genitalsphäre geradezu unwahrscheinlich machen, während auf der andern Seite durch Erdheim, Stumme und andere Autoren ein enger Zusammenhang zwischen dem vorderen Anteil und den Veränderungen des Genitalapparates erwiesen ist.

Eine besonders kräftige Stütze erblickt Bernhard Fischer in den

operativen Erfolgen bei hypophysärer Fettsucht, bei welchen zuweilen schon eine druckentlastende Operation zum Rückgang der Erscheinungen geführt hat.

Zwar stimme ich mit ihm überein, wenn er sagt, daß dadurch die Entstehung der Dystrophie auf Grund einer vermehrten Sekretion der Hypophyse unwahrscheinlich wird; aber warum spricht diese Erfahrung der Chirurgie nicht für eine durch die Geschwulst- oder Zystenbildung verminderte Sekretion des drüsigen Anteiles? Ist doch oft genug dessen Gewebe zwar komprimiert, aber noch wohl erhalten neben den Tumoren gefunden worden, so daß durch ein operatives Eingreifen die Sekretion wieder in Gang gebracht werden kann.

Auch die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung haben unsere Kenntnisse in dieser Richtung nicht zu fördern vermocht.

Meist trifft man nur die Angabe, daß die durch eine Geschwulst zur Seite gedrängte und komprimierte Hypophyse normal gewesen sei.

Bei Kon<sup>1)</sup> finde ich unter anderem einige detaillierte Ausführungen, wie sich die noch erhaltene Hypophyse bei Geschwulstbildungen der Nachbarschaft histologisch verhalten hat.

Er beschreibt ein Teratom, das am Stiele der Hypophyse saß und diese stark zusammengedrückt hatte. In dem abgeplatteten Organ fand er chromophile Zellen. Während aber die Eosinophilen nicht reduziert erschienen, waren Zyanophile nur spärlich vorhanden. Die Reduktion war also in der Hauptsache nur auf Kosten der letztgenannten Zellart gegangen.

Bei einem Peritheliom in der Chiasmagegend waren die Drüsen der Hypophyse außerordentlich verschmälert. Sie bestanden fast ausschließlich aus kleinen, dicht aneinander liegenden, rundlichen, protoplasmaarmen Zellen mit einem kleinen und chromatinreichen Kern. Eosinophile Elemente waren spärlich, zyanophile aber überhaupt nicht zu finden.

In einem Falle eines hämorrhagischen Sarkoms fand er gleichfalls die Drüsenschläuche sehr verschmälert und fast ausschließlich aus sogenannten kleinen Kernhaufen mit undentlichem Protoplasma bestehend.

Weiterhin sah Pick<sup>2)</sup> bei einem zyanophilen Adenom der Hypophyse eines 64 jährigen Patienten mit sehr ausgesprochenen Erscheinungen der Dystrophia adiposo-genitalis in dem noch erhaltenen kleinen Vorderlappenteil basophile Zellen nur spärlich, reichlich dagegen eosinophile Elemente. Die ersteren nahmen gegen die Neubildung an Masse zu und gingen ohne scharfe Grenzen in das Geschwulstparenchym über, so daß „eine Zone entstand, von der überhaupt nicht zu sagen war, ob hier die normale drüsige Substanz aufhört oder das Neoplasma bereits beginnt“.

Solche Befunde lassen eine eindeutige Beurteilung nicht zu. Auch ich habe kein gleichmäßig wiederkehrendes mikroskopisches Bild der Hypophyse in dem Zustande starker Kompression gesehen.

Die histologischen Befunde des drüsigen Anteiles sind vom gewöhnlichen Bilde nur wenig verschieden, und das Wenige, was sich feststellen läßt, ist nicht konstant, so daß auf eine durch den Druck bewirkte, stets gleichmäßige Beeinträchtigung oder Änderung der Funktion jedenfalls nicht mit völliger Bestimmtheit geschlossen werden kann.

<sup>1)</sup> Kon, Hypophysenstudien. Zieglers Beitr. Bd. 44, S. 233.

