

## Literatur.

Achucarro, *Folia neurobiologica* 7, 1913, 524. Babonneix, *L'Encephale* 7, 1911, 313. Baumann, Inaug.-Diss. Tübingen 1887. Benecke, *Ziegl. Beitr.* 30, 1. Bielschowsky, *Ztsch. f. d. ges. Neurol. u. Psychol.* 24, 1914, 133; *Journ. f. Psychol. u. Neurol.* 21, 1915, 101. Bielschowsky und Freund, *Journ. f. Psychol. u. Neurol.* 24, 1918, 20. Bielschowsky und Callus, *ibid* 20, 1913, 1. Fischer, Bernh., *Ztbl. f. pathol. Anat.* 29, 1818, 545. Geitlin, *Arbeiten a. d. Pathol. Inst. Helsingfors* 1905. Gombault et Riche in Cornil-Ranvier *Manuel d'Histologie pathologique* III. Ed. Paris 1907, p. 90. Hartdegen, *Arch. f. Psych.* 11, 1880, 117. Hölzl-Alzheimer, *Zeitschr. f. d. ges. Neurol.* 8, 1912, 183. Jacobstall, *Verh. d. deutsch. Pathol. Ges.* Leipzig 1909, S. 343. Jonas, *Frankf. Ztschr.* 11, 1912, 105. Klien, *Sitzung der Leipziger Med. Ges.* v. 16. Nov 1915. Kraus, *Virch. Arch.* 217, 1914, 121. Kirpicznik, *Virch. Arch.* 202, 1910, 358. Kufs, *Zeitschr. f. d. ges. Neurol.* 18, 1913, 241. Meyer, O., *Frankf. Ztschr.* 14, 1913, 185. Miller, *Virch. Arch.* 191, 1908, 411. Nieuwenhuys, *Psychiat. en Neurol. Bladen* 15, 1911, 434; *ibid.* 16, 1912, 21; *Zeitschr. f. d. ges. Neurol.* 24, 1914, 35. Orzechowsky u. Nowicki, *Ztschr. f. d. ges. Neurol.* 11, 291. Pellizzi, *Annali di Freniatria* 1901. Pick u. Bielschowsky, *Zeitschr. f. d. ges. Neurol.* 6, 1911, 391. Ranke, *Zieglers Beitr.* 47, 1910, 51. Ribbert, *Virch. Arch.* 225, 1918, 195. Robertson, *Virch. Arch.* 220, 1915, 80. Sano Torrado, *Arbeiten an dem Neurol. Inst. Wien* 17, 1909, 154. Schminke, *Ziegl. Beitr.* 47, 1910, 354. *Verh. d. D. Pathol. Ges.* 17, 1914, 534. Schuster, VII. Jahresversammlung d. Ges. deutsch. Nervenärzte 1913. Storch, *Virch. Arch.* 157, 1899. Stroebe, *Ziegl. Beitr.* 18, 1895, 405. Stumpf, *Ziegl. Beitr.* 51, 1911, 1. Vogt, *Mtschr. f. Psych. u. Neurol.* 24, 1908, 106. Die Epilepsie im Kindesalter. Berlin 1910. Ziegler, *Ziegl. Beitr.* 2, 1888, 452.

## IV.

## Zur Frage der genitalen Hypertrophie bei Tumoren der Zirbeldrüse und zum Einfluß embryonalen Geschwulstgewebes auf die Drüsen mit innerer Sekretion.

(Aus dem Pathologischen Institut Kiel.)

Von

Prof. W. Berblinger.

(Hierzu 4 Figuren und 3 Kurven im Text.)

Die Tatsache, daß bei Kindern mit Zirbeltumoren häufig eine vorzeitige Entwicklung der Keimdrüsen, eine prämatüre Ausbildung der genitalen subsidiären, wie der extragenitalen Geschlechtsmerkmale zu konstatieren ist, bestimmte O. Marburg diesen ganzen Komplex von Erscheinungen als Folge einer Zirbelschädigung zu betrachten. Die Symptome, welche bei Erkrankungen der Epiphyse vorkommen, teilt Marburg ein in solche der allgemeinen und lokalen Druckwirkung und in die spezifischen, die auf die Beeinträchtigung der Zirbelfunktion zurückzuführen wären. Letztere sind die Makrogenitosomia praecox und die epiphysäre Adipositas. Als eindeutiges Zeichen für Zirbel-läsionen kann aber die Fettsucht nicht gelten, weil sie auch bei Veränderungen anderer endokrinen Drüsen angetroffen wird, und selbst bei Epiphysentumoren im Verlaufe der Krankheit mit zunehmendem Umfange der Geschwulst Schwund des Fettgewebes wie Atrophie der Muskulatur gesehen worden sind. So beschreibt Hempel ein Karzinom der Zirbel bei einem 24jährigen schwer kachektischen Manne, der bei der Aufnahme ins Krankenhaus einen reichlichen Panniculus adiposus aufgewiesen hatte. Man wird an Analogien mit-

der Hypophyse erinnert, bei der die Zerstörung des Zwischenlappens zu allgemeiner Adipositas führen kann, während es bei Atrophie der Adenohypophyse auch chronische zum Tode führende „hypophysäre“ Kachexien gibt (Simmonds).

Die Makrogenitosomia mit einer Funktionsstörung der Zirbel in kausalem Zusammenhang zu bringen erscheint berechtigt im Hinblick auf die Versuche C. Foàs. Denn die zirbellosen Hähne weisen eine Hypertrophie des Hautkammes, eine vorzeitige Entwicklung der Testikel wie des Geschlechtstriebes auf. Erscheinungen, welche in den Symptomenkomplex der Makrogenitosomie gehören. Bezüglich der physiologischen Bedeutung der Epiphysis cerebri läßt sich aus Foàs Ergebnissen folgern, daß die Zirbel hemmend auf die Entwicklung der Keimdrüsen wirkt, und Marburg vertritt dieselbe Anschauung, wenn er die bei Neoplasmen vorkommende Pubertas praecox durch die Zerstörung des Zirbelparenchyms und den damit verbundenen Wegfall von für die Keimdrüsen hemmenden Hormonen erklärt.

Wenn es nach den zitierten Versuchen und auf Grund der Struktur der Zirbel, von welcher im folgenden noch die Rede sein wird, sicher richtig ist, das Pinealorgan zu den endokrinen Drüsen zu rechnen, wofür auch seine Beteiligung mit Atrophie bei der multiplen Blutdrüsensklerose spricht, so bleiben doch Zweifel hinsichtlich seiner korrelativen Stellung zu den Keimdrüsen. Einmal gehen nicht alle Zirbelgeschwülste und Zirbelveränderungen mit Makrogenitosomie einher, auch wenn sie vor erfolgter Sexualreife klinisch schon in Erscheinung getreten sind, ferner ist eben eine vorzeitige genitale und körperliche Entwicklung auch unabhängig von Zirbelaaffektionen einwandfrei beobachtet worden. Man hat deshalb die Frage aufgeworfen, ob die Pubertas praecox überhaupt eine unmittelbare Folge gestörter Zirbeltätigkeit ist. Eine solche Korrelation lehnt Askanazy ab, indem er auf diejenigen Fälle hinweist, bei denen vorzeitige genitale und körperliche Entwicklung bei Kindern im Anschluß an Hodentumoren sich einstellten, mit Entfernung derselben sich zurückbildeten. Gegen Marburgs Theorie erhebt Askanazy den Einwand, daß sich die genitale Frühreife um so rascher einstellen müßte, je später im Knabenalter sich der Destruktionsprozeß an der Epiphyse abspielt, wenn die Frühreife überhaupt von einem Untergang an Zirbelparenchym herrührte. Dabei nimmt Askanazy an, daß sich das Zirbelparenchym frühzeitig zurückbildet, das Pinealorgan schon vom 7. Lebensjahre ab funktionell minderwertig wird.

An Stelle der pinealen Ätiologie der Pubertas praecox setzt Askanazy die onkogene. Das Geschwulstgewebe von embryonalem Charakter soll fötusähnlich durch chemische Stoffe den gesamten Organismus des Geschwulstträgers beeinflussen und dabei auch das vorzeitige Wachstum der Genitalorgane auslösen. Diese Hypothese hat viel ansprechendes und kann sich bis zu einem gewissen Grade auch auf Versuche stützen, welche die wachs-

tumsfördernde Wirkung fötalen Gewebes ergaben. Ungeklärt bleiben dabei aber doch diejenigen Fälle von Zirbelneubildung, bei welchen der embryonale Gewebscharakter der Geschwulst nicht erwiesen ist und trotzdem prämatüre Geschlechtsreife vorhanden war.

Für die Beurteilung der ganzen Frage sind freilich viele Beobachtungen nicht zu verwerten, weil es sich dabei nur um klinische Feststellungen handelt und die autoptische Bestätigung fehlt. Vielfach ist aber auch die anatomische Untersuchung nicht ausreichend. Über die Art der Zirkeltumoren in histogenetischer Hinsicht kann man sich besonders nach den Mitteilungen aus älterer Zeit nicht immer ein klares Bild machen. Soweit ich die Literatur habe durchsehen können, ist dem Verhalten der Keimdrüsen bei Zirkelblastomen jenseits der Pubertätszeit keine besondere Aufmerksamkeit geschenkt worden, histologische Untersuchungen dieser Organe fehlen vollständig. Man hat sich zu sehr von der Annahme abhängig gemacht, daß das Pinealorgan nach erfolgter Geschlechtsreife keine funktionelle Bedeutung mehr besitzt. Dafür liegen meines Erachtens ausreichende Gründe bis jetzt nicht vor. Die ganze Frage muß auf eine breitere Basis gestellt werden, indem man die Struktur der Zirbel unter physiologischen Bedingungen in den verschiedenen Lebensaltern berücksichtigt, danach den Ausfall an Parenchym bei Zirkeltumoren bemißt und die gesamten endokrinen Drüsen auch in Fällen jenseits der Pubertät mit in den Bereich der Untersuchung zieht. Weiter bleibt zu prüfen, ob diese Organe unter dem Einfluß von Geschwülsten aus embryonalem, fötusähnlich wirkendem Gewebe, von embryonalen Teratoblastomen überhaupt strukturelle Umgestaltungen erfahren, welche mit den prägnanten Schwangerschaftsveränderungen, wie sie Hirnanhang und Nebennieren zeigen, in Parallele zu bringen sind. Ein positives Ergebnis würde für die onkogene Natur der sexuellen Präkozität eine bedeutsame Stütze abgeben, und mehr noch beweisen als die Experimente am Tier, wo diese Schwangerschaftsveränderungen zum Teil nicht vorkommen, ausbleibende Reaktionen auf einverleibtes embryonales Geschwulstgewebe durch die Artverschiedenheit zwischen Spender und Empfänger erklärlich sind.

Eine hormonale Beeinflussung der Keimdrüsen durch ein spezifisches inneres Sekret der Zirbel läßt sich auch vom morphologischen Standpunkte aus vertreten. Das Fehlen eines Ausführungsganges bei einem im übrigen drüsenähnlichen Bau mit inniger Beziehung der Zellen zu den Kapillaren entspricht dem anatomischen Bilde einer Blutgefäßdrüse. Neuere Untersuchungen haben eine schärfere Unterscheidung der die Epiphyse aufbauenden Zellen auf Grund der Kernformen ermöglicht. Die in ihrer ersten Anlage epithelialen Zirbelzellen wandeln sich später in Neurogliazellen um. Das Pinealorgan älterer Embryonen besteht nach Funkquist nur noch aus Neuroglia, dabei lassen sich aber hellkernige, epithelähnliche Zellen von solchen mit kleinem chromatinreichen Kern abtrennen. Bei der oben erwähnten Involution der Zirbel verschwindet zum Teil die Läppchenstruktur, dagegen

treten Neurogliawucherungen auf (Marburg), beim Erwachsenen sind nur noch Zellen mit hellem, feingranuliertem Kern vorhanden (Dimitrowa). Krabbe betont indessen, daß dem Pinealorgan menschlicher Embryonen bis zum 7. Fötalmonat nur eine Zellenart eigen ist, dann eine gewöhnlich mit dem ersten Lebensjahre beendigte Metamorphose einsetzt, nach deren Ablauf nun drei Zellformen unterschieden werden können.

Es sind dies die Pinealzellen, Gliazellen und Nervenzellen. Die ersten, gekennzeichnet durch einen großen chromatinarmen Kern und spärliches Protoplasma, sind identisch mit derjenigen Form von Drüsenzellen, die Uemura als Parenchymzellen mit großem hellen Kern beschreibt, neben denen er aber auch klein- und dunkelkernige Drüsenzellen unterscheidet. Wenn Uemura letztere als Jugendstadien ansieht, so deckt sich diese Auffassung mit der Tatsache, daß auch nach vollzogener Metamorphose in der Zirbel Zellkomplexe von fötalem Charakter häufig nachweisbar sind. Ein besonderes Kennzeichen der Pinealzellen sind eigenartige homogene kugelige Kerneinschlüsse. Diese sah ich in allen Lebensaltern in den Drüsenzellen der Zirbel, bald mehr in der Mitte, bald an der Peripherie des Kerns liegend. Der Kern selbst zeigt Unterbrechungen in der Kernmembran, öfters auch sektorförmige Einschnitte. Krabbe gibt an, daß in den intranukleären Kugeln basophile Granula vorhanden sind, welche durch Kernruptur in das Plasma ausgestoßen werden. Diese Kernexkretion soll vor dem 8. Lebensjahr nicht vorkommen, im 14. Lebensjahr ihren Höhepunkt erreichen. Von einem Übertreten von Granulis aus dem Kern in das Plasma konnte ich mich an meinen allerdings meist in Formalin oder Orthscher Lösung fixierten Objekten nicht sicher überzeugen. Das Vorkommen basophiler Körner im Plasma der Drüsenzellen erwähnt auch Uemura. Azidophile Elemente trifft man vereinzelt in der Umgebung von Gefäßen, dagegen konnte ich nie azidophil granulierte Drüsenzellen nachweisen. Ich betone dies, weil von Costantini zwei Zelltypen, azidophile und basophile unterschieden werden, letztere perivaskulär gelegen, die er als Mastzellen anspricht, während Krabbe die von Urechia und Galasescu in der Umgebung von Gefäßen angetroffenen azidophilen Elemente für Mastzellen erklärt.

Ob man in der Kernexkretion den morphologischen Ausdruck einer Sekretion zu sehen hat, ist nicht sicher zu entscheiden. Immerhin ist von verschiedener Seite hervorgehoben worden, daß Bestandteile des Kerns in die Basalfilamente übergehen (Nicolas), daß nukleäre Vakuolen zu Sekretvakuolen werden (Vigier). Die Drüsenzellen der Zirbel weisen also eigenartige Strukturen auf, welche die Annahme einer sekretorischen Tätigkeit wahrscheinlich machen und somit zur Bezeichnung Drüsenzellen berechtigen. Sie bilden auch kein retikuläres Synzytium, wie die Gliazellen und ihre Anordnung ist eine mehr epitheliale entsprechend der epithelialen Genese des Pinealorgans. Vom bindegewebigen Stützgerüst gehen allerdings auch Fi-

brillen aus, die sich um Komplexe von Drüsenzellen legen und die einzelnen Zellen umspinnen. Gerade in der Zirbel Erwachsener ist der Gehalt an interzellulären Fibrillen reichlicher (Uemura). Liegen somit gute Gründe vor für eine sekretorische Funktion der Zirbel, so bleibt noch zu prüfen, ob jene wirklich nach eingetretener Pubertät aufhört. Daß man Drüsenzellen bis ins 6. Jahrzehnt und länger erhalten findet (Uemura, v. Gierke, Schlesinger, meine eigenen Beobachtungen) spricht schon gegen ein frühzeitiges Sistieren der Pinealfunktion. Aber auch das Verhalten des Zirbelgewichts Erwachsener trotz der zweifellos vorhandenen Involutionvorgänge erlaubt nicht eine nach eingetretener Geschlechtsreife gradatim zunehmende Atrophie vorauszusetzen. Uemura gründet seine Auffassung, daß die Zirbel auch jenseits der Pubertät noch eine Funktion hat, ebenfalls mit auf die Gewichtsbeefunde.

Meine eigenen Untersuchungen über das Zirbelgewicht, die sich auf 139 Drüsen von Individuen im Alter von 1—81 Jahren stützen, sind von Uemuras Ergebnissen teilweise abweichend. Ich muß deshalb darauf näher eingehen, während ich mich unter Hinweis auf Uemuras Arbeit über die normale Histologie des Pinealorgans kurz fassen durfte.

Die in folgender Tabelle angegebenen Mittelwerte des Epiphysengewichts sind berechnet nach Befunden an 61 weiblichen und 78 männlichen Personen. Kinder unter 1 Jahre wurden nicht mitgezählt, weil in diesem Lebensalter die Metamorphose der Zirbel noch nicht abgeschlossen ist.

Als Mittelwerte der Durchschnittsgewichte in den einzelnen Dezennien ergaben sich 0,1565 g für das männliche, 0,1575 g für das weibliche Geschlecht. Uemura gibt 0,160 und 0,151 an, als mittleres Epiphysengewicht 0,157 g einen Wert, welcher mit der von mir an 139 Fällen berechneten Zahl vollständig übereinstimmt. Dabei beträgt für meine Beobachtung das durchschnittliche Alter der Männer 38 Jahre, daß der Frauen 32 Jahre, bei Uemura 42 und 54.

Die Gewichte der Zirbel in den einzelnen Dezennien sind folgende:

Tabelle I.

Dezennium	männl. in g durchschnittlich	weibl. durchschnittlich	Durchschnittsgew. f. bd. Geschlechter	Zahl d. Fälle	nach Uemura	Zahl d. Fälle Uemuras
1—10	0,110	0,164	0,137	16	0,136	5
11—20	0,162	0,162	0,162	26	0,158	9
21—30	0,166	0,158	0,162	22	0,146	7
31—40	0,203	0,175	0,189	21	0,145	7
41—50	0,178	0,101 (0,250) <sup>1)</sup>	0,139 (0,214) <sup>1)</sup>	13	0,209	8
51—60	0,162	0,214	0,188	25	0,159	5
61—70	0,147	0,200	0,173	12	0,215	7
71—80	0,116	0,123	0,116	4	0,129	17
81—90	—	—	—	keine	1,1361	6
				zusam. 139		71

<sup>1)</sup> berechnet nach Uemura.

davon vergleich-  
bar 65 Fälle.

Die Unterschiede zwischen Uemuras Resultaten und den meinigen rühren z. T. davon her, daß ich die Epiphysen vom 1. Lebensjahre ab mitgezählt, andererseits Uemura noch 6 Personen aus dem 9. Jahrzehnt mit in Rechnung stellt.

Zirbeldrüsen, welche schwerer wogen als 0,4 g, wurden nicht berücksichtigt. Es waren im ganzen 2 Fälle, bei denen sich die Zirbel in eine größere Zyste umgewandelt hatte und eine durch Blutung ins Drüsenparenchym bedingte Zirbelvergrößerung blieb ebenfalls unberücksichtigt. Es liegen eben hier zweifellos schwer pathologisch veränderte Drüsen vor (s. Anhang).

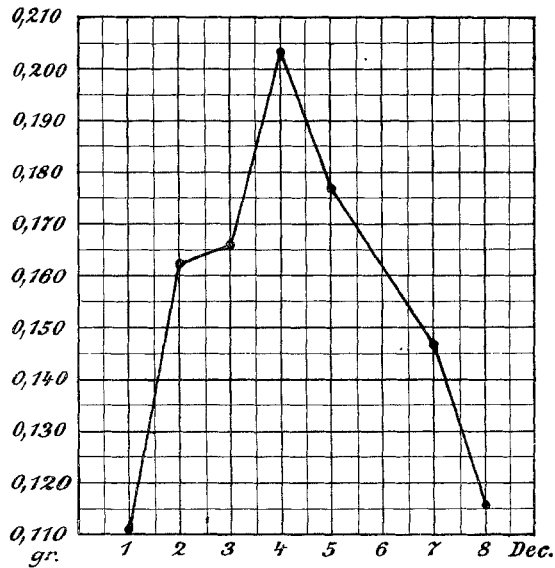
Daß bei normaler Drüse das Gewicht von 0,3 g und mehr vor dem 40. Lebensjahre seltener ist, finde ich nicht, aber es ist sicher, daß der wechselnde Gehalt des Zirbelparenchyms an Kalksalzen den wahren Parenchymwert schwer feststellen läßt, daß für die ganze Berechnung hierin eine erhebliche Fehlerquelle gelegen ist (Uemura).

Durch vorhandene Schilddrüsenaffektionen (Kolloidstrumen, maligne epitheliale und Basedowköpfe im ganzen 12 Fälle) wurde das Epiphysengewicht nach keiner Seite zu eindeutig beeinflußt. Ich glaube danach kaum, daß die gefundenen Abweichungen von Uemuras Gewichtswerten dadurch bedingt sein können, weil sich seine Wägungen fast ausschließlich auf mit Kropf behaftete Personen erstrecken. Deshalb hielt ich mich auch für berechtigt, zunächst unbeschadet des Allgemeinleidens oder der Krankheit wie der Todesursache sämtliche 139 Fälle zu verwerten, sofern nicht das Pinealorgan pathologische Veränderungen erkennen ließ.