<sup>2)</sup> Pick, Über Dystrophia adiposo-genitalis bei Neubildungen im Hypophysengebiet usw. D. med. Wschr. 1911, Nr. 44, S. 2036.

Man sieht wohl, daß die Drüsenalveolen im allgemeinen zwischen den prall mit Blut gefüllten Gefäßen eingeengt und zusammengedrückt werden, und daß die Kolloidproduktion keine besonders reichliche ist; damit es aber zu einer schweren Strukturveränderung des drüsigen Gewebes kommt, bedarf es offensichtlich eines langdauernden und schweren Druckes auf den Türkensattel. Dann allerdings fehlt es nicht an sehr bedeutenden Abweichungen von dem normalen Bau, welche den Gedanken an eine auf solche Weise erzeugte Funktionsstörung nicht allzu unwahrscheinlich machen. Unter totalem Schwunde der Drüsenalveolen liegen die Zellen alsdann reihenweise hintereinander, von ödematöser Flüssigkeit umgeben oder zwischen den blutvollen Gefäßen eingekeilt.

Natürlich läßt sich auch bei diesem Zustande nichts Sicheres über die Funktionswertigkeit des Drüsenteiles aussagen, da wir die verschiedenen Zellformen unter solchen Umständen immer noch antreffen. Doch kann das Bestehen einer nicht unerheblichen Verminderung der Masse des drüsigen Parenchyms mit Bestimmtheit angenommen werden.

Trotzdem können die Erscheinungen der Dystrophie auch jetzt noch völlig fehlen, was darauf hindeuten dürfte, daß das komplexe System der innersekretorischen Funktionen an dieser Stelle meist mit großer Zähigkeit aufrecht erhalten wird.

Für die Beurteilung der Rolle, welche der Verbindung des Hirnanhanges mit dem Zentralnervensystem in andern Fällen zuzukommen scheint, ist eine Beobachtung von großem Interesse, die zeigt, daß ein starker Druck auf das Infundibulum schon genügt, um das Krankheitsbild hervorzurufen.

Es handelt sich um den Fall einer charakteristischen Dystrophia adiposogenitalis bei einem 17 jährigen Mädchen, das mit den Zeichen einer spastischen Parese der unteren Extremitäten erkrankt war. Die Patientin war bedeutend im Wachstum zurückgeblieben, wies aber ein erhebliches Fettpolster auf. Die Sektion ergab im Gehirn nichts als einen sehr starken Hydrocephalus, infolgedessen die Lamina terminalis blasenartig vorgewölbt war. Auffallender Weise war aber der Türkensattel nicht erweitert und die Hypophyse nur in sehr unerheblichem Grade komprimiert. Trotzdem befanden sich die inneren und äußeren Genitalien in einem Zustande so hochgradiger Atrophie, daß sie in ihrer Größe denjenigen eines etwa 8- bis 10 jährigen Kindes entsprachen. Das Fettpolster hatte im Unterhautzellgewebe eine auffallend starke Entwicklung erfahren. Der rechte Ventrikel des Herzens war von starken Fettmassen umgeben, seine Muskulatur beinahe vollständig von Fett durchsetzt.

Man könnte eine solche Beobachtung für die von Erdheim vertretene Annahme der Schädigung eines am Boden des dritten Ventrikels gelegenen Zentrums verwerten, wenn nicht zahlreiche andere Gründe gegen die Richtigkeit dieser Hypothese sprechen würden. Jedenfalls kann hier von einem Druck auf den eigentlichen Hinterlappen keine Rede sein und nur eine Kompression des Stieles in Frage gezogen werden.

In den von Kon und Pick gegebenen Beschreibungen des Vorderlappens

fällt durchweg die Angabe auf, daß die eosinophilen Elemente an Menge erheblich die basophilen Zellen übertrafen. Da man aber ein solches Verhältnis nicht selten schon unter normalen Umständen antrifft, möchte ich daraus irgendwelche weiteren Schlüsse nicht ziehen, wie ich in meinen eigenen Beobachtungen in dieser Hinsicht keine Konstanz der Erscheinungen festzustellen vermocht habe.

Zwar ist die morphologische Betrachtungsweise immer nur im Stande, recht grobe Veränderungen aufzudecken, und niemand dürfte den Versuch wagen, sich bei der endgültigen Entscheidung solcher Fragen auf sie allein zu stützen; aber man wird beim Fehlen eines einheitlichen histologischen Bildes doch zweifelhaft sein müssen, ob der *Dystrophia adiposo-genitalis* eine durch Druck auf den drüsigen Teil des Hirnanhangs bedingte Änderung der Sekretion (*Dyspituitarismus*) zugrunde liegt.

Ich wende mich den Strukturverhältnissen des Hinterlappens zu.

Er besteht in der Norm aus Bindegewebe und Neuroglia, die sich anscheinend regellos durchflechten. Zwischen den Maschen dieses Gewebes sieht man verschiedenartige Zellen, deren Deutung im Einzelfalle oft große Schwierigkeiten bereitet. Ein Teil von ihnen läßt nach Gestalt, Größe und färberischem Verhalten unschwer die Herkunft aus dem drüsigen Anteile erkennen. Daneben enthält der Hinterlappen bei der Mehrzahl der Menschen ein braunes Pigment, über dessen Herkunft bisher wenig Sicheres bekannt ist. Kohn hat ihm eine besondere Untersuchung gewidmet, ohne zu einem endgültigen Schlusse über seine Natur zu gelangen.

Ich selbst habe mir seinerzeit auf Grund meiner eigenen Wahrnehmungen die Ansicht gebildet, daß es seine Entstehung der Einwanderung basophiler Zellen verdanke, und erneut den Versuch gemacht, dieser Anschauung weitere Stützen zu geben. Die Frage nach der Genese der braun gefärbten Granulationen ist deshalb so schwer zu beantworten, weil es nicht ohne weiteres gelingt, die unmittelbaren Vorstufen des Pigmentes im histologischen Bilde zu erfassen.

Auch Tello<sup>1)</sup>, der neuestens die pigmentierten Zellen aus dem Zerfall nervöser Elemente ableitet und sie als „Abräumzellen“ auffaßt, sieht sich diesen Schwierigkeiten gegenüber.

Bringt man, wie ich es tue den braunen Farbstoff mit dem Zerfall der immigrierten Vorderlappenzellen in Zusammenhang, so wird man zunächst zeigen müssen, welches das Schicksal jener Zellen ist, wenn sie in den neuralen Teil eingewandert sind.

Sie treten zum größten Teile vom Vorderlappen aus zwischen den Zysten des mittleren Anteils durch, indem sie sich in dem hier befindlichen Bindegewebe einzeln oder in Gruppen vorwärts schieben, außerdem wandern sie auch zuweilen der äußeren Peripherie des Hinterlappens entlang, eine Strecke weiter, um dann in diesen an beliebiger Stelle einzudringen.

<sup>1)</sup> Tello, Algunas Observaciones sobre la histologia de la hipófisis humana. Arbeiten aus dem Biol. Laboratorium der Universität Madrid. 1912, Bd. 10.



Es läßt sich nun feststellen, daß sie hier über kurz oder lang zugrunde gehen. Allerdings vermag man die verschiedenen Arten dieses Unterganges nur dort in einer genügend klaren Weise zu verfolgen, wo eine reichliche Immigration vorhanden ist, wo man also an vielen Zellen zu gleicher Zeit die einzelnen Stadien des Absterbens übersehen kann, da sich die Zellen offenbar längere Zeit am Leben erhalten und nur ganz allmählich dem Tode verfallen.

Unter solchen Umständen sehen wir an vielen dieser aus ihrem ursprünglichen Verbande gelösten Epithelien die verschiedenen Phasen des Kernzerfalls, neben Pyknose eigenartige Konfigurationen der Kerne, die an Stelle der bis dahin runden Form oftmals eine lang ausgezogene und gewundene Gestalt darbieten können, ferner Kernwandsprossungen und Austritt von Kernsubstanz aus dem Protoplasma.