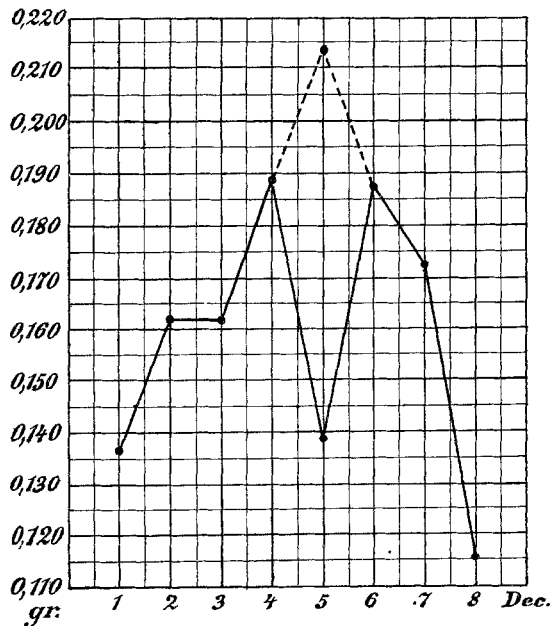
Unter dieser Voraussetzung und vorbehaltlich der in dem wechselnden Kalkgehalt gelegenen Fehlerquelle stimme ich mit Uemura darin überein, daß das Durchschnittsgewicht bis ins 5. und 6. Jahrzehnt hinein noch höher ist als im ersten Dezennium, wo schon die Involution einsetzen soll. Diese vollzieht sich nur sehr langsam, und es ist, wie die histologische Untersuchung lehrt, auch noch im höheren Alter Drüsensubstanz vorhanden. Auf der anderen Seite kann der Gehalt an Kalksalzen allein das Ansteigen des Zirbelgewichts bis ins 5. oder 6. Jahrzehnt hinein nicht ausschließlich verursachen. Er ist im 8. und 9. Jahrzehnt nicht geringer, während das Gewicht hier erheblich fällt, der Ausdruck eines der allgemeinen senilen Atrophie der Organe sich einpassenden Schwundes an Zirbelgewebe. Aus den Durchschnittswerten Uemuras läßt sich bei graphischer Darstellung ein natürlicher Verlauf der Gewichtskurve nicht gewinnen, wenn auch manche der Zahlen dafür sprechen, daß das Konarium bis ins 4. und 5. Jahrzehnt noch eine Funktion haben wird.

Für das männliche Geschlecht finde ich nun einen sehr natürlichen Verlauf der Gewichtskurve mit einem Maximum im 4. Jahrzehnt. Das Epiphysengewicht bei Frauen zeigt kein derartiges Verhalten. Dementsprechend ergibt sich ein unregelmäßiger Verlauf der Gewichtskurve, der selbstver-

ständig auch in der graphischen Darstellung der Durchschnittswerte für beide Geschlechter zusammen wiederkehrt. Die Schwankung der Kurve fällt in das 5. Dezennium.



I. Gewichtskurve der Zirbeldrüse des Mannes. (Durchschnittswerte.)

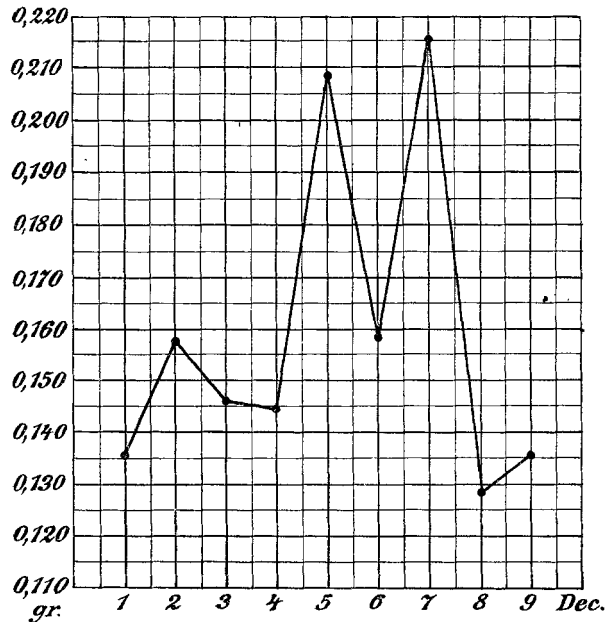


II. Gewichtskurve der Zirbeldrüse für beide Geschlechter zusammen. Die punktierte Linie entspricht der nach Uemuras Zahlen vorgenommenen Korrektur (vgl. im Text).

Nun ist aber auffallend, daß ich bei Frauen im 5. Dezennium ein Durchschnittsgewicht gefunden habe, welches niedriger ist, als das in allen anderen Dezennien. Wenn ich nach Uemuras Tabelle 1 das Epiphysengewicht von Frauen im 5. Jahrzehnt berechne, nämlich 0,250 g und diese Zahl, welche in meiner Tabelle I in Klammer beigefügt ist, einsetze, dann verläuft auch bei Frauen die Kurve zu einem Maximum, und zwar im 5. Dezennium und fällt von da ab wieder. Rechnet man unter Zugrundelegung dieser Korrektur das Durchschnittsgewicht aus, so ergibt sich die Zahl 0,214 (ebenfalls in Klammer angeführt), und dann ist auch die Gewichtskurve für beide Geschlechter zusammen analog derjenigen von Männern wie Frauen.

Gegen diese Korrektur lassen sich, wie ich wohl weiß, Einwände machen, weil eben nur für das 5. Jahrzehnt die nach Uemura berechneten Zahlen übernommen sind. Andererseits kann ich darauf hinweisen, daß ich das Maximum an Gewichtswert für Männer im 4., für Frauen im 6. Jahrzehnt gefunden habe, Uemura für letztere im 5. ein besonders hohes Gewicht angibt.

Es liegt mir fern dem Gewichtsverhalten einen übergroßen Wert beizulegen, ich unterlasse es deshalb, weitere Kurven beizufügen, sondern ich setze nur in Vergleich die nach Uemuras Zahlen konstruierten, mit der nach meinen Befunden einschließlich der angebrachten Korrektur gezogenen. Selbst ohne diese Änderung wird man zugeben müssen, daß nach meinen Ergebnissen sich eine gewisse Übereinstimmung zwischen Organgewicht und der Menge des histologisch nachweisbaren Drüsenparenchyms offenbart, während die nach Uemuras Zahlen aufgezeichnete Kurve viele Schwankungen zeigt, die auch nicht durch den unterschiedlichen Kalkgehalt erklärt werden könnten. Daß dieser eine für die Berechnung kaum eliminierbare Fehlerquelle bedeutet, wurde schon hervorgehoben. Im ganzen möchte ich allerdings glauben, daß meine Zahlenwerte, weil sie eben an einem fast doppelt so großen Material gewonnen sind, als Uemura es benutzte, das Epiphysengewicht des Menschen in den einzelnen Dezennien besser wiedergeben.



III. Gewichtskurve der Zirbeldrüse, nach Uemuras Durchschnittswerten. Sehr unregelmäßig verlaufende Kurve.

Mit Rücksicht auf die Verknüpfung von Zirbelaaffektionen mit Pubertas praecox ist es wichtig, was Uemura nicht getan hat, auch die Gewichtswerte des Organs bis zum Eintritt der Pubertät zu betrachten (15. Lebensjahr). Beim Manne steigt das Epiphysengewicht in der Zeit vom 16. bis 20. Lebensjahr von 0,110 g auf 0,167 g, beim Weibe bleibt es ungefähr gleich innerhalb dieser Zeit (0,165—0,160 g). Also es nimmt beim Manne das Gewicht fast noch um die Hälfte zu in einer Zeit, in der man bisher die Involution der Zirbel schon als abgeschlossen betrachtete. Es beträgt in dem Abschnitt vom 16. bis 60. Lebensjahre 0,175 g und geht für die Zeit vom 61. bis 81. Jahre wieder auf 0,131 g zurück.

Für Frauen ergibt sich, ebenfalls unter Zugrundelegung der Korrektur, ein ähnliches Verhalten, berechnet für die Lebensjahre 16 bis 50 und 51 bis 74, nämlich 0,184 und 0,140 g.

Vergleicht man damit das Gewicht beider Keimdrüsen, welche zu einer relativ genauer umgrenzbaren Zeit ihre äußere Sekretion aufnehmen und diese Funktion wieder einstellen, so findet man:

Beide Hoden nehmen nach dem 15. Lebensjahre um etwa das 5fache an Gewicht zu — 30 g —, verlieren vom 60. bis 80. Jahre wieder ein Fünftel an Gewicht. Bei den Ovarien ist der Rückgang an Gewicht im Klimakterium noch deutlicher. Sie wiegen kaum mehr als vor erlangter Sexualreife und etwa nur ein Drittel des Wertes, den man während der Vollfunktion der Eierstöcke findet.

Ich bemerke dazu, daß das Durchschnittsgewicht beider Hoden ohne Nebenhoden, berechnet an 90 Fällen, etwa 25 g, das der Ovarien 9 g beträgt. Mannigfache Faktoren haben auf das Gewicht einen Einfluß, ein absolut zuverlässiger Durchschnittswert wird an einem Material, wie es in einem pathologischen Institut zur Verfügung steht, nicht zu gewinnen sein.

Wollte man diese Gewichtszunahme der Zirbel auch nach der Pubertät nur als Ausdruck des zu dieser Zeit noch stattfindenden geringen Wachstums gelten lassen, so wird man das Sinken des Keimdrüsengewichts im höheren Alter doch als eine Folge der Funktionseinschränkung betrachten dürfen. Fällt aber das Epiphysengewicht beim Manne von einem gewissen Zeitpunkt ab kontinuierlich, obwohl gerade dann die Kalkkonkremente notorisch reichlich vorhanden sind, dann kann diese Gewichtsabnahme nur auf Kosten des Zirbelgewebes selbst vor sich gehen und erfolgt, wie die mikroskopische Untersuchung zeigt, unter Rückgang der Drüsenzellen. Daß übrigens das Zirbelgewicht sich weder dem Körpergewicht noch dem Hirngewicht einfach parallel bewegt, lehrt ein Blick auf Uemuras Tabelle und auf meine im Anhang beigegeführten Zahlen. Dasselbe trifft zu für die Zirbel der Säugetiere, so ist z. B. die Zirbel sehr groß bei *Bos taur.*, *Cervus*, klein bei *Elephas indicus*, *Rhinoceros bicornis* und *Tapirus* (Creutzfeldt). Will man aus

dem Gewicht Schlüsse auf die Menge des sekretorischen Parenchyms ziehen, so ist die schon von Marburg festgestellte, von Uemura bestätigte Zunahme des Bindegewebes, wie der Neuroglia außer den Kalkkonkrementen auch noch zu berücksichtigen. Zusammen mit dem erbrachten Nachweis, daß sich aber reichliche Drüsenzellen auch im 5. und 6. Jahrzehnt manchmal sogar darüber hinaus vorfinden, besagen die Gewichtszahlen sicher soviel, daß die Involution des Pinealorgans sich langsam vollzieht, und daß für die Annahme, es käme mit der Pubertät ein Stillstand in der Funktion derselben zustande, die wirkliche Grundlage fehlt. Diese Ansicht deckt sich völlig mit Uemuras Befunden auf Grund deren 5 den verschiedenen Altersstufen entsprechende histologische Bilder der Zirbel aufgestellt werden. Auch die Epiphyse von Erwachsenen, selbst die von Greisen, enthält noch Pinealzellen. Schlesinger fand im höchsten Alter regelmäßig noch Drüsenzellen bei gleichzeitiger Zunahme der Glia. Das Protoplasma dieser Pinealzellen ist spärlich, die chromatinarmen Kerne haben 1—2 Nukleolen.

Gehen wir nun nach dieser morphologischen Grundlage für die Möglichkeit einer Zirbeltätigkeit auch jenseits der Pubertät über zu den Erfahrungen des Tierexperiments, zu dem, was die Zirbelerkrankungen des Menschen an Schlüssen über das Wesen der Zirbelfunktion gestatten, so können dabei Hypothesen, nach denen die Epiphyse als „perzeptives Organ den Liquordruck regulieren soll“ (Krabbe), übergangen werden. Auch Gougets Ansicht, daß die Zirbel ihr Sekret in den Liquor entleere, bewegt sich nach derselben Richtung, die Walter eingeschlagen hatte, der auf Grund von Injektionsversuchen den Übertritt des Zirbelsekretes durch das Plexusepithel in den Liquor vermutet. Die Versuche, durch Zirbelentfernung beim Tiere, tieferen Einblick zu bekommen, haben zu widersprechenden Resultaten geführt. Sarteschi konnte nur wenige der zirbellosen Kaninchen und Hunde am Leben erhalten, sah aber bei einigen Tieren abnormes Längenwachstum und vorzeitig einsetzende Entwicklung der Keimdrüsen wie der subsidiären Geschlechtszeichen. Gegen Exners und Böses negative Ergebnisse hat Biedl eingewendet, daß bei den Versuchen die Zirbel nicht vollständig entfernt wurde. Dandy stellt jede innersekretorische Funktion der Zirbel in Abrede, und auch Novaks Versuche durch Paraffininjektionen in der Gegend der Epiphyse Tumoren zu erzeugen und dadurch das Organ zu schädigen, würden für dessen Bedeutungslosigkeit sprechen. Wenigstens war bei dem Kontrolltier die Keimdrüse besser entwickelt, das Körpergewicht höher, als bei dem Tier, welches Paraffininjektionen erhalten hatte. Diesen Angaben stehen aber die schon erwähnten positiven Versuchsausfälle Foàs gegenüber, und dessen Beobachtungen an jungen männlichen Ratten. Diese entwickelten sich in der ersten Zeit nach Entfernung der Zirbel rascher. Ferner bestätigte Zoia eine beschleunigte Entwicklung der Hoden wie des Kammes bei 15—30 Tage

alten zirbellosen Hühnern. Bei Menschen sind Geschwülste der Zirbel, welche zu Zerstörungen dieses Organs führen, so häufig mit einer vorzeitigen Entwicklung der Keimdrüsen wie der sekundären Geschlechtsmerkmale verbunden, daß dadurch ein innerer Zusammenhang zwischen veränderter Epiphysenfunktion und den Erscheinungen, die man mit Pellizi als Makrogenitosomia praecox bezeichnen kann, äußerst wahrscheinlich wird. In den Mitteilungen über Geschwülste der Zirbel wird vielfach darauf hingewiesen, daß sich das Pellizische Syndrom nur bei männlichen jugendlichen Geschwulstträgern einstellt. Dagegen ist der Frage nicht weiter nachgegangen worden, wie sich die Hoden verhalten, wenn eine langsam wachsende Geschwulst die Zirbeldrüse teilweise oder vollständig zerstört, nachdem die Geschlechtsreife schon eingetreten ist. Wenn man überhaupt die erwähnte hormonale Korrelation zwischen Epiphyse und Keimdrüsen gelten läßt, wird man bei einem erst im späteren Alter in Erscheinung tretenden Zirbeltumor natürlich nicht die Gesamtheit der Ausfallserscheinungen erwarten. Andererseits wäre es doch möglich, daß sich der Wegfall einer hemmenden Wirkung von seiten der Epiphyse auch in anatomischen Veränderungen der Testes zu erkennen gibt. Eine makroskopische Beurteilung allein genügt natürlich nicht. Deshalb können manche mitgeteilten Fälle nicht verwertet werden. Bisher liegen Beobachtungen über genitale Hypertrophie bei erwachsenen Männern als Folge von die Zirbel zerstörenden Blastomen nicht vor. Das eine, worauf schon Marburg hingewiesen hat, steht fest, daß sich die Zirbelgeschwülste mit ganz überwiegender Mehrheit bei männlichen Individuen finden. Von den 57 Zirbeltumoren, welche Fukuo aus der Literatur zusammenstellte, einschließlich Fall II von Schmincke, zusammen mit Odermatts Mitteilung, der meinigen, den 3 von Uemura beschriebenen Fällen, denjenigen O. Meyers und Hijmans, van der Berg und van Hasselts — im ganzen also 65 — betreffen 54 das männliche Geschlecht, nur 7 dagegen das weibliche, 4 mal fehlen diesbezügliche Angaben<sup>1)</sup>. Hierbei sind nicht allein die echten Blastome, sondern auch andere anatomische Veränderungen der Zirbel mitgezählt. Nach Goldzieher lagen bis 1913 nur 33 wirkliche Epiphysentumoren vor, nur 20 davon sind nach ihm ausreichend mikroskopisch untersucht. Rechnet man hierzu die eben genannten Fälle, diejenigen Goldziehers, Hüters, von Rorschach, Takeya, wie Fukuo, so verfügen wir bis heute über 33 histologisch genau durchuntersuchte Zirbel-

1) Fukuos Tabelle 1 ist dahin zu berichtigen, daß C. Harts Fall einen 24-jährigen Mann betrifft, während Fukuo „weiblich“ angibt. Der Fall Holzhäuer ist wahrscheinlich identisch mit dem von Heubner mitgeteilten, von Oestreich-Slawyk anatomisch untersuchten, da aber Pellizzi Makrogenitosomie bei 2 Kindern beobachtet hat, von denen Fukuo nur eines mitzählt, so kann seine Gesamtzahl 57 stehen bleiben.

geschwülste<sup>1)</sup>. Davon sind 13 sicher Teratome, einige weitere vielleicht als solche anzusprechen. Einmal handelt es sich um ein Chorionepitheliom (Askanazy). Alle diese Fälle betreffen das männliche Geschlecht. Prüft man, welche dieser im Alter von 4—27 Jahren stehenden Individuen nach anamnestischen Angaben, oder zur Zeit der klinischen Beobachtung Zeichen abnorm schneller körperlicher Entwicklung und vorzeitiger genitaler Reife darboten, so sind es 7, wobei nur einer eben das Pubertätsalter betrifft, die übrigen im Kindesalter sich befinden. Wenn ich auch zugebe, daß bei Teratomen der Epiphysis ohne Pubertas praecox, weil hierunter 5 erwachsene Männer fallen, das gesamte auffällige Syndrom sich nicht mehr ausbilden konnte, so sind doch auch Zirbelteratome bei Kindern bekannt ohne jene Begleiterscheinungen.

Eine abnorme Behaarung und Entwicklung der Genitalien wäre bei dem von Weigert sezierten 14jährigen Knaben sicher nicht unbeobachtet geblieben. Falkson hebt hervor, daß der von ihm untersuchte 16jährige Jüngling bis zum Einsetzen der Schwachsichtigkeit ganz gesund war. Ausgangspunkt und Teratomcharakter der in den dritten Ventrikel hineingewachsenen Geschwulst sind allerdings nicht ganz feststehend. Auch bei Coats fehlen Angaben über vorzeitige Fröhreife und Gauderer erwähnt von dem 12jährigen Knaben nur, daß er „relativ groß und und gut genährt“, aber nicht abnorm behaart war.

Da Zirbelgeschwülste erfahrungsgemäß (Marburg) lange bestehen können, ehe sie zu zerebralen Erscheinungen führen, so hätte man in den Fällen von Hueter (19j. Mann), wie Fukuo (19j. Mann) doch vielleicht eine Pubertas praecox erwarten können, wenn diese dem Teratom als solchem zur Last fielen. Auf der anderen Seite ist aber das Pellizzische Syndrom gesehen worden bei zweifellos nicht in die Kategorie der Teratome gehörigen Tumoren der Epiphyse.

Ich nenne nur das von Holzhäuer beschriebene Psammosarkom der Zirbel bei einem 4jährigen Knaben mit auffallendem Längenwachstum und vorzeitiger Entwicklung des Genitale<sup>2)</sup>. Der 10jährige Junge, bei welchem

<sup>1)</sup> Histogenetisch betrachtet sind es folgende Geschwulsttypen:

Gliome in verschiedener Differenzierungshöhe .....	7 Fälle
Sarkome .....	9 „
Adenome .....	2 „
Karzinome .....	1 „ (Hempel)
Chorionepitheliome .....	1 „
Teratome (absolut sichergestellt) .....	13 „
<hr/>	
33 Fälle	

<sup>2)</sup> Fall Holzhäuer müßte hier ausgeschieden werden, falls er mit der Mitteilung Heubners identisch sein sollte, deren anatomischen Befund (Oestreich-Slawyk) Askanazy als Teratom umgedeutet hat.

Raymond und Claude ein Gliom der Epiphyse fanden, zeigte ein sehr erhöhtes Körpergewicht und stark entwickelte Pubes. Ebenso fand Goldzieher eine universelle Hypertrichosis bei einer Zirbelgeschwulst eines 16jährigen, die er unter ausführlicher Begründung als angioplastisches Sarkom erklärt, und nicht als Chorionepitheliom gelten läßt.