Zu gleicher Zeit kann die Protoplasmasubstanz sich in wechselnder Weise verändern, indem sie sich so verdichtet, daß statt einer großen Zelle eine solche von weit kleinerem Umfange entsteht, die in ihrem Innern einen pyknotischen Kern beherbergt. Oder man sieht eine Aufhellung des Protoplasmas unter allmählichem Verschwinden der Granulationen. Dabei kann die Zellmembran erhalten bleiben, die dann eine blasse, kaum granulierte Inhaltsmasse einschließt. In andern Fällen scheint sie zugrunde zu gehen, so daß die Zellbestandteile frei in die Umgebung austreten. Nicht selten findet man auch eine Verschmelzung benachbarter Zellen.

Während die Mehrzahl der Epithelien bei ihrem langsam fortschreitenden Untergange die ursprüngliche runde Form ganz oder annähernd vollständig beibehält, nehmen einzelne von ihnen höchst bizarre Gestalten mit pseudopodienartigen Fortsätzen an.

Aus allem läßt sich mit hinreichender Sicherheit feststellen, daß die in das neurale Gebiet eingewanderten Zellelemente des Vorderlappens hier ihrer Auflösung entgegengehen.

Die Verfolgung des weiteren Schicksals der Bestandteile dieser Zellen, insbesondere ihrer granulären Teile, stößt aber auf große Schwierigkeiten, da sie wohl infolge Änderung ihrer chemischen Beschaffenheit die Fähigkeit verlieren, Farbstoffe bestimmter Reaktion aufzunehmen und festzuhalten.

Man gelangt immer wieder zu der Wahrnehmung, daß der Hinterlappen an denjenigen Stellen, wo epitheliale Elemente in ihn eingedrungen sind, eine stärkere Anhäufung jener pigmentierten granulären Massen aufweist, die teils frei liegen, teils in Glia und Bindegewebe eingeschlossen erscheinen.

Der Schluß einer engeren Beziehung dieses Pigmentes zu den genannten Zellen liegt somit nahe.

Tello (a. a. O.) ist der Ansicht, daß die nervösen Bestandteile, unter dem Drucke der einwandernden Epithelien notleidend, zugrunde gehen und damit zur Entstehung des Pigmentes Veranlassung geben.

Gegen eine solche Auffassung läßt sich geltend machen, daß wir bei starker Kompression des neuralen Anteils oftmals nur ganz spärliche Pigmententwicklung

finden können und auch dann nur dort, wo Vorderlappenzellen in ihm liegen, trotzdem ein solch starker Druck weit eher imstande sein müßte, die nervösen Elemente zu schädigen, als jene nicht selten in geringer Anzahl vorhandenen, in den freien Maschenräumen liegenden Epithelien.

Weniger stichhaltig ist der gegen Tello's Auffassung zu erhebende Einwand, daß man das Pigment auch außerhalb des neuralen Anteils im Bindegewebe des Mittellappens und in der duralen Scheide des neuralen Gebietes finden kann. Immerhin ist die Vorstellung etwas schwierig, daß, wenn sich Tello im Rechte befände, hier zwei gegeneinander gerichtete Strömungen vorhanden sein müßten, die eine vom vorderen zum hinteren Anteil, welcher die Epithelzellen folgen, und eine zweite, durch welche die pigmentierten Granulationen oder ihre Vorstufen in der Richtung von hinten nach vorn transportiert würden.

Aus weiteren Beobachtungen scheint mir vielmehr mit größerer Wahrscheinlichkeit hervorzugehen, daß dem Auftreten der pigmentierten Granulationen an diesen Stellen in letzter Linie der Zerfall der epithelialen Elemente zugrunde liegt und daß dieses Pigment in seiner Entstehung nicht identisch ist mit anderen im Zentralnervensystem unter normalen und pathologischen Bedingungen in die Erscheinung tretenden braungefärbten Körnchen, wobei natürlich die Frage einer etwa bestehenden Übereinstimmung der chemischen Natur beider unentschieden bleibt.

Für eine solche Auffassung spricht einmal die Tatsache, daß in jenen oben erwähnten, unter Verdichtung des Protoplasmas klein gewordenen Epithelzellen oftmals eine diffuse Braunfärbung der gesamten protoplasmatischen Substanz auftritt. Man sieht, wie diese Zellen dann in einzelne Bruchstücke auseinanderfallen, die zum Teil noch aus runden, braunen Kügelchen, zum Teil aber schon aus unregelmäßig eckigen Körnchen bestehen.

Wo die Zellen unter Beibehaltung ihrer ursprünglichen Größe zerfallen, können sie gleichfalls in diesem Zustande schon zahlreiche braune Granula enthalten, und gerade derartige Elemente sieht man des öfteren in Gruppen zusammenliegen, die ohne Zweifel als früher eingewanderte Epithelzellhaufen anzusprechen sind. Sie bestehen manchmal nur noch aus einer scholligen, braungekörnten Masse in einem gleichermaßen zerfallenden, nur schwach gefärbten Protoplasma, das noch einzelne Kernreste enthalten kann.

In der Regel besitzen diejenigen Zellen, welche noch die ursprüngliche, meist basophile Farbreaktion bewahrt haben, keine Pigmentkörnchen. Aber vereinzelt sieht man unter ihnen doch solche, bei denen das Protoplasma basophile Granulationen und mehr oder weniger reichliches Pigment enthält. Meist ist dann der Kern pyknotisch und weist damit auf den regressiven Zustand der ganzen Zelle hin. Vielleicht handelt es sich unter solchen Umständen um ein zunächst isoliertes Absterben einzelner Protoplasmateile.

Wenn wir zu diesen Angaben noch die weitere hinzufügen, daß man auch außerhalb des neuralen Gewebes solche emigrierten Zellen antrifft, welche braunen Farb-

stoff enthalten, so gewinnt unsere Auffassung eines engeren Zusammenhanges zwischen jenem Epithelzellenuntergang und der Pigmentierung des Hinterlappens noch weiter an Wahrscheinlichkeit und Berechtigung.

Die bisherige Darstellung stützt sich vorzugsweise auf den Befund bei einem 45 jährigen, an Nephritis parenchymatosa verstorbenen Manne, dessen Hypophyse bemerkenswerte Besonderheiten bot, trotzdem sie an Größe und Gestalt in keiner Weise vom Gewöhnlichen abwich.

Ein horizontaler Schnitt durch das Organ ließ sogleich erkennen, daß der Hinterlappen außerordentlich viel Pigment enthalten mußte, denn er war bei normaler Größe in ganzer Ausdehnung tief dunkelbraun gefärbt. Die mikroskopische Untersuchung ergab das Vorhandensein so dichter Pigmentmassen, wie ich sie sonst niemals angetroffen habe. Außerdem aber hatte eine Einwanderung von Zellen des Vorderlappens in einer selten zu beobachtenden Ausdehnung stattgefunden.

Unlängst ist von Nothdurft<sup>1)</sup> über ein basophiles Adenom der Neurohypophyse berichtet worden, bei dem sich ebenfalls große Pigmentmengen im Hinterlappen gefunden haben. Die Anzahl der basophilen Zellen im neuralen Teile meines oben erwähnten Falles war kaum geringer als bei dieser von Nothdurft mit dem Namen des Adenoms belegten Zelleinwanderung.

Weit weniger klar ist das Schicksal der Vorderlappenzellen dann zu übersehen, wenn sich gleichzeitig nur wenige von ihnen im hinteren Anteile auffinden lassen, da die kontinuierliche Reihe der einzelnen Phasen des Untergangs in diesem Falle nicht so bequem vor Augen liegt.