Aus diesem kurzen Rückblick auf die Kasuistik ergibt sich, daß eine Pubertas praecox zwar häufig, jedoch nicht regelmäßig bei Zirbelteratomen gefunden wurde, daß sie auch vorkommt, ohne daß gerade diese Geschwulstform vorliegt. Es ist also nicht richtig, wenn O. Meyer die Voraussetzung für die prämatüre sexuelle und somatische Entwicklung in dem „teratoiden Charakter“ der Zirbelneoplasmen sucht. Jedenfalls bleibt es sehr bemerkenswert und stimmt mit den oben genannten Beobachtungen an weiblichen zirbellosen Tieren überein, daß vorzeitige geschlechtliche und körperliche Entwicklung in der Folge von Zirbeltumoren beim weiblichen Geschlecht bisher nicht gesehen worden sind.

Ich nenne in dieser Hinsicht nur die Mitteilungen aus neuerer Zeit, von Williamson wie Marburg. Ersterer stellte bei der Autopsie eines 14jähr. Mädchens, welches nur Symptome eines Hirntumors geboten hatte, ein Rund- und Spindelsarkom fest, das den hinteren Vierhügeln aufsaß. Marburg beschreibt die von ihm bei einer 9jährigen gefundene Geschwulst als zusammengesetzte, an deren Aufbau sich echtes Zirbelgewebe, Ependym, Plexus chorioideus und Glia beteiligen. Besonders hingewiesen wird auf die starke Adipositas des Kindes, während abgesehen von einer geringen Kolloidstruma die übrigen endokrinen Drüsen unverändert waren.

Natürlich ist geschlechtliche Frühreife auch beim weiblichen Geschlecht bekannt. Hier habe ich aber die Pubertas praecox speziell in ihrer Koinzidenz mit Zirbelaffektionen im Auge.

Die extragenitalen Geschlechtsmerkmale wie die genital subsidiären sollen sich zwar unabhängig von der Art der Keimdrüsen differenzieren (Halban), die Bedeutung dieser für eine vollkommene Entfaltung der gesamten Sexuszeichen steht indessen außer Zweifel (Wolff). Man wird also in erster Linie dem Verhalten der Testikel bei Zirbelgeschwülsten Aufmerksamkeit schenken müssen, auch dann, wenn Erscheinungen von Makro-genitosomia fehlen, Symptome eines Epiphysentumors erst nach eingetretener Pubertät manifest geworden sind.

Den Termin der sexuellen Reifung verlegt Neurath bei Knaben in das 15. bis 18. Lebensjahr, gewisse zeitliche Abweichungen kommen vor. Den allein sicheren Beweis für die eingetretene Geschlechtsreife bildet die vorhandene Spermio-genese. In der Tat ist auch bei Knaben, die eine Geschwulst der Zirbel hatten (Pellizzi), vor der Pubertät positive Spermatogenese beobachtet worden. Für die Fälle jenseits der Pubertät spielt der Nachweis eines spermienhaltigen Ejakulats eine unterwertige Rolle, hier ist auf patho-

logische Überentwicklung der Hoden, auf extreme Betonung der Geschlechtsmerkmale, wie übermäßig starke Behaarung, zu achten. Bildet doch gerade die letztere, wie die Bartentwicklung, ein charakteristisches Zeichen erlangter Mannbarkeit.

Man könnte, wo Hypertrophie der Hoden und Hypertrichosis beim Erwachsenen zu finden wären, auch von einem Hypergenitalismus sprechen.

Biedl unterscheidet eine primäre und sekundäre Form desselben, wobei die erstere von vorzeitiger Entwicklung der Keimdrüsen selbst abhängig wäre, letztere durch eine Störung in der Funktion bestimmter endokriner Drüsen (Nebennierenrinde, Zirbel) zuzustande käme.

Wenn geschlechtliche und allgemeine Frühreife scheinbar spontan sich einstellen, jedenfalls ohne nachweisbare Veränderung der Keimdrüsen, kann man von einem primären Hypergenitalismus reden. Wo aber Neoplasmen der Keimdrüsen vorliegen, ist meines Erachtens eine solche Unterscheidung nicht nötig. Für die den Hypergenitalismus bedingende innersekretorische Störung läßt sich in solchen Fällen ein anatomisches Substrat in den Keimdrüsen ebenso feststellen wie dies beim epiphyseogenen, epinephrogenen Hypergenitalismus gelungen ist. Es ergibt sich weiter daraus, daß die Pathogenese der Pubertas praecox keine einheitliche ist.

Zu ihr gehören vorzeitiges, beschleunigtes Körperwachstum und Hypergenitalismus. Ersteres unterscheidet sich aber nur durch das Zeitmaß und das vorzeitige Einsetzen von dem gewöhnlichen Längenwachstum. Es ist also statthaft anzunehmen, daß sich von dem ganzen Symptomenkomplex über die Pubertät hinaus Überentwicklung der Keimdrüsen, vor allem aber Hypertrichosis besonderer Art und Adipositas erhalten, welche letztere nach Apert gerade für den Hirsutismus Erwachsener in der Folge von Nebennierengeschwülsten kennzeichnend ist. In die folgende Betrachtung, welche sich auf anatomische Grundlagen für den Hypergenitalismus erstreckt, sind also auch die Nebennieren mit einzubeziehen.

In den Mitteilungen aus älterer Zeit, die oben angeführt sind, finden sich keine Angaben über die anatomische Struktur der Hoden. Auch wo eine Pubertas praecox vorlag, sind jene vielfach nicht mikroskopisch nachgesehen (Fall Meyer). Gutzeit erwähnt nichts über das Verhalten der Testes, Ogle konnte keine Vergrößerung derselben in seinem Falle beobachten. Die Hoden waren bei den von v. Frankl-Hochwart untersuchten 5½jährigen Knaben nur haselnußgroß. Dagegen entsprechen die Keimdrüsen und die äußeren Genitalien bei dem etwas jüngeren Knaben, den Heubner demonstrierte, bereits dem Pubertätsalter. Nebennieren und Schilddrüse wie Hirnanhang waren aber nach Oestreichs-Slawyks anatomischer Untersuchung nicht verändert. Aus dieser geht jedoch nicht hervor, ob äußer- und innersekretorischer Anteil des Hodens in gleicher Weise an der Hypertrophie beteiligt sind. Aus dem Vermerk, daß Pollutionen nicht festzustellen

waren, welche völlig beweisend für den Eintritt der Keimdrüsenreifung wären (Neurath), kann man vielleicht schließen, daß in Odermatts Fall eine volle Reifung der Testikel noch nicht vorhanden war, es fehlt aber die anatomische Untersuchung. Sehr interessant ist der mikroskopische Befund, den Raymond und Claude von dem 10jährigen Knaben angeben, der an Körperlänge und Gewicht seinem Alter weit voraus war, außer starker Adipositas eine Behaarung der Schamgegend zeigte wie ein 14 oder 15jähriger Jüngling. Die Geschlechtsorgane sind eher kleiner als es dem Alter entspricht, die Samenkanälchen verhalten sich wie vor der Pubertät. Das Hodenbindegewebe wenig vermehrt, weist stellenweise sehr viele Interstitialzellen in anscheinend „aktiver Proliferation“ auf. Die Nebennieren lassen eine sich auf Rinde wie Mark ausdehnende Hyperplasie erkennen. Die Verfasser gelangen zu dem Schlusse, daß die Hypoplasie der Hoden erst eine Folge der Hypophysisatrophie ist, die sich durch den mit dem Epiphysengliom verbundenen Hydrocephalus entwickelte. Dieser Auffassung kann insofern beigeppflichtet werden, als stärkere Grade von Hydrocephalus gleich dem Hypopituitarismus zur genitalen Atrophie führen und auch die Kleinheit des Penis würde zum Bilde der Dystrophia adiposo-genitalis passen. Reichlicheres Bindegewebe zwischen den Hodenkanälchen entspricht übrigens nicht dem Bilde der normalen Hodenentwicklung. Auch beim Neugeborenen berühren sich die Kanälchen fast unmittelbar (Kyrle). Es könnte sich also doch zunächst um primär unterwickelte Hoden handeln, in denen gelegentlich auch ziemlich reichliche Zwischenzellen zu finden sind, sie zeigen dann jedoch den infantilen Typus (Mita), während man aus dem Hinweis von Raymond und Claude, daß sich die Interstitialzellen in aktiver Proliferation befinden, an die Reifeform zu denken geneigt ist.

Wenn man nun auch mit diesen Autoren in ihrem Falle die Hodenhypoplasie gelten läßt, so kann man trotzdem nicht den Zusammenhang zwischen Epiphysentumor und Pubertas praecox ablehnen. Die Verfasser wären m. E. höchstens berechtigt, die vorzeitige Entwicklung mit der hypertrophischen Nebenniere kausal zu verbinden, wobei aber nicht übersehen werden darf, daß die Rindenvergrößerung nur durch kleine Rindenadenome bedingt war. Solche trifft man indessen bei Kindern sehr häufig, auch in Gestalt extraepinephrischer Interrenalkörper, während jegliche Zeichen von Pubertas praecox fehlen. Raymond und Claude widersprechen sich selbst, wenn sie annehmen, daß die Hoden ohne jene Hypophysisatrophie wahrscheinlich eine Hypertrophie gezeigt hätten, während sie das ganze Krankheitsbild nicht als „Hypoepiphysie“, sondern als pluriglanduläre Insuffizienz auffassen. Pubertas praecox ist bisher als Symptom multipler Blutrüsensklerose nicht konstatiert worden, auch findet sich bei dieser meist eine Atrophie der Nebennierenrinde wie gerade in Uemuras Fall auch die Zirbel eine solche darbietet. Jedenfalls kann die Beurteilung von Raymond

und Claude, auf deren histologischen Teil ich näher eingehen mußte, nichts beweisen gegen den Zusammenhang zwischen Zirbelalteration und Pellizzischem Syndrom. Ebenso wenig wird ein solcher dadurch ausgeschlossen, daß bei einem Zirbelgliom nur Adipositas, an den Keimdrüsen aber rechtsseitiger Kryptorchismus mit Hodenatrophie vorhanden war. Diese Dystopie ist eine angeborene, während die Zeichen eines Zirbeltumors bei dem 27jährigen Manne erst sehr spät bemerkt wurden, von dem Rorschach angibt, daß seine Genitalfunktionen normal gewesen seien. Für die Frage nach dem Wesen der Zirbeltätigkeit wäre es besonders wichtig gewesen festzustellen, ob der skrotale Testis hypertrophisch war und in welchem Grade. Traf dies nicht zu, dann würde der von Rorschach vermutete Hyperpinealismus gerade für eine inhibierende Wirkung der Zirbelzellen auf die Generationsdrüse sich verwerten lassen.

Von Fällen von Zirbelgeschwulst ohne Fröhreife oder von solchen im Pubertätsalter oder jenseits desselben liegt bislang eine genauere Untersuchung der Keimdrüsen und Nebennieren nicht vor (Askanazy, Pappenheimer, Gauderer, Hüter, C. Hart, König (45jähr., männl.), Neumann (27jähr., männl.), oder die Angaben erstrecken sich nur auf den klinischen Untersuchungsbefund, nicht auf Wägung (Fukuo, Schmincke). Die Mitteilungen von Bailey und Jeliffe wie Takeya waren mir nur im Referat zugänglich. Nach diesem zu urteilen sind Keimdrüsen und Nebennieren nicht mikroskopisch untersucht worden. Goldzieher allein schildert in seiner schon zitierten Arbeit die Nebennieren als auffallend groß, jedoch ohne Veränderungen ihrer Struktur, erwähnt weiter die auffallend reichliche Spermatogenese und die zahlreichen Zwischenzellen, welche bald in Reihen den Hodenkanälchen anliegen, bald in größere Zellnester angeordnet sind. Mit den großen, sonst aber normalen Nebennieren (Gewichtswerte fehlen) läßt sich die genitale Hypertrophie (Testikel und Penis ungewöhnlich groß) kaum in Verbindung bringen, zumal man Nebennierenhypertrophie allerdings unter Mitbeteiligung der Marksubstanz auch ohne solche Begleiterscheinungen mitunter antrifft. Es hatten sich aber die weiteren Symptome der sexuellen Überentwicklung zeitlich gerade mit dem Manifestwerden der Zirbelgeschwulst ausgebildet, und es ist auch sicher, daß nicht nur die Keimdrüsen durch lebhaftes Spermiogenese sich auszeichneten, sondern das gesamte Genitale in seiner Entwicklung die eines 16jährigen überholt hatte. Die Beobachtung Goldziehers macht meines Erachtens den ursächlichen Zusammenhang zwischen einer Störung der Zirbeltätigkeit und dem Zustandekommen von genitaler Hypertrophie äußerst wahrscheinlich.

An dieser Stelle gehe ich auf meinen eigenen Fall ausführlich ein, von dem ich früher (1917) kurz berichtet hatte; denn auch er gestattet, was ich noch auseinandersetzen muß, einen Einblick in die Beziehungen zwischen Zirbelneoplasmen und genitaler Hypertrophie.

Der 35jährige Landsturmmann bot klinisch Zeichen einer doppelseitigen Lähmung des Okulomotorius, des Trochlearis und des Fazialis. Stauungspapille war nicht vorhanden. Außer mesenzephalen Symptomen bestand seit Monaten heftiger Kopfschmerz. Unter zunehmender Hirndrucksteigerung kam der Kranke ad exitum. Intra vitam konnte nicht sicher entschieden werden, ob ein Tumor im Bereiche des Mittelhirns vorlag, oder eine basale Meningitis. Die erwähnten Nervenlähmungen waren nicht gleichmäßig stark auf beiden Seiten.

Bei der Sektion (Nr. 184/15—2705) fand ich einen Tumor in der Vierhügelgegend. Der genauere anatomische Befund war folgender:

Männliche Leiche 174 cm lang, kräftiger Körperbau. Panniculus adiposus an den Bauchdecken ziemlich entwickelt. Schamgegend, Axillae, Brust, Rücken und Bauchhaut stark behaart, ebenso Ober- und Unterschenkel wie Arme. Äußere Genitalien groß, beide Testes groß, im Skrotum gelegen.

Gehirn: Hirnhäute unverändert, Gyri an der Konvexität beider Hemisphären ab-

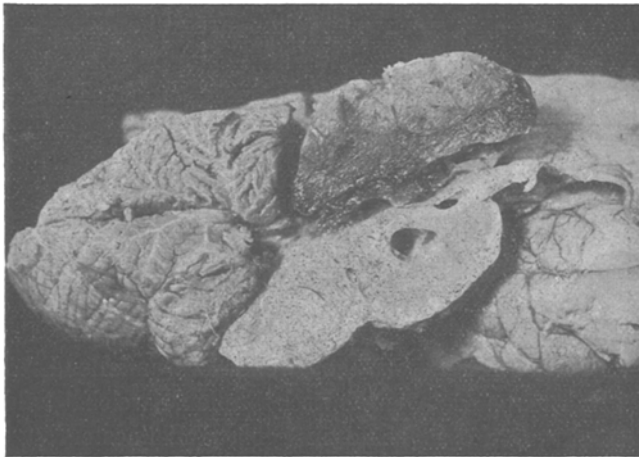


Fig. 1. Gliom der Zirbeldrüse. Medianer Sagittalschnitt — linke Hälfte.

geflacht, Lamina perforata posterior und Recessus infundibularis vorgebuchtet, Chiasma und Pedunculi cerebri flacher als gewöhnlich. Hirngewicht: 1620 g.

Das Splenium corporis callosi wölbt sich zwischen den Hemisphären etwas nach oben vor. Auf der Lamina quadrigemina liegt ein 5 cm langer,  $3\frac{1}{2}$  cm breiter und fast ebenso dicker Tumor, dessen Oberfläche höckrig ist. Die Vierhügel selbst sind nicht mehr erkennbar. Nach vorn greift die Geschwulst auf die Commissura posterior über, sie komprimiert dem Aquaeductus Sylvii, doch ist derselbe noch für eine dickere Sonde passierbar. Der Sagittalschnitt in der Mediane zeigt, daß der Tumor vorn die ganze Lamina quadrigemina durchsetzt, die Decke des Aquaeductus bildet. Nach hinten schiebt sich die Neubildung über das Velum anticum. Die Zirbeldrüse ist nicht mehr aufzufinden. Siehe mikr. Beschreibung. Dritter Ventrikel, Seitenkammern und Ventriculus quartus sind erweitert, der Liquor ist klar. Am Pulvinar beider Thalami optici sind muldenförmige Vertiefungen geschaffen durch Fortsätze des Tumors, die sich nach vorn seitlich ausdehnen. Dabei ist aber ein Spaltraum erhalten geblieben und nur durch die Commissura habenularum hängt hier die Geschwulst mit dem Gehirn selbst zusammen. Sie wird überdeckt von der ausgespannten Tela chorioidea des dritten Ventrikels. Auf der Schnittfläche durch

den Tumor wechseln grauweiße und dunkelrote Bezirke ohne irgendeine bestimmte Verteilung ab. Zahlreiche Gefäße sind vorhanden.

Im Pons liegen zwei miteinander in Verbindung stehende, untererbsengroße Zysten. Diese haben eine völlig glatte Wand, hängen auch nicht mit dem Aqueductus zusammen (Textfig. 1).

Die Hirnsubstanz ist ziemlich ödematös, die Konsistenz entsprechend erhöht. Die Hypophyse ist in kraniokaudaler Richtung leicht abgeplattet.

Schilddrüse in beiden Lappen vergrößert. Kolloidstruma. 4 Epithelkörper vorhanden.

Nebennieren: Rinde und Mark makroskopisch nicht verändert, Gewicht je 7 g.

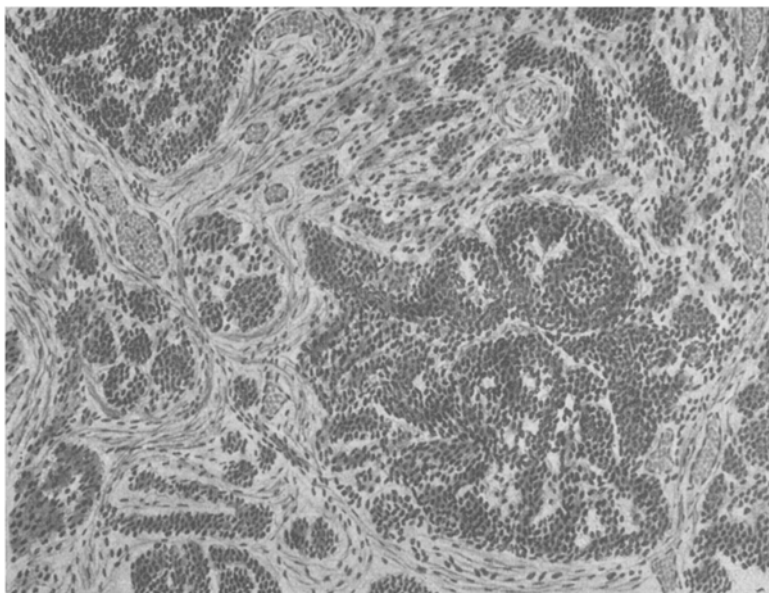


Fig. 2. Partie aus dem Zirbelgliom. Alveoläre Gruppierung der Geschwulstzellen, breites, gefäßhaltiges, bindegewebiges Stroma. Vergr. Seibert Obj. 2, Ok. I.

Prostata von entsprechender Größe.

Testes: Außenfläche nicht verändert, Schnittfläche schwammig-weich, ohne jede Schwielen. Maße: lang 6 cm, breit  $3\frac{1}{2}$  cm, dick  $3\frac{1}{2}$  cm. Gewicht nach völliger Abtrennung der Nebenhoden: Linker Testis 35 g, rechter Testis 38 g.

Epididymis anatomisch nicht verändert. Beide Nebenhoden zusammen wiegen 7 g.

Die Autopsie ergab also einen Tumor in der Gegend der Lamina quadrigemina, welcher entweder von der Zirbeldrüse ausging oder die Zirbel bei seinem Wachstum völlig zerstört hatte. Ferner fanden sich Hydrocephalus, Hirnödem, Vergrößerung der Schilddrüse, der Testes und große Nebennieren.

Wie die Zirbel steht die Geschwulst nur durch die Zirbelstiele mit der hinteren Kommissur in Zusammenhang, sie dringt zum Teil in das Mittelhirn ein. Auch die Lage der Tela chorioidea zu der Geschwulst ist dieselbe

wie bei der unveränderten Epiphyse. Weder innerhalb des Tumors noch neben demselben konnte die Zirbeldrüse als solche nachgewiesen werden.

Mikroskopische Untersuchung: Ein am vorderen Pol der Geschwulst abgrenzbares Läppchen setzt sich zusammen aus faseriger Glia und einzelnen Gliazellen. Seine vordere Fläche überzieht ein Epithel mit dunklen runden Kernen vom Charakter des Ependymepithels. Zwischen dieses Gebilde und die eigentliche Geschwulst schiebt sich etwas gefäßhaltiges Bindegewebe. Dorsal geht das Läppchen in einen dünnen Fortsatz über, der sich allmählich verbreitert, schließlich sich aber im Tumorgewebe verliert, dabei unter der Pia gelegen ist. Hier kann man auch den Recessus epipinealis erkennen. Das beschriebene Gebilde kann nach Lage und Struktur nur die sagittal getroffene Commissura habenularum sein.