Auch darf man nicht außer acht lassen, daß die zerfallenden Bestandteile der epithelialen Elemente erst nach ihrer Aufnahme in Glia und Bindegewebe pigmentiert werden können und auf dem Wege von der noch lebenden, im neuralen Gebiete liegenden Vorderlappenzelle bis zu jenen Gewebsteilen nicht gut verfolgt werden können, da sie ihre Basophilie verlieren.

Eine recht instruktive Darstellung der besprochenen Verhältnisse wird durch eine sogleich zu erwähnende Färbungsmethode erzielt, welche zeigt, daß in den Epithelzellen wie in den Pigmentmassen Substanzen vorhanden sind, welche sich in ihrer Affinität zu einzelnen Farbstoffen gleichsinnig verhalten. Natürlich ist eine solche Übereinstimmung noch kein sicherer Beweis eines genetischen Zusammenhanges, aber er wird dadurch auch nicht unwahrscheinlich gemacht.

Färbt man die Hypophyse nach einem von Alzheimer für die Darstellung der Abbauprodukte im Zentralnervensystem angegebenen Methode mit Säurefuchsin und Lichtgrün, so findet man in gut gelungenen Präparaten die azidophilen Zellen völlig angefüllt mit kleinsten fuchsingefärbten, runden Kügelchen, während die basophilen Granula den grünen Farbstoff angenommen haben. Eine Reihe von Zellen besitzt einen schmutziggioletten oder grünvioletten Ton des Protoplasmas, das zuweilen auch einzelne rote Granula enthält. Im Hinterlappen erkennt

<sup>1)</sup> Nothdurft, Ein Fall von basophilem Adenom in der Neurohypophyse. Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 10.

man den Charakter der einzelnen eingewanderten Zellarten bei dieser Färbung leicht wieder, und man ist erstaunt, welch große Mengen von Vorderlappenzellen sich oftmals hier nachweisen lassen.

Man sieht Zellen mit zahlreichen leuchtend roten Körnchen, daneben andere mit grüner Tinktion ihres Protoplasmas oder auch besonders häufig jene Elemente, die in dunkelviolettem Grunde keine oder nur spärliche rote oder grüne Granula besitzen.

Die frei, das heißt nicht in Glia oder Bindegewebe eingeschlossenen Pigmentmassen sind bei dieser Färbung entweder ganz refraktär gegen Rot und Grün oder sie färben sich völlig rot, wobei unentschieden bleiben muß, ob die rot gefärbten Körnchen schon Pigment enthalten. Andere zeigen vereinzelte rote und grüne Partikel, neben braun pigmentierten Körnchen, endlich trifft man oft sehr zahlreich granuläre Massen von rein grüner Färbung. Besonders deutlich wird es bei dieser Methode auch, daß im hinteren Anteile der Hypophyse nicht selten größere Mengen zerfallender Protoplasmabestandteile von Vorderlappenzellen liegen, die aber zunächst noch nicht pigmentiert sind.

Die angegebenen Befunde geben, wie ich glaube, die Berechtigung, das Auftreten der pigmentierten Granulationen in der Neurohypophyse mit der Einwanderung der epithelialen Elemente in direkten Zusammenhang zu bringen.

Sie sind ferner ein Hinweis darauf, daß wohl dauernd Produkte des drüsigen Anteils im Hinterlappen vorhanden sind und für die Beurteilung der Wirkungen dieses Teiles in Betracht gezogen werden müssen.

Wenn es richtig ist, daß die Exstirpation des drüsigen Anteiles so folgenreich, die Wegnahme des Hinterlappens dagegen belanglos ist, wird man wohl zu der Frage berechtigt sein, ob die Substanzen, welche aus diesem letzteren gewonnen werden und im Experimente wie in der praktischen Anwendung beim Menschen so mächtige und vielseitige Wirkungen entfalten, nicht doch dem vorderen Anteile entstammen können. Auf diese Möglichkeit weist auch Strada<sup>1)</sup> im Anschluß an andere Autoren hin.