Das Tumorgewebe selbst wird überall von weiten Gefäßen durchzogen. Bei schwacher Vergrößerung gewinnt man den Eindruck, daß die Geschwulstzellen Alveolen bilden. Eine solche Gruppierung ist aber nur an einigen Stellen der Geschwulst deutlicher, nicht auf einen bestimmten Bezirk beschränkt (Textfig. 2). Überall trifft man auch eine infiltrative Ausbreitung des Tumors.

Unter den Geschwulstzellen kann man zwei Formen unterscheiden, spindelförmige und runde Zellen. Das Plasma der ersteren ist nicht granuliert, wechselt an Menge. Oft zeigen diese Zellen, deren Kern wenig chromatinreich ist, mit 1—2 Nukleolen, längere Fortsätze, die mit solchen benachbarter Zellen zusammenhängen. So entsteht ein plasmatisches Netzwerk, in welchem teilweise wieder feine Fasern wahrzunehmen sind.

Dieses Netzwerk ist auch dort erkennbar, wo die andere Zellform vorherrscht, welche durch runde, kleine chromatinreichere Kerne ausgezeichnet ist. Die Elemente letztbeschriebener Art liegen oft in epithelähnlicher Anordnung, die Kerne sind radiär gestellt und bilden mit dem zugehörigen Plasma rosettenartige Komplexe, doch ohne zentrale Lichtung.

Mit Methylgrün-Pyronin färbt sich das Plasma der kleineren Zellen rot, der Kern zeigt eine recht scharfe Begrenzung und distinkte dunkelgrüne Chromatinkörner. In diesen Zellen sind Mitosen nicht selten. Auch das Plasma der hellkernigen Zellen färbt sich bei dieser Tinktionsmethode rot. Im ganzen prävaliert an Zahl die letztere Zellenform.

Die erwähnte angedeutete alveoläre Anordnung wird verursacht durch von den Gefäßen ausgehende Bindegewebszüge, die meist schmal, bisweilen aber auch stärker entwickelt die Neubildung durchziehen. Im Bindegewebe finden sich Leukozyten, Erythrozyten und Fibroblasten. In einigen Gefäßen sind gemischte Thromben zu erkennen, zwischen den extravasalen zelligen Elementen des Blutes liegt hyalin umgewandeltes Fibrin. In den oberen Abschnitten des Tumors stößt man auf konzentrisch geschichtete Kalkkörper, doch läßt sich deren Entstehung aus Drüsenzellen der Zirbel, wie das unter gewöhnlichen Bedingungen möglich ist, nicht wahrnehmen.

In dem beschriebenen retikulär-synzytialen Plasma der hellkernigen Zellen sind von Bindegewebsfasern durch ihre Kürze und schärfere Konturierung unterscheidbare Fibrillen nachweisbar. Weigerts Methode zur Darstellung der Gliafasern konnte ich nicht mehr anwenden, weil das in Formalin fixierte Material schon in Alkohol übergeführt war.

Mit der Merzbacherschen Modifikation ließen sich diese feine Fasern blau färben, nach Heidenhain grauschwarz, nach van Gieson braungelb. So deutlich auch die netzartige Verbindung des Zellprotoplasmas ist, so sind im ganzen die intraplasmatischen Fibrillen spärlich und schwer zu erkennen (Textfig. 3).

Endlich sind noch besonders große Zellen zu erwähnen. Die Kerngestalt dieser Elemente erinnert an den Ganglienzellenkern. Im Protoplasma, obwohl nicht homogen, sind distinkte Granula nicht vorhanden und auch keine den Nissl-Körpern ähnliche Schollen. Ich gehe nicht weiter darauf ein, ob hier, wie es Pappenheimer für ähnliche Zell-

formen annimmt, aus dem Neuroepithel nur mangelhaft differenzierte Ganglienzellen vorliegen, oder ob es sich um in loco präexistente, degenerierte Nervenzellen handelt. Letzteres ist immerhin möglich, weil ja das Neoplasma die vorderen Vierhügel durchwachsen hat, auch deshalb wahrscheinlich, weil man die fraglichen Zellen nur an gewissen Stellen der Geschwulst findet und ihnen kleine Gliakerne angelagert sind.

Markhaltige wie nackte Nervenfasern (Pyridin-Bielschowsky) enthält das Blastom nicht.

Schließlich muß noch auf das Verhalten der Tumorzellen zu den Gefäßen mit wenigen Worten eingegangen werden. Daß jene keine ausgesprochene perivaskuläre Anordnung aufweisen, wurde schon oben gesagt. Die Kapillarwand ist selbst dort deutlich erkennbar, wo die Tumorzellen dicht um ein Gefäß liegen, das Endothel vollständig erhalten. Häufig

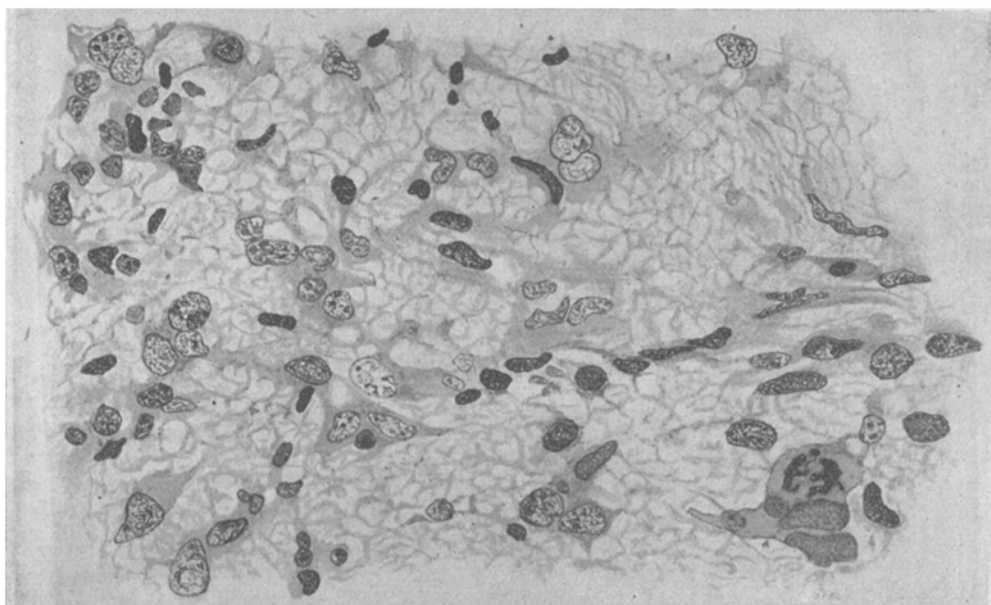


Fig. 3. Bezirk aus Fig. 2, Randpartie. Vergr. Voigtländer homog. Immers.  $\frac{1}{12}$  Okul. II. Hellkernige Zellen ein plasmatisches Netzwerk bildend, dunkle Kerne in Knotenpunkten dieses Netzes. Rechts unten eine Mitose in besonders großer Zelle.

schiebt sich zwischen Endothel und Geschwulstzellen hyalines Bindegewebe. Einen Einbruch in die Gefäße konnte ich nirgends feststellen, in der Umgebung größerer Gefäße scheinen aber die Zellen auch in perivaskulären Lymphscheiden vorzukommen.

Dorsalwärts wächst die Neubildung nicht infiltrativ in das Velum interpositum hinein, wohl aber schieben sich die Zellen zwischen die Gliamaschen weiter vor, und so kommt es, daß man sie auch in der Commissura habenularum findet.

Nach dem mikroskopischen Verhalten handelt es sich um eine infiltrativ wachsende, anatomisch maligne Neubildung.

Gegen ein Teratom, auch wenn in demselben nur Anteile eines Keimblatts, speziell des mittleren sich erhalten hätten, spricht das vollständige Fehlen von Schleimgewebe, Knorpel oder Knochen.

Das Bindegewebe beteiligt sich nicht selbständig am Aufbau der Neubildung. Entodermale Gewebsformationen und ektodermale, welche nach der Richtung des Integuments hin differenziert wären, sind nicht vorhanden.

Die oben beschriebenen Synzytien haben durchaus keine Ähnlichkeit mit denjenigen, welche Askanazy in einem Teratoma chorionepitheliomatousum der Zirbel beobachten konnte. Außer solchen Synzytien mit in Abständen sich folgenden Kernen und Bürstensaum an der Oberfläche erwähnt Askanazy eben noch eine weitere von diesen umschlossene Zellform, deren Zellenleib wie „leer“ aussieht. Keine der von mir gesehenen Zellarten kann damit verglichen werden. Auch der Einbruch der Tumorzellen in Venen fehlt, wie ihn Askanazy fand, wodurch auch das angioplastische Sarkom der Zirbel in Goldziehers Beobachtung gekennzeichnet ist. Ohne auf die Ausführungen Goldziehers weiter hier einzugehen betone ich nur noch, daß in meinem Falle die Geschwulstzellen weder unmittelbar die Gefäßwand ersetzen, noch eine Ähnlichkeit mit der Endothelwucherung bei der Kapillarneubildung vorhanden ist. Als Teratom oder angioplastisches Sarkom kann das Blastom, welches zweifellos von der Zirbel ausgeht, nicht bezeichnet werden. Nach dem Zellearakter, der Beschaffenheit des Protoplasmas wie der in ihm nachweisbaren Fibrillen liegt ein Gliom in allerdings besonderer Form vor. Wie in Pappenheimers Fall beteiligen sich am Aufbau des Glioms zwei wesentlich differente Zellformen, die jedoch beide nicht mit dem Plexusepithel übereinstimmen.

Auch von den eigentlichen Pinealzellen sind die Tumorelemente zu unterscheiden. Die Art des infiltrativen Wachstums, welche das faserarme, zellreiche Gliom zeigt, nämlich innerhalb des Glianetzwerkes, entspricht durchaus dem, was Stumpf für die Gliome im Gegensatz zu den Sarkomen des Nervensystems feststellen konnte.

Die Differenzierungshöhe des Glioms ist eine geringe. Die Gruppierung der Geschwulstzellen erinnert stellenweise an die der Zellen in embryonalen Sympathomen (Sympathogoniomen), und wenn ich nochmals auf die ganglienzellenähnlichen Elemente zurückkomme, so könnten es auch solche Zellen der Medullaranlage sein, bei denen die Sonderung in Neuroblasten und Glioblasten noch nicht vollendet ist. Auch im Zentralnervensystem sind Geschwülste aus Ganglienzellen, Nervenfasern (Robertson) und Gliazellen in den allerverschiedensten Reifungsstadien nicht ganz selten (Berblinger).

Für Blastome, bei denen sich kaum entscheiden läßt, ob die Differenzierung nach der Richtung der Neuroblastome oder der Glioblastome erfolgt ist, hat Ribbert neuerdings die Bezeichnung Spongioblastom vorgeschlagen.

Die Übereinstimmung der von mir beobachteten Geschwulst der Zirbel ist in der Tat groß mit den Abbildungen 9 und 10 bei Ribbert, die sich auf ein Gliom am vorderen Umfang des dritten Ventrikels beziehen.

Es erübrigt sich an dieser Stelle weiter auf die histogenetische Betrachtung

tung einzugehen. Die Zirbelgeschwulst gehört zur Gruppe der Gliome von geringer Reife, sie hat keine Ähnlichkeit mit den zusammengesetzten Neubildungen der Zirbel (Marburg).

Die im Pons gelegenen, in Textfigur 1 deutlich erkennbaren Zysten sind ohne epitheliale Auskleidung, unmittelbar begrenzt von faseriger Neuroglia. An ihnen vorbei durchziehen anatomisch intakte Fasersysteme den Pons. Der spärliche Zysteninhalt besteht aus zerfallenden Gliazellen und roten Blutkörperchen neben hämatogenem Pigment. Die Entstehung dieser Zysten (Erweichungszysten) ist nicht sicher zu erklären. Jedenfalls aber sind diese Zysten nicht identisch mit denjenigen zystischen Bildungen wie sie in Zirbelteratomen vorkommen. Die Basalfläche des Mesenzephalon ist auch mikroskopisch nicht verändert.

Von besonderer Wichtigkeit ist für die Frage nach der Abhängigkeit der genitalen Hypertrophie von Zirbelgeschwülsten jedesmal festzustellen, wieweit die Neubildung das spezifische Zirkelparenchym zerstört hat. Daß selbst bei großen und malignen Zirkeltumoren Drüsengewebe erhalten bleiben kann, lehren die Fälle Neumanns, Askanazys und Pappenheimers.

Die Parenchymelemente der Zirbel, welche nach Studnicka auch fähig werden sollen Gliafasern zu bilden, gehen, wie schon gesagt, aus weiter entwickelten Ependymzellen hervor. Zu einem rein gliösen Gebilde wird aber das Konarium nicht. An der fertig entwickelten Zirkeldrüse kann die Unterscheidung der einzelnen am Aufbau des Organs beteiligten Zellen — eigentliche Drüsenzellen, Neurogliazellen — schwierig werden, weil alle Stadien von Übergängen der Drüsenzellen in Neurogliazellen vorkommen (Dimitrowa). Nach Krabbes erwähnten Untersuchungen zeigen die Drüsen oder Pinealzellen besondere Struktureigentümlichkeiten des Kerns. Diese wären für die Identifizierung der eigentlichen Drüsenzellen und ihre Abtrennung von Neurogliazellen, welche Marburg, Uemura, Krabbe tatsächlich machen, immerhin verwertbar. Daneben behalten natürlich andere morphologische Merkmale wie Kernform und Kerngröße, Plasmabeschaffenheit und Anordnung der Zellen ihre volle Geltung, zumal eben doch die Bedeutung der „Kernexkretion“ noch fraglich ist.

In keiner der beiden Zellformen der Zirbelgeschwulst waren jene eigentümlichen Strukturen an den Kernen nachzuweisen, was bis zu einem gewissen Grade meine Auffassung unterstützt, daß eine genetisch den Gliazellen nahestehende Neubildung vorliegt, während von gewöhnlichem Zirkelparenchym nichts mehr vorhanden ist.

Mindestens würde dasselbe nicht mehr die Eigentümlichkeiten aufweisen, welche ihm normalerweise zukommen und könnte so funktionell als nicht mehr vollwertig betrachtet werden.

Auf dieses Verhalten hin sind die bisher veröffentlichten Fälle nicht nachzuprüfen, weil die als Ausdruck einer sekretorischen Leistung deutbaren Kernveränderungen von Krabbe erst in jüngster Zeit beschrieben worden sind. Immerhin sollen hier einige der früheren Beobachtungen erwähnt

werden. Askanazy fand in den Randpartien des Zirbeltumors granulierte Zirkelzellen in einer fast der normalen Epiphyse an Zahl gleich kommenden Menge. Sie waren sogar bis zu einem gewissen Grade hyperplastisch, was Askanazy mit der hyperplastischen Reaktion der Uteruswand in der Gravidität vergleicht. Dies geschieht in Verfolg der schon oben kurz berührten Hypothese, nach welcher die Pubertas praecox nicht durch die Beeinträchtigung der Zirkelfunktion, sondern durch spezifische den Geschwülsten aus embryonalem Gewebe eigentümliche, chemische Stoffe verursacht würde. Jedenfalls kann man aber hier einwenden, daß trotz der Zirkelgeschwulst intaktes Zirkelparenchym in reichlicher Menge erhalten geblieben war, und es ließe sich deshalb verstehen, daß der 19jährige Mensch weder anamnestic Zeichen von Pubertas praecox, noch autopsisch solche genitaler Hypertrophie geboten hatte.

Bei Harts<sup>1)</sup> Fall könnte man zunächst im Zweifel sein, ob neben dem Epiphysenblastom noch Pinealzellen vorhanden sind, denn einmal wird „das vielfach fast epitheliale Aussehen“ der großen Geschwulstzellen, andererseits auch die Ähnlichkeit mit den Ependymepithelien hervorgehoben, die Geschwulst aber doch als Angiosarkom angesprochen. M. E. kann diese Beobachtung für die von mir aufgeworfene Frage weder für die eine noch die andere Seite entscheidend verwertet werden.

Entwicklungsanomalien fehlten ferner bei den Männern, bei denen Schmincke und Fukuo Zirkeltumoren feststellten; darüber ob Zirkelparenchym außerdem vorhanden war, konnten sie keine besonderen Angaben machen. O. Meyer hat in seinem Falle diese Untersuchung noch nicht vornehmen können. Zwischen den Teratombestandteilen der von Hüter<sup>2)</sup> untersuchten Geschwulst fand ich Zellen in epithelartiger Gruppierung z. T. mit den besonderen Kernmerkmalen der Pinealzellen. In diesem Falle war aber auch das Teratom nicht mit sexueller Frühreife (19 ♂) verbunden. Dasselbe trifft zu für das von Pappenheimer bei einem 10j. Knaben gefundene ependymale Neurogliom der Zirkel, in welchem sich mit den Parenchymzellen der „normalen Zirkel“ ziemlich genau übereinstimmende Elemente fanden. Auch Rorschach wie Neumann vermißten genitale Hypertrophie, neben dem Tumorgewebe wurden Zirkelzellen nachgewiesen. Diese bilden einen integrierenden Bestandteil der sog. zusammengesetzten Zirkelgeschwülste, die auch ohne Frühreife verliefen (Marburg, Fall I). Dagegen sind Teilsymptome einer solchen verständlich, nämlich Pubes bei einem 9j. Idioten mit anatomisch festgestellter Entwicklungshemmung der Epiphyse. Diese enthält neben Gliaplaques nur „ganz fötale Zellinseln“ (Marburg, Beobachtung II,

<sup>1)</sup> Herr Prof. Hart teilte mir brieflich mit, daß die Geschwulst keine nervösen Elemente enthielt.

<sup>2)</sup> Herr Professor Hüter-Altona hatte die Liebesswürdigkeit mir auf meine Bitte ein mikroskopisches Präparat zu überlassen, durch dessen Studium ich zu der geäußerten Auffassung gelangte.

1913, S. 161), die jedenfalls nicht den spezifischen Pinealzellen, wie sie nach der Metamorphose sich finden, zu vergleichen sind, ihnen auch in funktioneller Hinsicht nicht ebenbürtig sein werden.

Wo also in den bisher genannten Beobachtungen intaktes Zirbelparenchym nicht fehlt, fehlen dagegen Zeichen von Hypergenitalismus. Gauderers Fall kann hier angereicht werden. Teratom und Adenom sollen nebeneinander bestanden haben. Die Zellen des letzteren werden als modifizierte epitheliale erklärt. Ob die zylindrischen Epithelien (Gauderers Textfig. 3) als solche gelten dürfen, muß ich offen lassen. Es ist freilich möglich, daß die Zellen des Adenoms noch die spezifische Funktion der Drüsenzellen ausüben, man wird also hierin die Erklärung für das Ausbleiben der vorzeitigen Entwicklung zu suchen haben.

Die histogenetische Deutung des von Ogle als Alveolarsarkom bezeichneten Tumors ist fraglich. Askanazy hält ihn für ein Teratom, während Pappenheimer unter Wiedergabe von Ogles eigener Darstellung, ein ependymales Neurogliom vermutet. Man wird jedenfalls die als „modifizierten Neurogliazellen“ angesprochenen Elemente nicht mit den Drüsenzellen einer normalen Epiphyse vergleichen können und Ogles Fall ließe sich deshalb noch den eben erwähnten Zirbelgeschwülsten ohne intaktes Parenchym anfügen.

Bei den von Oestreich-Slawyk, (Heubner), Holzhäuer Fall IV und Goldzieher untersuchten Zirbelneoplasmen ist das normale Parenchym vollständig zerstört und ausgesprochene Frühreife vorhanden.

Dagegen waren in 4 weiteren Fällen Pinealzellen neben dem Blastom vorhanden und war zugleich vorzeitige geschlechtliche und körperliche Entwicklung festgestellt worden.

Die Menge des intakten Zirbelgewebes läßt sich allerdings schwer abschätzen.

Odermatt spricht von einer nur „schmalen Zone“ von Pinealzellen am Rande des Teratoms, von Zellen mit großem deutlich „granuliertem“ Kern in nicht epithelialer Anordnung. Auffallend ist, daß die Corpora arenacea nicht im Bereich des restierenden Drüsengewebes, sondern inmitten des Teratoms gelegen sind. Ebenso ist die Menge der Drüsenzellen gering, welche Raymond und Claude fanden, die Verfasser kommen auch zu dem Ergebnis, daß durch das sich entwickelnde Gliom die Epiphysenzellen weitgehend zerstört, zum Mindesten in ihrer Funktion umgestimmt sind.

Aus dem Satze Gutzeits, daß es wiederholt gelang, in der Peripherie der Geschwulst typisches Zirbelgewebe nachzuweisen, kann man sich kaum ein Urteil über die Gesamtmasse desselben bilden. Nur teilweise ist aber dasselbe von dem Tumorgewebe schärfer abgrenzbar, es ist auch bemerkenswert, daß Askanazy (S. 403) die drüsenartigen Formationen, welche Gutzeit auf die Epiphysenanlage zurückführte, dem Teratom zugehörig erklärt.

Sicherlich ist aber in allen genannten Beobachtungen das Zirbelparenchym

mehr oder minder reduziert. Im Gegensatz dazu konnte Erdheim bei dem von v. Frankl-Hochwart untersuchten Knaben neben dem embryonalen Zirbelteratom noch einen 8 mm breiten und maximal 2 mm dicken, der oberen Tumoroberfläche in Form eines Plättchens anliegenden Epiphysenrest feststellen. Der mit der Zirbelgeschwulst behaftete 5½-jährige Junge bot ausgesprochene genitale Hypertrophie (Hoden haselnußgroß, Pubes, Penis groß, Erektionen), war an Körperlänge seinem Alter entschieden voraus. Der von Erdheim erhobene mikroskopische Befund ist folgender:

Das Zirbelgewebe ist als solches leicht zu erkennen. Die Zellen bilden rundliche und längliche Alveolen, die runden Kerne zeigen vielfach „eine Art Zersprengung ihres Chromatins, wobei die radiäre Stellung der Chromatinstücke an Mitosen erinnert“. Kalkkonkremente finden sich nur hier und nicht im Geschwulstgewebe. Dieses dringt von innen her zwischen und in die Alveolen der Zirbel, deren Zellen zur Atrophie bringend. Tumoranteile liegen auch mitten im Zirbelgewebe, von dem „atrophierende, komprimierte, gedehnte und verdichtete Fortsätze zwischen zwei oberflächliche Tumorfortsätze eingezwängt sind“. Auch Blutungen dehnen sich vom Geschwulstgewebe in das Zirbelparenchym aus.

Da in der Publikation v. Frankl-Hochwarts nur kurz über die histologische Zusammensetzung des Zirbeltumors berichtet ist, habe ich im Einverständnis mit Prof. Erdheim einige anatomische Einzelheiten hier angeführt, aus denen hervorgeht, daß an den Kernen des restierenden Zirbelgewebes Umgestaltungen beobachtet wurden, welche an den mehrfach erwähnten Vorgang der „Kernexkretion“ erinnern.

In welchem Umfang der Zirbelrest noch zu spezifischer Leistung fähig war, ist doch fraglich, um so mehr, als Erdheim von einem „fortschreitenden Vernichtungsprozeß“ des noch vorhandenen Zirbelparenchyms spricht.

Wenn man selbst die Anwesenheit von intakten funktionsfähigen Zirbelzellen (Drüsenzellen) gelten läßt, so bildet sicherlich der Tumor ein mechanisches Hindernis für die Resorption des von den Zellen gebildeten Sekretes wie andererseits unter dem länger bestehenden Druck von seiten der Geschwulst die spezifische Zellfunktion, die Sekretbereitung qualitativ wie quantitativ leiden wird. Es ist das nicht nur eine erdachte Annahme, sondern ich kann auf analoge Vorkommnisse an der Hypophyse verweisen und mich auf eigene Beobachtungen stützen, wo Hauptzellenadenome des Vorderlappens ohne die Pars intermedia selbst zu durchsetzen genitale Dystrophia zur Folge hatten, bei noch erhaltenen spärlichen Teilen der Adenohypophyse.

Aus den angeführten Beispielen, die, wie gesagt, nur den genauer mitgeteilten Fällen entnommen sind, ergibt sich, daß dort, wo sich neben der Neubildung Epiphysengewebe noch in reichlicherer Menge findet, die Zeichen eines Hypergenitalismus meist vermißt werden, daß aber auch trotz solcher Verhältnisse Pubertas praecox mitunter vorkommen kann. Über die Vollwertigkeit eines solchen restierenden Parenchyms läßt sich kaum etwas bestimmtes aussagen. Soviel steht dagegen fest, daß das Pellizzische Syndrom bei Teratomen auch fehlt und andererseits auch bei nicht teratoiden

Zirbeldneuplasmen vorkommt. Danach dürfte schwerlich dem Teratomcharakter einer solchen Neubildung für die Entstehung der Pubertas praecox, wie der genitalen Hypertrophie die führende Rolle zuzusprechen sein. Gewiß hat der Gedanke etwas gewinnendes, daß auch von Geschwülsten aus embryonalem Gewebe bestimmte Hormonwirkungen ausgehen könnten, und ich würde ihn auch deshalb noch nicht ablehnen, wenn sich diese, wie die mitgeteilten Fälle lehren, nur beim männlichen Geschlecht geltend machen sollten. Beim Kaninchen fand ich alledings, daß der weibliche Organismus auf fötales Gewebe rascher mit einer eigenartigen, der Graviditätsveränderung ähnlichen Reaktion des Hirnanhanges antwortet als der männliche.

Diese Tatsache, daß sich chemische, einer Schwangerschaft vergleichbare Einflüsse auch in einer entsprechenden Strukturveränderung weiterer endokriner Drüsen äußern können, führt mich über zur Beschreibung dieser Organe in dem von mir beobachteten Falle.

**Hypophyse:** Der Vorderlappen ist nicht vergrößert, seine Gefäße sind stark mit Blut gefüllt. In den hinteren seitlichen Abschnitten der Adenohypophyse setzen sich die Alveolen fast nur aus eosinophilen Zellen zusammen. Die Kerne sind bald groß und hell, bald klein und chromatinreich. Vorne seitlich und in der Mitte sind auch basophile Zellen anzutreffen, die mitunter allein einen Alveolus aufbauen. Ferner sind Hauptzellen vorhanden, vornehmlich in der Mitte der Alveolen liegend.

In der Pars intermedia finden sich epithelbekleidete Zysten, dazwischen basophile Elemente, die in großer Zahl in den Hinterlappen eingewandert sind. Freies und intrazelluläres, feinkörniges, braunes Pigment kommt im Hinterlappen in großen Mengen vor.

Die Struktur der Hypophyse weist nur geringfügige Abweichungen von der Regel auf, besonders stark ist die Durchsetzung der Pars nervosa mit basophilen Vorderlappenepithelien. Jedenfalls enthält die Pars anterior weder Schwangerschaftszellen noch hypertrophische Hauptzellen.

Die Schilddrüse bietet mikroskopisch das Bild der Kolloidstruma. Die Follikel-epithelien sind abgeflacht, das interfollikuläre Bindegewebe zart und spärlich. Das Follikelkolloid ist gerbsäurefest-violettblau bei Tinktion nach I. E. Kraus.

Die Epithelkörperchen lassen ziemlich viel Fettzellen zwischen den Epithelhaufen erkennen, sind nicht pathologisch verändert.

An den Nebennieren kommt die Marksubstanz an Ausdehnung etwa  $\frac{2}{3}$  der Rindenbreite gleich. Mikroskopisch sind alle drei Zellagen der Rinde gut entwickelt. Die Zellen der Zona reticularis enthalten braunes fetthaltiges Pigment. Eine Hypertrophie läßt sich weder an der Glomerulosa noch an der Fasciculata feststellen. Die Marksubstanz weist sympathische Ganglienzellen auf und polygonale Zellen, die aber nur zum Teil die Chromreaktion geben, nach Schmorsls Methode gefärbt, grün erscheinen.

Die Nebennieren zeigen also weder diejenigen hypertrophischen Vorgänge, wie sie Störk und Haberer beim menschlichen Weibe an der Fasciculata, Kolde an dieser Zone und an der Retikularis beschrieben haben. In der Schwangerschaft vergrößert sich im wesentlichen nur die Rinde (Seitz), beim menschlichen Weibe sind die genannten Schichten hypertrophisch, während bei Tieren vornehmlich die Glomerulosa beteiligt ist (H. Sternberg).

Mit diesem normalen histologischen Befunde stimmt auch das Gewicht der Nebenniere überein, das zwar höher ist als mancherseits angegeben wird,

aber doch hinter der Graviditätshypertrophie zurückbleibt. Zum Vergleich füge ich eine Tabelle von 14 eigenen Beobachtungen bei, die etwa in dem von mir verwandten Material begründete Besonderheiten ausschließen lassen.

Tabelle II.

Anamnese	Linke Nebenniere	Rechte Nebenniere	Zus. g
1. 7 para Abort Mensis 3	7,5	9	16,5
2. Gravida „ „ 5	9	9	18
3. 6 para „ „ 5?	10	8	18
4. Gravida Frühgeburt Mensis 6	7,5	9	16,5
5. 1 para „ „ 7	9	7	16
6. ? para „ „ 7	10	12	22
7. Gravida Mensis 7—8	14	11	25
8. 1 para (Eklampsie) Mensis 9	10	10	20
9. Gravida Mensis 9 $1\frac{1}{2}$	10,5	10,5	21
10. Puerpera Dies Mensis?	7,5	8	15,5
11. „ „ „ 1	8	7	15
12. „ Eklampsie Mensis 2	6	6	12
13. „ „ „ 4	13	13	26
14. „ „ „ ?	9	10	19

Mit einer Ausnahme liegt das Gewicht beider Nebennieren stets über 14 g (Durchschnittsgewicht 18,57 g, mittleres Gewicht 19 g). Mikroskopisch boten diese Nebennieren die oben erörterte Hypertrophie der Rinde. Im Hinblick auf diese Kontrolluntersuchung kann man sagen, daß zwar normale große Nebennieren bei dem 35jährigen Manne gefunden wurden, ein Vergleich mit der Graviditätsnebenniere aber weder qualitativ noch quantitativ statthaft ist.

In ganz anderem Maße erhöht ist das Gewicht der Testikel, das ohne die Nebenhoden 73 g beträgt. Dieser Wert übersteigt sowohl den durchschnittlichen des 3. bis 5. Jahrzehnts als auch den Durchschnittswert, der aus 90 Fällen berechnet wurde. Ich verweise auf den Anhang.

Mikroskopisch ergibt sich folgendes Verhalten: Die Hodenkanälchen liegen eng aneinander. Kein Ödem zwischen denselben. Die Kanälchenwand ist nicht verdickt, die elastischen Fasern in dieser sind zart und dünn. Das samenbildende Epithel sondert sich über der Lage Sertolischer Zellen in Spermatogonien, Spermatozyten und Spermatiden. Bei Methyl-Grün-Pyroninfärbung, Methode Jaffé-Löwenfeld, erkennt man in den dunkelblauen Kernen der Spermatogonien, den grünen der Spermatozyten, sehr viele Mitosen nicht dagegen in den lichtblauen Kernen der Stützzellen und den blaßgrünen der Spermatiden. In jedem Hodenkanälchen trifft man dieses Verhalten und das Lumen eines jeden ist angefüllt mit zahlreichen smaragdgrünen Spermatosomen. Beide Hoden bieten an den verschiedensten untersuchten Abschnitten stets dasselbe Bild. Mit der genannten Färbung lassen sich auch die Zwischenzellen sehr leicht erkennen. Ihr grünlichblauer oder blaßblauer Kern ist stets scharf begrenzt und schließt einen roten Nukleolus ein. Oft liegt der Kern exzentrisch in dem granulierten rötlich tingierten Protoplasma. Die Stützzellen wie die Interstitialzellen enthalten mit Sudan färbbare Fettkörnchen, letztere nach Ex-

traktion des Fettes neben Vakuolen feinkörniges braunes Pigment. Das Zwischengewebe ist zellarm, die Bindegewebszellen enthalten keinen roten Nukleolus. Die Zwischenzellen findet man bald in größeren Haufen zusammenliegend, bald mehr vereinzelt. Letzteres ist meist dann der Fall, wenn das interkanalikuläre Gewebe lockerer gefügt ist. Mitosen habe ich in den Interstitialzellen nicht gesehen, häufig aber zwei Kerne in einer Zelle. Das Chromatin nimmt hauptsächlich die Kernperipherie ein, von hier ziehen Chromatinfäden nach der Mitte. Wo die Zwischenzellen große Komplexe bilden, ist ihre gegenseitige Abgrenzung nicht mehr möglich. Im ganzen betrachtet sind diese Elemente, oder um mit Steinach zu reden, ist die Pubertätsdrüse sehr entwickelt, ohne daß man aber eine herdförmige Zwischenzellenhyperplasie konstatieren kann. Man begegnet Zellenhaufen, die aus 25 und mehr Zellen sich zusammensetzen, in den angrenzenden Samenkanälchen ist dabei die Spermatogenese ebenso lebhaft wie dort, wo die Interstitialzellen nur vereinzelt vorkommen.

Verglichen mit Hoden von Männern im geschlechtsreifen Alter, die nicht an einer konsumierenden Krankheit, sondern aus voller Gesundheit heraus starben, lassen sich keine grundsätzlichen, sondern nur quantitative Unterschiede feststellen.

Bei einem 22jährigen, bei Fluchtversuchen erschossenen, sehr kräftig gebauten und gut ernährten Russen — Hodengewicht zusammen 55 g — fand ich die Spermatogenese nicht so gleichmäßig in allen Anteilen des Hodens, die Zahl der Zwischenzellen war geringer, soweit die vereinzelt gelegenen Exemplare in Betracht kommen. Ähnliche Bilder ergaben sich bei weiteren brauchbaren Vergleichsfällen, wo auch die Zwischenzellenhaufen weniger stark ausgebildet waren.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß keine pathologisch veränderte Keimdrüse vorliegt, daß sich diese vielmehr bezüglich Fettgehalt, Fettverteilung (Herxheimer), Spermatogenese und Verteilung der Zwischenzellen wie die gesunder Männer verhält. Quantitativ ist aber ein Unterschied gegeben, gekennzeichnet durch die sehr lebhaftere Spermatogenese und die Zahl der Zwischenzellen.

Die Zwischenzellen selbst weisen den Typus der Reife auf (Ishibashi), der bei den herdförmigen Zwischenzellhyperplasien der embryonalen Form Platz macht.

Individuelle Verschiedenheiten in der Größe der männlichen Keimdrüsen kommen freilich vor.

Wenn ich indessen allein auf die Gewichtserhöhung der (hypertrophischen) Hoden hinweise, so überschreitet diese alle an einem größeren Vergleichsmaterial beobachteten Schwankungen. Unter diesen finden sich auch plötzlich durch Unfall Verstorbene, so daß die geringeren Gewichtswerte nicht durch eine von Allgemeinerkrankung herrührende Atrophie der Testis nur vorgetäuscht sein können. Bei chronischen Krankheiten kommt es allerdings zu einer Zwischenzellenvermehrung, aber daneben sistiert die Spermatogenese (K. Koch). Die in meinem Fall beobachtete große Zahl der Zwischenzellen kann nicht von der Zirbelgeschwulst als einem lange bestehenden Leiden abhängen, weil damit die starke Proliferation am samenbildenden Epithel in Widerspruch steht.

Übrigens fehlen alle Zeichen einer Geschwulstkachexie.

Der hypertrophische Testis zeigt vielmehr eine gesteigerte Aktivität seiner inner- wie äußersekretorischen Komponente. Nach Goldziehers Beschreibung muß ich annehmen, daß in seinem Fall ebenfalls eine Hypertrophie der Hoden vorgelegen hat. Handelt es sich dort um einen noch in der Pubertätsperiode stehenden Jüngling mit Zirbelgeschwulst, so zeigt meine Beobachtung das Zusammentreffen von destruierender Zirbelneubildung und Keimdrüsenhypertrophie auch im Mannesalter. Beides in kausale Beziehung zueinander zu setzen, liegt besonders nahe bei der großen Übereinstimmung der Befunde.

Unter einer solchen Voraussetzung kann man sich fragen, ob auf Grund unserer Kenntnisse über die Relation von Pubertätsdrüse und generativen Hodenanteil eine solche Hypertrophie der Keimdrüsen zu erwarten ist.

Die Anschauungen über die Beziehungen zwischen samenbildenden Epithel und Interstitialzellen gehen freilich noch weit auseinander. Auch den Epithelien der Samenkanälchen wird neben der äußeren Sekretion eine innere zugeschrieben (Simmonds). Ob diese auch die Entfaltung der genital-subsiidiären und extragenitalen Sexusmerkmale beeinflußt, ist unentschieden.

Diese Bedeutung kommt zweifellos den eigentlichen Interstitialzellen zu. Das Schwinden der Kastrationsfolgen nach Transplantation eines kryptorchten, von germinativen Anteilen völlig freien Hodens (Lichtenstern) bildet einen vollgültigen Beweis. Die von Kyrle vertretene Auffassung, daß die Zwischenzellen für die Regenerationsvorgänge im Hoden als „trophische Hilfsorgane“ eine Rolle spielen, soll damit nicht in Abrede gestellt sein. Beide Ansichten lassen sich vielmehr vereinigen zur Erklärung der Hodenhypertrophie als Folge gestörter Zirbelfunktion.

Histologische Struktur der Epiphyse und Gewichtsverhalten deuten, wie schon oben erörtert wurde, darauf hin, daß auch nach erfolgter Geschlechtsreife die Zirbeldrüse eine Funktion besitzt. Spricht sehr vieles dafür, daß diese bis zum Eintritt der Pubertät im Sinne einer hemmenden Hormonwirkung auf die Keimdrüsen besteht, so fehlt andererseits ein ausreichender Grund einen solchen Einfluß auf die Funktion des Hodens nach eingetretener Geschlechtsreife auszuschließen. In Analogie mit unseren Kenntnissen von anderen endokrinen Drüsen ist es wohl denkbar, daß die Epiphysis cerebri, während sie bis zum Eintritt der Geschlechtsreife die prämatüre Entwicklung hemmt, nach der Pubertät bis zum physiologischen Sistieren der Spermatogenese diese reguliert. So scheint sich auch der hemmende Einfluß des inneren Sekrets der Keimdrüsen im Körper des Erwachsenen nur periodisch geltend zu machen (Sellheim), während diese Hemmung auf das Knochenwachstum vor der Pubertät eine konstante ist.

Die Umwandlung der Präpubertätsform der Zwischenzellen in die Reife tritt etwas früher auf als die Spermatogenese selbst. Wenn nun durch die ausgereifte Pubertätsdrüse die vollkommene Ausbildung der genannten Ge-

schlechtsmerkmale gewährleistet ist, käme den Zwischenzellen die zweite Aufgabe zu als trophische Hilfsorgane für das samenbildende Epithel, an dessen Regenerationsvermögen nunmehr besondere Anforderungen herantreten.

Ob der Einfluß der Zirbel sich unmittelbar auf den germinativen Teil der Testikel geltend macht oder die Pubertätsdrüse als Erfolgsorgan zu betrachten ist, kann vorläufig nicht entschieden werden.

Die Foä'schen Versuche ließen sich übrigens dahin erweitern, daß man die Folgen der Zirbelexstirpation an kastrierten Tieren studiert wie an solchen mit intensiv bestrahlten Hoden.

Vielleicht würde sich so der Zusammenhang zwischen vorzeitiger sexueller Reifung und beschleunigtem allgemeinen Körperwachstum aufklären. Der Aufschluß über diese Wechselbeziehung gestaltet sich so schwierig, weil eben die endokrinen Drüsen immer in ihrer Gesamtheit zu berücksichtigen sind und z. B. in das Längenwachstum des Skeletts nicht allein die Keimdrüsen, sondern auch die Schilddrüse bestimmend eingreifen. Mit der Auffassung aber, daß die Epiphyse auch über die Pubertätszeit hinaus die Funktion der männlichen Keimdrüse reguliert, würde die in meinem Falle beobachtete Hodenhypertrophie sich sehr wohl in Einklang befinden. Gesteigerte Spermatogenese, wie die besonders stark entwickelte Pubertätsdrüse, wären unter dem Gesichtspunkt einer aufgehobenen inhibierenden Wirkung seitens der Zirbeldrüse zu verstehen. Denn ich weise nochmals darauf hin, daß es sich um keine herdförmige Zwischenzellenhyperplasie handelt, die Interstitialzellen sind nur, wenn man den Ausdruck gebrauchen darf, auf eine stärkere Proliferation des germinativen Anteils, eine lebhaftere Spermatogenese eingestellt. Sie erfüllen die Aufgaben trophischer Hilfsorgane für das samenbildende Epithel im Sinne von Plato und Kyrle, bedingen zugleich aber auch als stark entwickelte Pubertätsdrüse die betonte Ausprägung der Sexuszeichen.

Meine Ausführungen bringen, wie ich wohl weiß, keinen stringenten Beweis für eine derartige Korrelation zwischen Epiphyse und Keimdrüsen des Mannes. Immerhin kann ich mich auf einige analoge positive Tierexperimente berufen, und auf Beobachtungen am Menschen, die einer ähnlichen Deutung zugänglich sind<sup>1)</sup>.

Zu prüfen bleibt aber, ob sich Askanazys Hypothese, nach welcher prämatüre sexuelle und körperliche Entwicklung onkogen aufzufassen wäre, auf bessere Argumente stützt.