Wie verhält sich nun der Hinterlappen bei Ausweitung des Türkensattels? Über seine makroskopische Gestaltveränderung habe ich oben berichtet. Aus den dort gemachten Angaben geht hervor, daß eine direkte Kompression dieses Teiles erst bei recht erheblicher Verbreiterung des Türkensattels einzutreten braucht. Dementsprechend sehen wir ihn in Größe und Gestalt noch kaum verändert, wenn der Vorderlappen schon stark abgeplattet ist. Auch mikroskopisch sind Glia und Bindegewebe nicht alteriert; erst wenn auch er flach ausgezogen wird, scheint seine Masse ebenfalls eine Reduktion zu erfahren, ohne daß sich dann aber Strukturänderungen besonderer Art nachweisen lassen. Die Zahl der von der Lappengrenze in ihn einwachsenden Zellen ist bei den von mir beobachteten Fällen sicherer Dystrophia adiposo-genitalis gering gewesen. An ihrer Stelle sehe ich zuweilen in den Grenzbezirken eine größere Menge kleiner, runder Zellen, deren Herkunft nicht zu deuten war. Entsprechend dem Fehlen einer erheblichen Zellimmigration ist das Pigment recht spärlich vertreten.

Nach meinen diesbezüglichen Beobachtungen müßte ich geradeswegs zu dem Schlusse gelangen, dem Mangel an Pigment eine wichtigere Bedeutung zuzusprechen,

<sup>1)</sup> Strada, Beiträge zur Kenntnis der Geschwülste der Hypophyse usw. Virch. Arch. Bd. 203, S. 1.

und mich damit in direkten Gegensatz zu B. Fischer stellen, der aus dem reichlichen Vorhandensein von Pigment auf eine krankhafte, durch die Kompression entstandene Veränderung des Hinterlappens zu schließen geneigt ist, ja gerade darin einen besonders wichtigen Beweis seiner Annahme sehen möchte.

Die Pigmentarmut und die geringe Zahl von basophilen Zellen als Folge eines Druckes auf den neuralen Teil zu betrachten, scheint mir nicht berechtigt, da solche Befunde großen Zufälligkeiten ausgesetzt sind und B. Fischer wie Pick tatsächlich in stark komprimierten Hypophysen viel Pigment gefunden haben. Ebenso wenig dürfte Mangel oder Reichtum an Pigment irgendwelchen Zusammenhang mit der Entstehung der *Dystrophia adiposo-genitalis* haben.

Wohl in Übereinstimmung mit Pick zeigen meine Beobachtungen einwandfrei, daß sich B. Fischers Anschauung von der pathologischen Bedeutung der Pigmentansammlung nicht halten läßt. Was er als schwer pathologisch abbildet, ist ein recht häufiger Befund, der sich im Rahmen des täglich Festzustellenden bewegt. Selbst bei noch jungen Individuen kann man gelegentlich eine solche Stelle auffinden, wie sie B. Fischer vom Hinterlappen eines 18 jährigen, an hypophysärer Fettsucht erkrankten Mädchens abbildet.

Ebenso wie die Veränderungen im Vorder- und Hinterlappen bei starkem Hirndrucke mikroskopisch keine Konstanz aufweisen, vermissen wir auch bei der Untersuchung der intermediären Zone jede Regelmäßigkeit des Befundes. Zwar kann es bei starker Kompression zu ihrem völligen Verschwinden kommen, in andern Fällen ist sie aber trotz erheblichen Druckes wohl erhalten.

Trotzdem meine Beobachtungen keine sichere Erklärung für das Zustandekommen der *Dystrophia adiposo-genitalis* bei chronischem Hydrocephalus zu geben vermögen, haben sie doch in einigen Punkten Resultate, die für unsere theoretische Anschauung von Interesse sind.

1. Bei dem Drucke, welchen eine vermehrte Flüssigkeitsansammlung im dritten Ventrikel oder in den Maschen der weichen Hirnhäute auf den Türkensattel ausübt, wird der vordere Anteil weit früher komprimiert als das neurale Gebiet.

2. Auch bei sehr erheblichem Drucke sehen wir die histologische Struktur des Hirnanhangs in weitgehendem Maße erhalten. Dabei besteht kein nachweisbarer Unterschied in seinem Baue, ob die Erscheinungen der *Dystrophia adiposo-genitalis* vorhanden sind, oder ob sie fehlen.