Hier wird eine chemische Rückwirkung von seiten des Geschwulstgewebes auf den Organismus des Geschwulstträgers angenommen. Askanazy stellt

<sup>1)</sup> Ob ähnliche Wechselbeziehungen zwischen Zirbel- und Generationsdrüse auch beim Weibe bestehen, ist vorläufig nicht zu sagen. Schlagenhauers Beobachtung von totaler Zerstörung der Epiphyse durch Tuberkulose bei normalem Genitale scheint zunächst dagegen zu sprechen, ist aber nicht voll beweisend, weil gleichzeitig auch eine Hypophysentuberkulose vorhanden war (27j. ♀ seit 4 Monaten Amenorrhoe).

den Gehalt der Teratome an embryonalem Gewebe in den Vordergrund und glaubt, daß die Menge des „sezernierenden“ embryonalen Gewebes von besonderer Wichtigkeit sei. Neben diesen quantitativen Unterschieden mögen auch solche qualitativer Natur vorkommen und davon die verschiedenen Grade der Frühreife in ihrer Ausbildung abhängen. Danach werden nicht jedes Teratom, nicht jede aus embryonalem Gewebe aufgebaute Geschwulst zu den erörterten Symptomen führen.

Wenn sich Askanazy auf Starlings Versuche beruft und nicht alle Embryonalstoffe als gleichwertige gelten läßt, so kann dagegen doch einiges

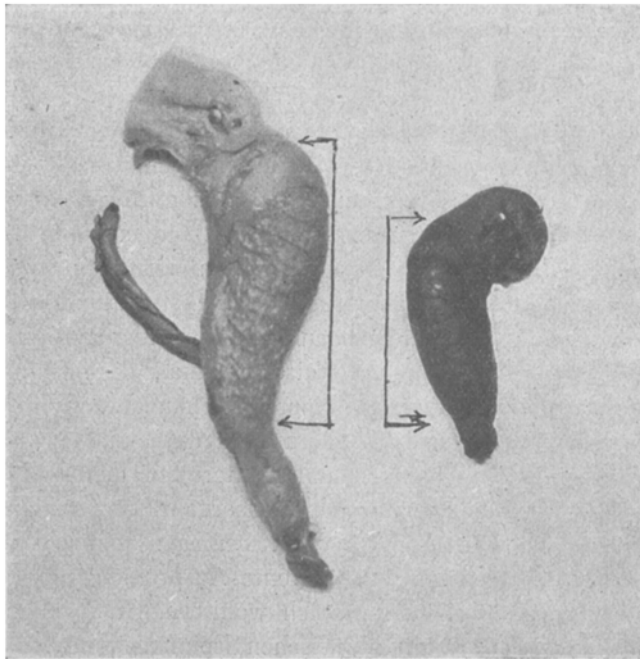


Fig. 4. Links Hoden und Nebenhoden eines 1500 g schweren jungen Kaninchens (Spermatogenese positiv) nach Injektion von 30 ccm wäßrigen Plazentarextraktes innerhalb von  $3\frac{1}{2}$  Wochen (2388). Rechts Hoden eines gleichaltrigen, gleichschweren Kontrolltiers, Spermatogenese ebenfalls positiv (Nr. 2422).

eingewendet werden. Starling erzielte Mammahypertrophie nur durch Injektion von Extrakten aus Föten, Basch betrachtet gerade die Plazentarestoffe als Hormonbildner für die Graviditätshyperplasie der Brustdrüse. Daß es in der Tat möglich ist, bei virginellen und bei männlichen Tieren unter Ausschluß einer Verwechslung mit zufällig vorhandenen Brunstveränderungen der Brustdrüse durch injizierte Plazentarextrakte echte Milchbildung, wie Wachstum der Brustdrüse, vorzurufen, haben die Versuche von Aschner und Grigoriu, O. O. Fellner und meine eigenen bewiesen. Ob dabei eine spezifische Hormonwirkung vorliegt, hier zu erörtern, würde zuweit abführen.

Den wachstumsfördernden Einfluß von Plazentarextrakten auf die Brustdrüse wie auf die Hoden des Kaninchens, habe ich selbst verfolgt. Ich bringe hier zwei Abbildungen, Textfig. 4, welche die Unterschiede zwischen vorbehandeltem Tier und Kontrolltier gut zeigen, wegen der Versuchsanordnung verweise ich auf meine frühere Mitteilung, wo ich auch die Frage ventiliert habe, ob die Korrelation eine direkte ist, oder die Beeinflussung über andere endokrine Drüsen-, Hypophysenvorderlappen, erfolgt.

Die Bewertung der Versuche gestaltet sich schwierig, weil bislang nicht zu unterscheiden war, welchen chemischen Körpern in den Organextrakten die spezifische Wirkung zuzuschreiben ist. Immerhin erzielt man gerade mit Plazentarestoffen am sichersten eine Veränderung des Hypophysenvorderlappens beim Kaninchen, die histologisch der Graviditätshyperplasie nahesteht. (Berblinger).

Es lag deshalb nahe zu untersuchen, ob auch beim Menschen morphologische Veränderungen bestimmter endokriner Drüsen unter dem Einfluß von Geschwülsten aus embryonalem Gewebe-Teratomen-Chorionepitheliomen zustande kommen.

Systematische Untersuchungen nach dieser Richtung sind bisher nicht angestellt worden. Nur Schmincke erwähnt die Hauptzellenvermehrung in der Hypophyse und Hypertrophie der Brustdrüse bei sekundärem Ovarialkarzinom. Darauf werde ich später zurückkommen im Zusammenhang mit der bei Chorionepitheliom beobachteten Kolostrumsekretion.

Die Geschwulstzellen der echten Chorionepitheliome werden jetzt fast allgemein vom fötalen Ektoderm abgeleitet. Eine chemische, von fötalen Geweben ausgehende Wirkung ist bei solchen Geschwülsten also ebenfalls annehmbar.

Geeignet für meine Fragestellung sind freilich nur solche Fälle von Chorionepitheliom, die nicht im Anschluß an Molenschwangerschaft entstanden sind. Denn nur dann läßt sich überhaupt beurteilen, welche der an endokrinen Drüsen nachweisbaren Strukturveränderungen und Gewichtszunahmen onkogen ausgelöst sein können, im Sinne einer durch das Geschwulstgewebe bewirkten „Pseudoschwangerschaft“. Ja wenn selbst bei Frauen die Blasenmolenschwangerschaft und die operative Entfernung eines sich anschließenden Chorionepithelioms Monate vor dem tödlichen Ende stattfanden, mögen noch gewisse, durch die Schwangerschaft als solche bedingte Organveränderungen zu Täuschungen Anlaß geben. Speziell im Hypophysenvorderlappen können sich ungenügend zurückgebildete Schwangerschaftszellen länger erhalten, zumal wenn die Involution des Uterus durch pathologische Prozesse an demselben verzögert ist.

So fand ich zunächst in der 0,87 g schweren Hypophyse einer 26jähr. Drittgebärenden noch viele Schwangerschaftszellen, aber in weit vorgeschrittenem Zustande der Involution. Februar 1914 war bei der Frau Amenorrhoe aufgetreten, danach genitale Blutung, wahr-

scheinlich lag also damals ein Abort vor. Herbst 1914 wurde ein Tumor der Vulva konstatiert und operativ entfernt. Danach Rezidiv, das sich als Chorionepitheliom erwies. Es wurde November 1914 exstirpiert, zugleich die Abrasio mucosae uteri ausgeführt. Bei der Sektion (Marburg 1./15), 2 Monate später, stellte ich außer einem neuerlichen Rezidiv in der Vagina zahlreiche Chorionepitheliometastasen in beiden Lungen wie in mehreren Lymphdrüsen fest.

Nach der Menge des bis zum Tode vorhandenen Geschwulstgewebes im Körper dieser Frau hätten demnach die Bedingungen für eine Beeinflussung durch spezifische chemische Stoffe erfüllt sein können. Die Hypophyse aber, von der ein Ansprechen darauf am ehesten zu erwarten gewesen wäre, enthielt keine vollentwickelten Graviditätszellen mehr. Der Befund wich vielmehr kaum von demjenigen bei normaler Involution des Genitale ab.

Ebenfalls viele zum Teil noch wenig involvierte Schwangerschaftszellen konstatierte ich in der Hypophyse einer Drittgewässerten.

Blasenmolenabort im 4. Schwangerschaftsmonate, Mai 1915 Totalexstirpation per vaginam. Exitus drei Monate hinterher. Sektionsbefund: S. 146/15. Marburg. Chorionepitheliometastasen in beiden Lungen und im Gehirn. Das mikroskopische Bild des Hypophysenvorderlappens läßt neben den Schwangerschaftszellen sehr zahlreiche eosinophile — Kastration! — aber keine Abnahme der Basophilen erkennen.

Das histologische Verhalten ist hier ein etwas abweichendes, im ganzen genommen aber nicht derart, daß man von einem abnorm langen Persistieren auf der Höhe ihrer Entwicklung stehenden Schwangerschaftszellen sprechen dürfte. Also auch in diesem Falle äußert sich der Einfluß der massigen chorionepitheliomatösen Neubildungen im Körper nicht in einer typischen Strukturveränderung des Hirnanhangs.

Aus den genannten Gründen sind die beiden in Kürze erwähnten Fälle als positiv beweisend kaum zu verwerten, das Zellbild des Vorderlappens spricht meines Erachtens eher gegen eine spezifische chemische Wirkung durch die Geschwulstelemente nach Art einer Schwangerschaft.

Noch deutlicher wird dies an einer weiteren Beobachtung, auf die ich näher eingehen muß.

Sie betrifft einen 36jähr. Soldaten, der Mitte Juli 1917 eine Vergrößerung des rechten Hodens bemerkte. Dieser war nach 4 Monaten bis zu Gänseeigröße herangewachsen, Dezember 1918 Semikastratio rechts. Bald nach der Operation linksseitige Fazialisparese und zunehmende Lähmung der oberen und unteren linken Extremität. Außerdem Stauungspapille, Anisokorie l. größer als r. Die Untersuchung des seinerzeit übersandten Hodentumors bestimmte mich zur Diagnose: Chorionepitheliom des Testis. Mitte Januar 1918 starb der Kranke. Stabsarzt Dr. Vogt in Arolsen hatte die Güte, die Leichenöffnung zu machen und mir mit Protokoll die Organe zur weiteren Bearbeitung zu übersenden.

Als Ursache der Hemiplegie ergab sich eine über nußgroße weiche dunkelrote Geschwulst den rechten Gyrus centralis anterior und posterior einnehmend. Gekennzeichnet waren die multiplen Tumoren des Gehirns durch ihren Blutgehalt und ihre leichte Ausschälbarkeit.

Die übrigen Organe enthielten keine Geschwulstknoten.

Gewichte: Rechter Testis mit Tumor 100 g, linker 18 g, linker Nebenhoden 7 g, Schilddrüse 17,5 g, Hypophyse 0,68 g, Epiphyse 0,14 g, Nebennieren stark kadaverös verändert.

Mikroskopische Untersuchung: Hodentumor. Das Geschwulstgewebe ist durchweg von Hämorrhagien durchsetzt. Zwischen den Erythrozyten spärliches zellarmes Bindegewebe eine gewisse alveoläre Abgrenzung erzeugend. Nur an einigen Stellen Komplexe epithelialer und epithelial angeordneter Zellen. Die Kerne sind chromatinreich, das Plasma ist scharf begrenzt und ungranuliert. Daneben finden sich Synzytien von geringer Länge, öfters dem septierenden Bindegewebe folgend, welches hier zellreicher ist und Kapillaren aufweist. Streckenweise bilden die Synzytien die Kapillarwand, begrenzen mit roten Blutkörperchen gefüllte Räume. Die Kerne der Synzytien sind sichelförmig, das Plasma ist homogen. An die Synzytien stoßen die genannten Epithelien, die mitunter zwei Kerne und mehr enthalten.

Linker Testis Spermatogenese und Zwischenzellen vorhanden.

Besser läßt sich der histologische Aufbau an den Gehirnmetastasen erkennen.

Hier sind große Zellverbände vorhanden, typische Synzytien und epithelartig angeordnete Geschwulstzellen stärker voneinander topisch gesondert. Die Epithelien sind groß, ihr Plasma färbt sich schwach mit Hämatoxylin. Das Kernchromatin bildet der Kernmembran angelagerte gröbere Partikel, von denen Chromatinfäden der Kernmitte zustreben. Die Nuklei der Synzytien sind dunkel, unregelmäßig in der Form, haben keine besondere Struktur. Das homogene Protoplasma färbt sich intensiv mit Eosin. Zwischen den Geschwulstzellen verlaufen viele Gefäße. Die am Aufbau des Blastoms beteiligten Zellen ordnen sich dergestalt, daß die Synzytien unmittelbar der Gefäßwand anliegen, während sich an jene eine wechselnd breite Lage typischer Epithelien anschließt. Letztere zeigen bei Bestscher Karminfärbung Glykogen tropfen im Plasma.

Auch in den Gehirnmetastasen ersetzen die Synzytien häufig die Gefäßwand. Dabei werden die Zellverbände platt und dünn, überziehen beiderseitig die Oberfläche der Epithelkomplexe. Die großen Bluträume enthalten Thromben mit hyalin umgewandelten Fibrin. In die angrenzende Hirnsubstanz wächst der Tumor infiltrativ hinein, die Epithelformationen schieben sich in die nervöse Substanz vor, welche Erweichungsvorgänge mit blutpigmenthaltigen Zellen zeigt. Zwischen den Geschwulstzellen fehlt jede bindegewebige Grundsubstanz.

Diejenige strenge Sonderung in eine Langhans'sche Zellenlage und in ein Synzytium, wie sie das typische Chorionepitheliom kennzeichnet, ist nicht vorhanden, aber immer wieder tritt die geschilderte gegenseitige Lagebeziehung der echt epithelial angeordneten Zellen und der synzytialen Formationen hervor.

Eine ausführliche mikroskopische Beschreibung war notwendig zum Beweis dafür, daß es sich tatsächlich um eine echte chorionepitheliomatöse Neubildung handelt.

Nach dem klinischen Verlauf muß die Hodengeschwulst die primäre sein, deren Metastasen erst nach 1½ Jahren zu prägnanten zerebralen Symptomen geführt haben. Rein makroskopisch stimmt der Keimdrüsentumor mit dem von Sigl publizierten primären Chorionepitheliom des Hodens ohne Teratombildung überein. Da indessen auch die Metastasen nicht völlig dem Bild des typischen Chorionepithelioms entsprechen, muß ich auf die Bewertung der synzytialen Formation noch eingehen. Unter Hinweis auf einschlägige Arbeiten aus jüngster Zeit (G. Herzog) kann dies in Kürze geschehen.

Synzytiale Bildungen können endothelialer (Mönckeberg), epithelialer wie bindegewebiger Herkunft sein, man begegnet ihnen deshalb in histogenetisch durchaus differenten Blastomen. Aber selbst bei primären Chorionepitheliomen des Hodens, der häufigsten Lokalisation beim Manne, sind die Synzytien nicht ausschließlich für solche diagnostisch eindeutig verwertbar.

Für den chorialen Charakter der Synzytien sprechen die Vakuolen und Leukozyten in den vielkernigen Protoplasmabalken, deren Einbrechen und Weiterwachsen in Gefäße. Sie bilden die äußere Begrenzung einer zweiten Zellart, die nach Form und Kernplasmaverhältnis wie auch wegen ihres Glykogengehaltes den Langhansschen Zellen gleichen.

Die Blutungen im Tumor durch Gefäßarrosion, die chorialen Riesenzellen in der Hodengeschwulst, wie der Modus der Metastasierung, passen vollständig zum Verhalten, das echte Chorionepitheliome zeigen. Dagegen war nirgends die Entstehung der Synzytien aus gewucherten Kapillarendothelien wie bei einem angioplastischen Sarkom zu verfolgen.

Um ein typisches Chorionepitheliom handelt es sich nicht, vielmehr um eine Übergangsform zum atypischen. Die Geschwulst würde nach Fritzes Einteilung derjenigen Gruppe von reinem Chorionepitheliom des Mannes zuzuzählen sein, welche auch in den Metastasen rein chorionepitheliomatösen Charakter aufweist.

Mönckeberg läßt als beweisend für die chorioektodermale Genese von Synzytien nur den festgestellten Zusammenhang mit sicher ektodermalen Bildungen gelten. Die morphologische Ähnlichkeit aller in Hodentumoren vorkommenden synzytialen Formationen kann trotz ihrer durchaus verschiedenen Histogenese eine sehr große sein. Selbst bei chorionepitheliomatösen Wucherungen in teratoiden Hodenneoplasmen sind die Synzytien keineswegs immer epithelialer Abkunft. Eine solche darf aber angenommen werden, wenn die oben erwähnten Bedingungen erfüllt sind, wenn ein Einbruch in Gefäße gefunden wird, die Synzytien das Gefäßendothel ersetzen oder auch nur von außen sich diesem anlagern. Auf dieses Verhalten habe ich besonders hingewiesen, und es bliebe noch nachzutragen, daß perivaskuläre lymphangioendotheliomatöse Wucherungen fehlen.

So glaube ich jeden Zweifel an der echt chorionepitheliomatösen Natur der fraglichen Bildungen ausschließen zu können. Ob man es dabei mit dem selteneren Falle eines reinen primären Chorionepithelioms der Keimdrüse zu tun hat oder mit einem Teratom in Picks Sinne, ist im Rahmen der gestellten Frage nebensächlich. Langhanssche Zellen, wie die Synzytien an der Oberfläche der Zotten, werden heute fast allgemein vom fötalen Ektoderm abgeleitet (Bonnet). Nach der am besten fundierten Theorie über die Entstehung der Chorionepitheliome in den Keimdrüsen (Blastomerentheorie Marchands), der Abstammung ihres Epithels von fötalem Gewebe, könnte also die Wirkung eines Tumorgewebes auf den Or-

ganismus vorausgesetzt werden, welches diesem Körper fremd ist und embryonalen Charakter hat. Vom fötalen Anteil der Plazenta, dem Chorionepithel, läßt Halbau die formativen Einflüsse ausgehen, welche zu den Schwangerschaftsveränderungen im mütterlichen Organismus führen. Zeigen nun die endokrinen Drüsen irgendeine strukturelle Umstimmung? Nebennieren und Schilddrüse sind anatomisch nicht verändert. Am meisten interessiert der Hirnanhang, weil er eben in seinem Vorderlappen bei der Schwangerschaft eine recht charakteristische zelluläre Umgestaltung erfährt:

Das Gewicht der Hypophyse ist nicht überwertig. Aber auch mikroskopisch lassen sich die drei gewöhnlichen Zellformen, Eosinophile, Basophile und Hauptzellen in dem üblichen Mengenverhältnis nachweisen. Dabei zeigen sie keinerlei Abweichung bezüglich Kernform und Plasmabeschaffenheit. Hypertrophische Hauptzellen sind nicht vorhanden. Zwischen- und Hinterlappen vom regulären Verhalten nicht abweichend.

Es weist also der Hirnanhang keine Veränderung auf, welche an die in der Schwangerschaft vorkommende auch nur erinnerte. Letztere ist aber gerade bei der Frau sehr typisch und bisher unabhängig von der Gravidität nicht beobachtet. Eine gewisse Strukturähnlichkeit mit der Schwangerschaftshypophyse zeigt höchstens der Vorderlappen bei Thyreoaplasie und hypothyreotischen Zuständen. Bei Tieren sind in den Eihäuten, in den Plazenten, in den Föten Stoffe nachgewiesen worden, die an der Nebenniere, am Genitale (Fellner), auch am Hirnanhang bei Kaninchen (Berblinger), den Schwangerschaftsveränderungen dieser Organe, ähnliche Umgestaltungen hervorrufen.

Über die chemische Natur der Stoffe ist kaum etwas bekannt. Wenn wirklich von Geschwülsten aus embryonalem Gewebe gleiche oder nur ähnliche Wirkungen ausgehen, so darf aus dem oben beschriebenen Befund zunächst gefolgert werden, daß eine Hormonwirkung des Chorionepithelioms, wie sie von der Plazenta angenommen wird, nicht vorliegt.

Auf quantitativen oder zeitlichen Momenten wird dies schwerlich beruhen, hatte doch die Hodengeschwulst weit über ein Jahr bestanden, die sehr zahlreichen Metastasen waren zur Zeit der Operation sicherlich in ihren Anfängen schon vorhanden.

Den embryonalen Typus des Geschwulstgewebes wird man kaum in Abrede stellen wollen, dies ist jünger als das Gewebe des Geschwulsträgers. So blieben also nur noch als Einwände möglich, daß sich die spezifisch-chemischen Einflüsse solcher Neubildungen nicht in derselben Strukturveränderung korrelativer endokriner Drüsen offenbaren wie bei der Gravidität, oder daß der Körper des Mannes darauf nicht in der Weise anspricht wie der weibliche, was in den Geschlechtsunterschieden begründet sein könnte. So hat ja auch die Kastration bei beiden Geschlechtern verschiedene Ausfallsymptome zur Folge (Bucura).