3. Hochgradige Atrophie der Genitalorgane, verbunden mit starker Fettgewebsentwicklung, kann bei chronischem Hydrocephalus auftreten, ohne daß der Türkensattel erweitert ist und die Hypophyse erheblich komprimiert erscheint.

4. Da aber die Erfahrungen des Experiments zwingend für die Bedeutung der Hypophyse bei dem Zustandekommen jenes Symptomkomplexes sprechen (Ascoli und Legnani), muß der Schluß gerechtfertigt erscheinen, daß der wesentliche Punkt für seine Entstehung bei einfachem chronischem Hydrocephalus in einer Beeinträchtigung der Beziehungen zu suchen ist, welche zwischen Hypophyse und Gehirn bestehen. Diese Störungen kommen zustande entweder nur

durch Druck auf den Infundibularteil oder durch Kompression des ganzen Organes und können bestehen in einer Unterbrechung der nervösen Bahnen oder in ungenügendem oder fehlendem Übertritt von Sekretionsprodukten des vorderen Lappens in Stiel und neuralen Teil (Hypopituitarismus).

Für einen solchen Zusammenhang spricht auch, daß alleinige Kompression des drüsigen Anteils die Erscheinungen nicht auslöst, die vielmehr erst dann auftreten, wenn Stiel und hinterer Anteil entweder allein oder zusammen mit jenen durch Druck beeinträchtigt werden.

Ich komme damit, wenn auch auf anderem Wege, zu dem nämlichen Schlusse wie B. Fischer, daß die Kompression von Infundibulum und Hinterlappen für die Entstehung der hypophysären Fettsucht von Bedeutung ist.

6. Die Ansammlung von braunen Pigmentgranulationen in der Neurohypophyse steht in einem genetischen Zusammenhange mit dem Zerfall der vom vorderen Anteil in jene eingedrungenen Epithelzellen.

---

## XXI.

### Multiple Endotheliome der Blutkapillaren.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institute der Universität Bern.)

Von

Bernhard Müller, Arzt

aus Thun.

(Hierzu 6 Textfiguren.)

---

Die folgende Arbeit enthält die Beschreibung eines Falles von starker Wucherung der Endothelien von Blutkapillaren in verschiedenen Organen, im Zahnfleisch, der Pleura, den Lungen, im Darm, im Knochenmark des Femur und in einem Strumaknoten. Die Endothelien schwellen an, ballen sich zu protoplasmareichen, kugeligen Zellen um, die sich loslösen und jedenfalls mit dem Blutstrom weiter verschleppt werden.

Der 64 jährige Johann Fankhauser wurde auf Grund eines ärztlichen Zeugnisses, lautend auf hochgradige Anämie, am 29. April 1907 in der medizinischen Klinik von Bern (Prof. Sahli) aufgenommen. Die Erkrankung begann Mitte Januar mit Schwäche, Frösteln, Bläßwerden und Appetitlosigkeit, gleichzeitig magerte Pat. sehr rasch ab. Schmerzen und Erbrechen waren nicht vorhanden; erst seit Anfang Februar bemerkte er, daß am Zahnfleische Wucherungen auftraten, die sehr mürbe waren und oft bluteten. Öftere Entleerung eines Mund voll Blutes. Bei der Aufnahme wurde folgender Befund erhoben:

Am Zahnfleisch des rechten oberen Eckzahnes findet sich ein etwa kirschgroßer, brauner papillomatöser Tumor, dessen Oberfläche höckerig und morsch ist, von brauner Farbe und von der Unterlage scharf abgehoben. Ähnliche Wucherungen finden sich in geringerer Größe (etwa Erbsengröße) in den Zahnlücken des linken Oberkiefers und sind diffus zerstreut. Starker Foetor ex ore. Am Thorax hinten auskultatorisch gelegentlich nur etwas Schnurren; der Hämoglobin-