Der erste erhobene Einwand ist nicht ohne weiteres zu widerlegen, wenngleich das Ausbleiben einer Reaktion von seiten gerade derjenigen endokrinen Organe, die sich in der Schwangerschaft regelmäßig verändern, die

Hypothese, daß embryonale Teratome schwangerschaftsähnlich, fötales Tumorgewebe die sexuelle Reifung fördernd wirken, nicht gerade stützt.

Eine weiter zu erwähnende, sehr geeignete Beobachtung lehrt indessen, daß auch der weibliche Organismus nicht auf embryonale Geschwülste mit Graviditätsveränderungen der angeführten Blutdrüsen reagiert.

Aus dem Krankheitsverlaufe<sup>1)</sup> ist folgendes hervorzuheben: Die 39jährige ledige Nullipara, seit dem 18. Lebensjahre menstruiert, fand Mai 1918 Aufnahme in der Frauenklinik wegen eines seit einem Jahre bemerkten Unterleibstumors. 15. 5. 18 Radikaloperation per Laparatomiam wegen Ovarialkrebs. Operationspräparat: An Stelle des rechten Eierstocks ein faustgroßer, teils solider, teils kleinzystischer Tumor, ähnliche kleinere Geschwülste in beiden Ligamenta lata. Das linke Ovarium enthielt neben Follikelzysten ein frisches Corpus luteum. Einige Wochen nach der Operation trat ein neuer Tumor in der Leistenbeuge auf. Ende Juli 1918 plötzlicher Exitus.

Bei der Sektion (26. 7. 18) fand ich als Todesursache einen totalen Verschuß der Arteria pulmonalis durch einen Embolus, von einer Thrombose in der Vena femoralis stammend.

Mesenterium und Omentum maius, Leber und Milz von zahlreichen, teils zystischen, teils gallertig-weichen Geschwulstknoten durchsetzt. Gleiche Tumoren auf beiden Bauchfellblättern. Weitere Knoten hinter dem linken horizontalen Schambeinast, im Bindegewebe zwischen Rektum und Vaginalrest. Hämorrhagischer Aszites.

Mikroskopische Untersuchung: Im operativ entfernten Tumor, wie in verschiedenen bei der Sektion herausgeschnittenen Geschwülsten finden sich Plattenepithelhaufen ohne Hornbildung, Dermakeime mit Basalzellenepithel und zentraler Hornperlenbildung. Weiter baut sich das Geschwulstgewebe auf aus Inseln von hyalinem Knorpel, Zysten mit mehrschichtigem Epithel und solchen mit einfacher Epithellage. Diese besteht aus zylindrischen Zellen und dazwischenliegenden Becherzellen, denen sich nach außen zirkulär angeordnete glatte Muskelfasern anschließen. Mitunter erhebt sich das Epithel zottenartig wie am Darm. Der Aufbau dieser Zysten wechselt außerordentlich, an ein und derselben läßt sich ein Übergang des zylindrischen Epithels in ein niedriges zweizeiliges feststellen. Der Zysteninhalt ist schleimähnlich. An anderen Stellen trifft man Gliazellen gleiche Elemente rosettenförmig gruppiert, zum Teil untermischt mit zylindrischen, die sich nach Art der Ependymzellen um ein Lumen ordnen, sogar an der lumenwärts gelegenen Zellseite feinste Plasmafortsätze zeigen, während sich ein stärkerer Fortsatz zwischen den Gliazellen vom Lumen wegwendet.

Das Gewebe zwischen den Zysten wie den letztgenannten Zellenkomplexen besteht aus embryonalen Bindegewebszellen und glatten Muskelfasern. Häufig macht das Zwischengewebe den Eindruck eines Sarkoms. Auch bindegewebig entstandener Knochen ist vorhanden. Die Epidermiszellen zeigen vorwiegend den Typus embryonaler Epidermisepithelien.

Es sind am Aufbau der verschiedenen Tumoren zweifellos ektodermale wie mesodermale Gewebsanteile beteiligt, und auch mit größter Wahrscheinlichkeit entodermale. Denn die erwähnten Zysten mit Becherzellen, schleimigem Inhalt, zottenartigen Epithelerhebungen und muskulärer Wand entsprechen ganz rudimentären Darmanlagen.

---

<sup>1)</sup> Nach der mir von Herrn Geh. Rat Stöckel gütigst zur Verfügung gestellten Krankengeschichte.

Fordert man für die Diagnose eines Teratoms den Nachweis von Derivaten aller drei Keimblätter, so darf die Geschwulst als solches angesehen werden, und zwar nach ihrem Verhalten, nach Metastasierung, destruktivem Wachstum, ausgedehnten Nekrosen als maligne Form. Überall tritt, was für maligne Teratomblastome noch beweisender ist, die Tendenz zur Organbildung hervor, aber alle diese Formationen erreichen keine derartige Differenzierung, daß eine vollkommene Organentwicklung erreicht wird. Es herrscht eine völlige Systemlosigkeit unter den Gewebsformationen. Die Differenzierungshöhe der einzelnen Gewebe ist meist eine geringe, sie haben einen durchaus embryonalen Charakter.

Wie verhalten sich nun unter dem Einfluß eines malignen, embryonalen Teratoblastoms, welches Anteile der drei Keimblätter einschließt, die innersekretorischen Drüsen des virginellen weiblichen Körpers?

Gewichte: Körperlänge 164,5 cm, Hirngewicht 1250 g, Hypophyse 0,86, Epiphyse 0,355, rechte Nebenniere 3,5 linke Nebenniere 3,0, Pankreas 54, Thymusfettkörper 10,0, Schilddrüse 36 g. Das linke tumorfreie Ovarium konnte an dem leihweise überlassenen Operationspräparat nicht gewogen werden.

Pankreas wie Brustdrüse zeigten keine histologische Veränderung, die Schilddrüse eine nur geringe Kolloidstruma.

Das Corpus luteum des linken Eierstocks setzt sich aus fetthaltigen Granulosaluteinellen zusammen. Die Zahl der eihaltigen Follikel ist ziemlich gering. Daneben finden sich atretische Follikel mit einem schmalen Saum fetthaltiger Thekaluteinellen. Die Granulosaluteinellen sind nicht so groß wie in einem Corpus luteum verum.

Als einzige pathologische Veränderung enthält der Eierstock einige Follikelzysten. Trotz der etwas spärlichen eihaltigen Follikel kann von einem Sistieren der Ovarialfunktion nicht die Rede sein. Die Menses waren auch regelmäßig bis zur Operation. Es ist danach auszuschließen, daß bis zur Kastration die Ovarialfunktion durch das maligne Teratoblastom und indirekt durch andere endokrine Drüsen beeinflußt worden ist.

Die anatomischen Befunde am Hirnanhang wie an den Nebennieren sind nun nicht allein unter dem Gesichtspunkt einer Einwirkung des embryonalen Geschwulstgewebes, sondern auch hinsichtlich einer Kastrationsdauer von 10 Wochen zu beurteilen.

Die gering gewichtigen Nebennieren haben eine nur schmale Rinde. Am kräftigsten ist noch die Zona fasciculata entwickelt. Die Retikulariszellen enthalten Abnutzungspigment. Die normal breite Marksubstanz enthält nur wenige Zellen, welche die Chromreaktion gehen. (Fixiert 24 Stunden post mortem.) Bei malignen Tumoren soll aber die Abnahme des Adrenalinegehalts der Nebennieren überhaupt häufiger sein (Schmorr, Lusch).

Dieses Verhalten der Nebennieren widerspricht demjenigen nach Kastration, welche Rindenhypertrophie zur Folge hat, beim Menschen insbesondere eine Verbreiterung der Zona fasciculata (Kolde). Das maligne Teratoblastom hat also nicht durch schwangerschaftsähnliche Wirkung — um Askanazys Ausdruck anzuwenden — die Nebennieren zur Hypertrophie

gebracht. Es dürfte dieses negative Verhalten schwerlich von der dürftigen Ausbildung dieser Organe abhängen, deren Gewicht zwar niedrig, sich doch immer noch im Bereich der unteren Grenze der individuellen Gewichtsschwankungen hält. Das Bild einer Nebennierenhypoplasie — schmale Rinde und schmales Mark — liegt übrigens auch nicht vor.

Das Hypophysengewicht übertrifft mit 0,86 g nicht nur das Durchschnittsgewicht dieses Organs bei Nulliparis im 4. Jahrzehnt (0,643 g), sondern überhaupt das durchschnittliche Gewicht bei Frauen jeden Alters, die nie geboren haben (Erdheim-Stumme).

Die Neurohypophyse ist pigmentfrei, die Pars intermedia weist kolloidhaltige Zysten auf mit Epitheldesquamation. Im Vorderlappen prävalieren die chromophilen granulierten Zellen. Viele der mitunter großen, azidophil-grulierten Elemente enthalten im Plasma Fettvakuolen. Den vorderen Abschnitt des Drüsenteils nehmen besonders Basophile ein; häufig bilden auch chromophile einen Alveolus.

Etwas nach außen von der Mitte des Vorderlappens sind Zellen durch reichliches Bindegewebe in deutliche Alveoli abgegrenzt. Sie haben wenig Protoplasma mit unscharfem Kontur und azidophilen Granulis. Die an Größe wechselnden Kerne sind unregelmäßiger angeordnet als die typischer eosinophiler Zellen. Die Kerne jener Elemente sind kleiner als die der Schwangerschaftszellen und nicht so chromatinreich. Mitosen sind nicht zu sehen. Die kleinen knötchenbildenden Zellen erinnern nach der Plasmabeschaffenheit — von der Granulierung abgesehen — an Hauptzellen, der Kernstellung nach an Schwangerschaftszellen. Typische Chromophile treten im Bereich des Knötchens erheblich an Zahl zurück, im gesamten Unterlappen sind jedoch die Eosinophilen am zahlreichsten.

Von diesen Zellknötchen abgesehen, entspricht das Zahlenverhältnis zwischen Chromophilen und Chromophoben dem bei Nulliparis. Mit dem Bilde der Kastrationshypophyse stimmt überein, daß die Eosinophilen stärker als sonst über die Hauptzellen prävalieren, häufig ausschließlich einen Alveolus zusammensetzen. Die von Röbke beobachtete Abnahme der basophilen Zellen ist nicht zu sehen. Die Zellverschiebung nach Keimdrüsenentfernung, nämlich Zunahme der Eosinophilen, Abnahme der Basophilen ist nicht konstant, wenn sie aber eintritt, so geschieht dies bald nach der Kastration. Die erwähnten knötchenbildenden Zellen muß man bei ihrer azidophilen Granulierung doch zu den Eosinophilen rechnen. Kommen ja gerade in der Kastrationshypophyse wenig typische Zellen dieser Kategorie in umschriebener Form vor; die als junge Zellstadien (Röbke) aufgefaßt werden.

Bei der unregelmäßigen Lagerung der Kerne könnte man zunächst an Schwangerschaftszellen denken, und zwar bei dem spärlichen Plasma an involvierte. Bei solchen läßt sich häufig gar nicht entscheiden, ob man sie noch zu den Schwangerschaftszellen oder den Hauptzellen zählen soll. Daß Schwangerschaftszellen auch in umschriebenen Anhäufungen auftreten, ist bekannt (Erdmann-Stumme). In solchen Adenomen ist aber gerade das bindegewebige Stroma spärlich, und es sind dann außerdem auch im ganzen Vorderlappen noch Schwangerschaftszellen zu finden. Wohl aber verhalten sich in den Eosinophilen-Adenomen die Zellen häufig atypisch, zeigen ein Abweichen

vom gewöhnlichen Bau. Man ist wohl berechtigt das beschriebene Knötchen als Wucherung atypischer Eosinophiler zu erklären, denen man gerade in der Kastrationshypophyse begegnet, zumal bei einer Schwangerschaftsveränderung des Hirnanhanges Adenome aus Schwangerschaftszellen nur neben solchen auch im übrigen Vorderlappen angetroffen werden. Damit komme ich zu der Schlußfolgerung, daß auch in dem letzt beschriebenen Falle das im Körper in größter Menge vorhandene embryonale Geschwulstgewebe zu keiner strukturellen Umgestaltung von Nebennieren und Hirnanhang geführt hat, wie wir sie in graviditate immer feststellen können.

Der weibliche Organismus scheint sich also hier nicht anders zu verhalten, als der männliche. Natürlich kann ich nicht in Abrede stellen, daß Geschwülste aus embryonalem Gewebe im Körper chemische Wirkungen auslösen, wie sie in graviditate von Plazenta und Fötus ausgehen, wohl aber behaupten, daß jene mindestens nicht in anatomischen Veränderungen ihren Ausdruck finden. Askanazy hebt besonders hervor, daß nicht alle Teratome „den gleichen Effekt“ auszuüben brauchen, weil eben die Gewebe „qualitativ wie quantitativ“ verschieden sein könnten. Deshalb hat Askanazy auch für die Frühreife bei Kindern mit Zirbeltumoren an der Teratomnatur derselben nicht mehr als unbedingtem Postulat festgehalten.

Selbst Sarkome könnten bei sehr niederer Gewebsreife möglicherweise vorzeitige sexuelle Entwicklung auslösen.

Dazu führe ich an, daß ich bei vielen Blastomen der verschiedensten Histogenese und Gewebsreife, abgesehen von primären Neoplasmen der Schilddrüse, eine der Schwangerschaftsveränderung auch nur vergleichbare Struktur des Vorderlappens nie beobachtet habe.

Nur einige Fälle führe ich in Kürze an:

1. 77 männl. (3723) Rundzellensarkom der Schädelbasis.

Hypophyse: Die Chromophilen überwiegen, Zahl der Basophilen beträchtlich. Keine hypertrophischen Hauptzellen.

2. 20. männl. (2082) Sarkom der Hirnbasis, Übergreifen auf den Hypophysenstiel und Hinterlappen.

Hypophyse: Typische eosinophile Zellen, viele plasmaarme Hauptzellen, spärlich Basophile.

3. 71 männl. (3130) Endotheliom des Diaphragma sellae turcicae.

Hypophyse: Typische chromophile, kleine plasmaarme Hauptzellen.

4. 42 männl. (3049) Knochensarkom. Metastasen in der Nebenniere. Hodenatrophie.

Hypophyse: Basophile am zahlreichsten, dann die Hauptzellen, welche plasmaarm sind, typische Eosinophile spärlich.

Man kann übrigens berechtigten Zweifel haben, ob die abnorme Behaarung unter allen Umständen ein Zeichen von Frühreife darstellt. Deshalb liegt auch kein zwingender Grund vor, im Falle Linsers diese Anomalie als Folge eines chemischen Einflusses von seiten des aus embryonalem Gewebe bestehenden Lungenadenoms zu erklären. Es ist nicht festgestellt, ob es sich um eine angeborene Hypertrichosis, eine Persistenz der Lanugo-

behaarung handelt, oder um eine partielle heterochrone Hypertrichosis. Jedenfalls boten Nebennieren, Hoden und Hypophyse keine pathologischen Veränderungen dar (Sektionsbefund von Langhans).

Um auf den Fall von malignen, embryonalen Teratoblastom des Eierstocks nochmals zurückzukommen, so kann der Kastrationszustand nicht Ursache des negativen Ergebnisses sein. Die Geschwülste, welche nach Art einer Schwangerschaft oder fötusähnlich hätten wirken sollen, mußten eine solche chemische Wirkung auch nach der Radikaloperation bis zum Exitus der Patientin entfalten.

Durchaus beizupflichten ist der Deduktion Askanazys, daß man bei embryonalen Teratomen, welche aus einem „frühfötalen Keim“ entstanden, mit einem wesentlich jüngerem Gewebe als des Geschwulstträgers, wenn sie erst jenseits der Pubertät in Erscheinung treten, Symptome der Frühreife nicht erwarten kann. Aber wenn Askanazy die Möglichkeit zuläßt, daß die Komponenten des Pellizzischen Syndroms bald vereinzelt — nämlich stark entwickelte Genitalsphäre, abnorm starke Behaarung, allgemeine Körperentwicklung —, bald in ihrer Gesamtheit auftreten mögen, je nach der „Quantität des sezernierenden Gewebes“ der Neoplasmen, dann müßte wenigstens die onkogene genitale Hypertrophie auch bei Erwachsenen noch sich einstellen können.

Embryonales Gewebematerial wirkt wachstumbeschleunigend, fördert auch die Entwicklung des Genitale. Man kann jedoch nicht von einer genitalen Hypertrophie in graviditate sprechen, welche derjenigen bei Zirbelgeschwülsten oder bei Hoden- wie Nebennierentumoren gleich zu erachten wäre.

In der Schwangerschaft sistiert die Ovulation, derjenige Vorgang, welcher der Spermatogenese und Spermienabstoßung analog ist. Die Ovarien zeigen keineswegs eine regelmäßige Gewichtszunahme. Wo sich aber eine solche findet, ist sie meist durch den größeren Blutreichthum gebildet. Auch Klitoris, Vagina und Labien, ebensowenig die Zervix zwischen Os uteri externum und Isthmus, gehen bei Schwangeren in einen wirklichen hypertrophischen Zustand über. Bei der Pubertas praecox steht der frühreife Gesamthabitus im Vordergrund. Die extragenitalen Geschlechtsmerkmale sind nicht selten stärker entwickelt, als die äußeren und inneren Genitalien an Ausbildung dem Alter des Kindes vorausseilen. Dagegen ist die genitale Frühreife stets verknüpft mit körperlicher vorzeitiger Entwicklung (M. Hirschfeld). Sind aber die Bedingungen, welche wir als wesentliche für den präpuberalen Hypergenitalismus gelten lassen, erst nach erfolgter Geschlechtsreife gegeben, dann dürfte sich dies in einer Überentwicklung der Keimdrüsen offenbaren.

Zu einer solchen Keimdrüsenhypertrophie gehört nicht die extreme Entfaltung der Hodenzwischenzellen. Im Eierstock Schwangerer nimmt im Gegensatz zum Corpus luteum die interstitielle Eierstockdrüse-Thekaluteinzellen (Seitz) zu.

Auch daraus ergibt sich der Unterschied zwischen der von mir erörterten genitalen Hypertrophie und den bekannten Wachstumsvorgängen am Genitale des schwangeren Weibes.

Der von mir angenommene Zusammenhang der Hodenhypertrophie mit dem Zirbelgliom findet übrigens in den nachgewiesenen Veränderungen der Epiphyse junger kastrierter Katzen (Biach u. Hülles), wie in den von Aschner beobachteten Formveränderungen der Zirbel in graviditate eine weitere Stütze. Die Korrelation zwischen Keimdrüsen und Zirbel tritt auch hier hervor. Mac. Cords sah nach Verfütterung von zerkleinerter, mit Milhzucker vermischter Zirbeldrüsensubstanz bei jungen Hühnern und Meer-schweinchen eine vorzeitige sexuelle und somatische Entwicklung. Diese Versuche, die wohl noch einmal nachgeprüft werden müßten, würden für die gesamten Erscheinungen von seiten der Genitalphäre, wie des allgemeinen Wachstums bei Zirbelgeschwülsten, einen Hyperpinealismus voraussetzen, den auch Pappenheimer annimmt. Aber wie ich oben ausführte, läßt sich eine solche Annahme mit vielfachen Beobachtungen nicht vereinigen, die unter der Voraussetzung eines Hypo- oder Apinealismus besser zu verstehen sind, mit denen die zitierten Versuche Foàs wie Zoias aufs beste übereinstimmen.

Aus den Tierexperimenten, wiewohl ihre Resultate verschieden sind, ergibt sich das Gemeinsame, daß männliche Tiere rascher und konstanter mit überstürzter Entwicklung reagieren als weibliche. Wie oben erwähnt, ist aber auch die Koinzidenz von Pubertas praecox mit Neubildungen der Zirbel beim Menschen bisher nur beim männlichen Geschlecht festgestellt worden. Man könnte hier den Gedanken Raum geben, daß die hemmende und regulierende Funktion für die Keimdrüsen beim Manne vornehmlich der Zirbel zufällt, während beim Weibe die äußere Sekretion des Eierstocks — Eireifung und Eiabstoßung — auch vom Corpus luteum beherrscht wird.

Es wäre zu weit gegangen, daß Pellizzische Syndrom stets auf Störungen, und zwar solche quantitativer Art von seiten der Epiphyse zurückführen zu wollen.

Ähnliche Folgeerscheinungen sind bei Nebennierenrindentumoren bekannt, nicht zwar genitale Hypertrophie, wohl aber abnorm starke Behaarung jenseits der Pubertät, wobei übrigens nur Beobachtungen beim weiblichen Geschlecht in Frage kommen. Diese, wie die prämatüre Entwicklung des gesamten Körpers, führt Falta auf einen wachstumfördernden Einfluß der Nebennierenrinde zurück. Eine gleiche Wirkung kann auch von den Keimdrüsen ausgehen, wofür die Fälle Sacchis wie Verébelys den Beweis abgeben. Bei dem von W. Herzog klinisch beobachteten  $3\frac{1}{2}$ jähr. Mädchen sind die ätiologischen Momente für die Frühreife ganz unklar, scheinen weder von den Ovarien noch von der Zirbeldrüse auszugehen.

Es bleibt deshalb für meine Beobachtung doch zu erwägen, ob nicht schließlich ein primärer Hypergenitalismus vorliegt. Wie aus meinen Ausführungen hervorgeht, kann man sich die Wechselwirkung zwischen Zirbel und Hoden derart vorstellen, daß die Epiphyse auf die Keimdrüsen hemmende n, letztere auf die Zirbel fördernden Einfluß haben.

So würde man zwar das Zustandekommen einer Zirbelhypertrophie verstehen, nicht aber die Entwicklung eines malignen Tumors, auch wenn derselbe sich aus Neuroglia aufbaut.

Immerhin mußte auch an einen primären Hypergenitalismus gedacht werden. Etwas ähnliches scheint auch Pappenheimer vorgeschwebt zu haben, wenn er bezüglich des gleichzeitigen Vorkommens von Zirbeltumoren und „sexueller Prekozität“ von kombinierten Entwicklungsstörungen spricht.

Der Vollständigkeit halber sei hier noch vermerkt, daß Goldzieher die genitale Hypertrophie bei Zirbelaffektionen durch Wegfall eines retardierenden Einflusses auf die Hypophyse erklären will. Weiter auf die Frühreife und ihre besonderen Formen wie die bisexuelle einzugehen, bietet mein Fall keine Veranlassung. Daß sie auch bei Knaben vorkommt, ohne Symptome einer mesenzephalen Hirngeschwulst, lehrt Obmanns interessante Beobachtung.

Was endlich die Milchbildung anbelangt, welche auch bei Lungenmetastasen eines Chorionepithelioms gesehen wurde (B. Fischer), so kann man aus ihr, selbst wenn gleichzeitig eine Hypertrophie der Brustdrüse vorhanden ist, nicht zu weitgehende Schlüsse ziehen auf eine spezifische chemische Leistung des Geschwulstgewebes. Ich räume ein, daß eine wachstumsanregende und sekretionsfördernde Wirkung auf die Brustdrüse besonders fötalen und plazentaren Stoffen zukommt, worauf ich schon unter Berufung auf eigene Versuche hingewiesen habe.

Bei einer 20jährigen Gravida beschrieb jüngst Köhler eine besonders hochgradige Hypertrophie der Brustdrüse. Sie stellte sich aber erst im 7. Schwangerschaftsmonat ein, nach der Geburt zu normalem Termin wurde keine Milch produziert. Köhler hat Bedenken, das auffällige Wachstum der Brustdrüse allein auf innersekretorische Störungen zurückzuführen.

Mit den verschiedensten Organextrakten sind aber die gleichen Veränderungen des Brustdrüsenkörpers erzielt worden, so daß man an einer spezifischen Hormonwirkung zweifeln wird (Biedl). Hartmann und Geyron (Presse médicale 1919) sahen zweimal bei Chorionepitheliomen des Hodens Brustdrüsenhypertrophie mit Kolostrumsekretion. Nach dem eben Gesagten über die galaktogoge Wirkung nicht spezifischer Stoffe kann man aus dieser Beobachtung nicht ohne weiteres folgern, daß die Chorionepitheliome nach Art einer Schwangerschaft wirken. Ähnliche Gesichtspunkte lassen sich geltend machen hinsichtlich der von Borris (zitiert nach Askanazy) festgestellten Deziduabildung im Uterus bei extragenitalen Chorionepitheliom,

nachdem L. Loeb am Tieruterus durch Inzisionen und ähnliche Eingriffe Plazenta- und Deziduabildungen hervorrufen konnte allerdings nur bei Gegenwart Corpora luteahaltiger Ovarien.

Zu der von Schmincke gefundenen Hauptzellenwucherung im Hypophysenvorderlappen einer 19jähr. Jungfrau mit sekundärem Eierstockskrebs bemerke ich nur, daß man einer solchen, wie schon gesagt, auch bei hypothyreotischen Zuständen begegnet. Die morphogenetische Hormonwirkung leugne ich nicht, aber ein Beweis für eine spezifische chemische Wirkung embryonalen Geschwulstgewebes ist dieser an sich sehr wertvolle Befund an der Hypophyse nicht. Ich will an dieser Stelle darauf nicht weiter eingehen. So komme ich auf Grund meiner Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß Geschwülste aus embryonalem Gewebe weder bei primärem Sitz in den Generationsdrüsen, noch bei ausgedehnter Metastasierung im Körper Erwachsener zu Strukturveränderungen derjenigen endokrinen Drüsen (Hypophyse, Nebennieren) führen, wie in der Schwangerschaft. Danach ist die von Askanazy vermutete fötusähnliche chemische Wirkung gewisser Neubildungen sehr fraglich. Die Makrogenitosomie ist keine Funktion derselben, sondern die Folge einer Störung in der Tätigkeit endokriner Drüsen. Im geschilderten Falle halte ich die genitale Hypertrophie für eine pineale, sie läßt sich am ehesten verstehen unter der Annahme einer quantitativ erheblich verminderten Zirbelfunktion.

### Literatur.

Aschner, Schwangerschaftsveränderungen der Zirbeldrüse. Verh. d. D. Ges. f. Gynäkologie. Teil 2, 1913. — Aschner und Grigoriu, Plazenta, Fötus, Keimdrüse in ihrer Wirkung auf die Milchsekretion. Arch. f. Gynäkologie. Bd. 94, 1911. — M. Askanazy, Teratom und Chorionepitheliom der Zirbel. Verh. d. D. Path. Ges. Stuttgart 1906. — Derselbe, Sur l'influence des certains tumeurs sur le développement précoce des organes génitaux. Congrès français de Médecine, Genève 1908. — Derselbe, Chemische Ursachen und morphologische Wirkungen bei Geschwulstkranken, insbesondere über die sexuelle Frühreife. Ztschr. f. Krebsforschung. Bd. 8, 1910. — Bailey und Jelliffe, zit. nach Fukuo, Tumor of the pineal body 1911. — Berblinger, Über experimentell erzeugte Hypophysenveränderungen beim Kaninchen. Verh. d. D. Path. Ges. München 1914. — Derselbe, Gliom der Lamina quadrigemina. Münch. med. Wschr. Nr. 28, 1917. — Biach und Hulles, Zirbelveränderungen bei kastrierten Tieren. Wien. klin. Wschr. Nr. 25, 1912. — Biedl, Innere Sekretion. 3. Aufl. Wien 1916. — Bonnet, zit. nach Risel, Chorionepitheliom usw. Lubarsch-Ostertag Ergebnisse. Bd. 11, Abt. 2, 1907. — Bucura, Die Geschlechtsunterschiede des Menschen. Wien 1913. — Coats, An adenoid sarcom usw. in pineal gland Transactions of the Path. Soc. of London 1887. — Costantini, Intorno ad alcune particolarità di strutture della ghiandola pineale. Pathologica Bd. 2, 1910. — Mc. Cords, The pineal gland in the relation to somatic, sexual and mental development. Annual Session of the American Medical Association 1914. — Creutzfeld, Über das Fehlen der Epiphyse bei einigen Säugetieren. Anat. Anz. Bd. 42, 1912. — W. E. Dandy, Extirpation of the pineal body. Journal of experimental Medicine 12, 1915. — Dimitrowa, Recherches sur la structure de la glande pinéale chez quelques mammifères. Thèse Nancy 1901. — Exner und Boese, Über experimentelle Extirpation der Glandula pinealis. Ztschr. f. Chirurg. Bd. 197, 1910. — Falkson, Ein Chondrozystosarkom im 3. Ventrikel.

Virch. Arch. Bd. 75, 1879. — W. Falta, Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1913. — O. O. Fellner, Tierversuche zur inneren Sekretion. Verh. d. D. Path. Ges. für Gynäkologie. Halle 1913. — B. Fischer, Chorionepitheliom der Dura mater u. der Lunge ohne Primärtumor im Uterus mit Sekretion von Kolostrum. Münch. med. Wschr. Nr. 20, 1909. — C. Foà, Ipertrofia nell Gallo dopo asportazione delle Ghiandola pineale Pathologica. Vol. 4, 1912. — Derselbe, Nouvelles recherches sur la fonction de la glande pinéale. Archives italiennes de Biologie Bd. 61, 1914. — v. Frankl-Hochwart, Über die Diagnose der Zirbeldrüsentumoren. D. Ztschr. f. Nervenheilk. Bd. 37, 1909. — Fritze, Zur Kenntnis der Chorionepitheliome beim Manne. Ztschr. f. Krebsforsch. Bd. 15, 1915. — Fukuo, Über die Teratome der Glandula pinealis. Diss. München 1914. — H. Funkquist, Zur Morphogenie und Histogenese des Pinealorgans bei den Vögeln und Säugetieren. Anat. Anz. Bd. 42, 1912. — Gauderer, Ein neuer Fall von Teratom der Zirbeldrüse. Diss. Gießen 1889. — v. Gierke, Hypophysis und Epiphysis bei Diabetes insipidus. Verh. d. D. Path. Ges. München 1914. — Goldzieher, Über eine Zirbeldrüsen geschwulst. Virch. Arch. Bd. 213, 1913. — Derselbe, Demonstration seltener Geschwülste. Verh. d. D. Path. Ges. 1913. — Gonget, Les fonctions de la glande pinéale. Presse médicale 77, 1913. — Gutzeit, Ein Teratom der Zirbeldrüse. Diss. Königsberg 1896. — Halban, Die Entstehung der Geschlechtscharaktere. Arch. f. Gynäkologie Bd. 70, 1903. — Derselbe, Schwangerschaftsreaktion der fötalen Organe u. ihre puerperale Involution. Ztschr. f. Geburtshilfe Bd. 53, 1904. — C. Hart, Ein Fall von Angiosarkom der Glandula pinealis. Berl. klin. Wschr. 51, 1909. — K. Hempel, Ein Beitrag zur Pathologie der Glandula pinealis. Diss. Leipzig 1901. — G. Herzog, Über ein metastas. malignes Hodenteratom und seine Histogenese. Zieglers Beitr. Bd. 63, 1916. — W. Herzog, Allgemeine Behaarung mit Pubertas praecox bei einem 3jähr. Mädchen (Hirsutismus). Münch. med. Wschr. 1915, Nr. 6 u. 7. — Herxheimer, Das Fett im Hoden bei Menschen und Tieren. Festschrift f. Orth. 1903. — Heubner, Ein Fall von Tumor der Glandula pinealis mit eigentümlichen Wachstumsanomalien. Verh. D. Naturforscher u. Ärzte. Düsseldorf 1898. — Hijmans, van Hasselt, van den Berg, Tumor glandulae pinealis s. epiphyseos cerebri. Nederl. Tijdschr. voor Geneeskunde, 1, 1913. — Magnus Hirschfeld, Geschlechtliche Entwicklungsstörungen. Sexualpathol. Bd. 1, Bonn 1917. — Hueter, Teratom der Zirbeldrüse. Münch. med. Wschr. Nr. 16, 1913. — Holzhäuer, Zur Kasuistik der Gehirntumoren im Kindesalter. Diss. Berlin 1903. — Ishibashi, Beiträge zur Kenntnis der Zwischenzellen des Hodens. Verh. d. Japan. Path. Ges. Tokyo 1913. — Jaffé und Löwenfeld, Zum Studium der Sekretionsvorgänge in der Zelle. Virch. Arch. Bd. 210, 1912. — K. Koch, Zwischenzellen und Hodenatrophie. Virch. Arch. Bd. 202, 1910. — Köhler, Hypertrophie der Mamma. Arch. f. klin. Chirurg. Bd. 111, 1919. — König, Über ein Psammomarkom der Zirbeldrüse. Diss. München 1894. — Knud Krabbe, Histologische und embryologische Untersuchungen über die Zirbeldrüse des Menschen. Anat. H. Bd. 54, 1916. — Kyrle, Zur Kenntnis der Zwischenzellen des menschlichen Hodens. Ztbl. f. allg. Path. Bd. 21, 1910. — Derselbe, Über Entwicklungsstörungen der männlichen Keimdrüse. Wien. klin. Wschr. Nr. 45, 1910. — Lichtenstern, Mit Erfolg ausgeführte Hodentransplantation am Menschen. Münch. med. Wschr. Nr. 19, 1916. — Linser, Über einen Fall von kongenitalem Lungenadenom. Virch. Arch. Bd. 157, 1899. — L. Loeb, Über die künstliche Erzeugung der Dezidua. Ztbl. f. Physiol. Bd. 22, 1908. — O. Marburg, Die Adipositas cerebri. Ztschr. f. Nervenheilk. Bd. 36, 1908. — Derselbe, Normale und pathologische Histologie der Zirbeldrüse. Arbeiten aus dem Neurolog. Inst. Wien Bd. 17, 1909. — Derselbe, Die Klinik der Zirbeldrüsenkrankungen. Ergebnisse d. inneren Medizin u. Kinderheilk. Bd. 10, 1913. — O. Meyer, Teratom der Zirbel mit Frühreife. Allg. Ztschr. f. Psychiatrie. Bd. 74, S. 521. — Mita, Physiologische und pathologische Veränderungen der menschlichen Keimdrüse usw. Zieglers Beitr. Bd. 58, 1914. — Mönckeberg, Über synzytiumhaltige Hodentumoren. Virch. Arch. Bd. 190, 1907. — P. Neumann, Teratom der Zirbeldrüse. Diss. Königsberg 1900. — Neurath, Die vorzeitige Geschlechtsentwicklung. Ergebnisse d. inneren Med. u. Kinderheilk. Bd. 4, 1909. — Nicolas, zit. nach Ernst, Pathologie der Zelle. Krehl-Marchands Handb. d. allg. Pathologie Bd. 3, 1915. — Novak, Über künstlich erzeugte Tumoren der Zirbeldrüsen-gegend. Wien. klin. Wschr. Nr. 27, 1914. — Obmann, Über vorzeitige Geschlechtsentwicklung. D. med. Wschr. Nr. 7, 1916. — Odermatt, Zur Diagnostik der Zirbeldrüsentumoren. Diss. Zürich 1915. — Oestreich-Slawyk, Riesenwuchs und Zirbelgeschwulst. Virch. Arch. Bd. 157, 1899. — C. Ogle, Sarcoma of the pineal body. Transactions of the pathology society of London 50, 1899. — Pappenheimer, Über die Geschwülste des Corpus pineale. Virch. Arch. Bd. 200, 1910. — Pellizzi, La sindrome epifisaria „macrogenitosomia precoce“. Rivista di neuropath. 1910 ref. Centralbl. nurolog. 1911. — Raymond u. Claude, Les tumeurs de la glande Pinéale chez l'enfant. Bulletin

del'Académie de Medecine Paris 1910. — Ribbert, Über das Spongioblastom. Virch. Arch. Bd. 225, 1918. — Robertson, Das Ganglioneuroblastom. Virch. Arch. Bd. 220, 1915. — Rorschach, Zur Pathologie und Operabilität der Tumoren der Zirbeldrüse. Beitr. z. klin. Chirurgie von Bruns. Bd. 83, 1913. — Rößle, Das Verhalten der menschlichen Hypophyse nach der Kastration. Virch. Arch. Bd. 216, 1914. — Sacchi, Di un caso di gigantismo infantile con tumore del testicolo, zit. nach Askanazy. — Sarteschi, La sindrome epifisaria „Macrogenitosomia precoce“ ottenuta sperimentale nei mammiferi. Pathologica Vol. 5, 1913. — Schlagenhauer, Zur Kachexie hypophysären Ursprungs. Virch. Arch. Bd. 222, 1916. — H. Schlesinger, Über die Zirbeldrüse im Alter. Arbeiten a. d. Neurolog. Inst. Wien Bd. 22, 1917. — Schmincke, Pathologisch-anatomische Demonstrationen. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkologie H. 6, Bd. 39. — Derselbe, Über die Teratome der Zirbeldrüse. Münch. med. Wschr. Nr. 40, 1914. — Sellheim, Der Einfluß der Kastration auf das Knochenwachstum des geschlechtsreifen Organismus. Ztschr. f. Geburtsh. Bd. 74, 1913. — L. Seitz, Innere Sekretion und Schwangerschaft. Leipzig 1913. — Sigl, Über Chorionepithelium des Hodens. Annalen des Städt. allgem. Krankenhauses. München 1910. — Simmonds, Die biologischen Einwirkungen der Röntgenstrahlen auf den Hoden. Verh. d. D. Röntgen-Ges. Bd. 10. — Derselbe, Über Kachexie hypophysären Ursprungs. D. med. Wschr. 7, 1916 u. 31, 1918. — H. Sternberg, Die Nebenniere bei physiologischer und artefizieller Hypercholesterinämie. Zieglers Beitr. Bd. 51, 1911. — Stumpf, Histologische Beiträge zur Kenntnis des Glioms. Zieglers Beitr. Bd. 51, 1911. — Studnicka, Die Parietalorgane. Oppels Handb. d. vergleich. mikroskop. Anat. d. Wirbeltiere. Jena 1905. — Takeya, Die Erkrankungen der Epiphyse, zit. nach Fukuo. — Uemura, Zur normalen und pathologischen Anatomie der Glandula pinealis des Menschen und einiger Säugetiere. Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 20, 1917. — Verébely, Ein Fall von Pubertas praecox u. Ovarialgeschwulst. Wien. klin. Wschr. 1912. — Vigier, zit. nach Ernst, siehe Nicolas. — Walter, Beiträge zur Histologie der menschlichen Zirbeldrüse. Ztsch. f. d. ges. Neurologie Bd. 17, 1913. — Weigert, Zur Lehre von den Tumoren der Hirnanhänge. Virch. Arch. Bd. 65, 1875. — R. T. Williamson, Tumour in the region of corpora quadrigemina. Medical Chronicle 8, 1910. — B. Wolff, Über fötale Hormone. Oppenheimers Handb. d. Biochemie d. Menschen u. d. Tiere. Jena 1913. — Zoia, Demonstration von Tieren, denen die Zirbeldrüse entfernt wurde. 8. Vers. d. ital. Ges. f. Pathologie, ref. Ztbl. f. allg. Path. Bd. 25, 1914.

Notiz: Einen bei Biedl zit. Fall von Zirbeldrüsengeschwulst von Machell habe ich nicht finden können, eine Beobachtung aus jüngerer Zeit von v. d. Heide war mir auch im Referat nicht zugänglich. Diese beiden Fälle sind bei der auf Seite 49 Anmerkung angegebenen Zusammenstellung nicht mitgezählt.

## Anhang.

Gewichte von Epiphysis und Hypophysis cerebri, Gehirn und Keimdrüsen, geordnet nach Dezennien und nach dem Geschlecht. Die Rubriken ohne fortl. Nummer enthalten die ergänzenden Zahlen für die Berechnung der Durchschnittsgewichte der Hoden.

Fortfde. Nr.	Geschlecht	Alter in Jahren	Gewicht von				Bemerkungen. Besonderer Sektionsbefund
			Epiphyse	Hypophyse	Gehirn	Hoden zusammen ohne Nebenhoden	
1	männl.	1 $\frac{1}{4}$	0,045	0,145	820	0,65	Bronchitis, Pneumonie
2	„	1 $\frac{1}{2}$	0,090	0,210	fehlt	2,5	Diphtherie
3	„	2 $\frac{1}{4}$	0,150	0,110	1245	1,6	Diphtherie
4	„	3	0,095	0,150	fehlt	1,34	Hydrocephalus cong. Retentio testium
5	„	3 $\frac{1}{2}$	0,110	0,230	1240	1,7	Diphtherie
6	„	5	0,170	0,250	fehlt	2,36	Diphtherie
7	„	9	0,100	0,270	1220	2,3	Eitrige Peritonitis
8	„	10 $\frac{1}{2}$	0,120	0,280	fehlt	1,6	Diphtherie

Fortfide. Nr.	Geschlecht	Alter in Jahren	Gewicht von				Bemerkungen Besonderer Sektionsbefund
			Epi- physe	Hypo- physe	Gehirn	Hoden zusammen ohne Nebenhoden	
9	männl.	12	0,110	0,600	1550	4	Diphtherie, Myokarditis
10	"	16	0,200	0,700	1500	28,0	Sepsis, Struma colloides
11	"	16	0,210	0,650	1550	31,0	Pneumonie, Meningitis, Grippe
12	"	17	0,190	0,460	1300	23,0	Eitrige Pneumonie-Grippe
13	"	19	0,130	0,700	1400	33	Kopfschuß, Encephalomalacie
14	"	19	0,280	0,450	1450	18	Dysenterie, Lungenphthise
15	"	19	0,150	0,590	1485	22	Lymphdrüsensarkom
16	"	19	0,115!	0,355	1440	33	Lungenphthise, Struma parenchym
17	"	20	0,050	0,570	1350	28	Lungenphthise
18	"	20	0,120	0,630	1360	34	Pneumonie
19	"	20	0,200	0,670	fehlt	20	Osteomyelitis, Sepsis
20	"	20	0,205	0,700	1600	25	Miliartuberkulose
21	"	20	0,155	0,750	fehlt	34	Chondrosarkom, zahlr. Metastasen
	männl.	—	—	—	—	39	Influenza, Pneumonie, Empyem

22	männl.	21	0,170	0,635	1550	41	Eitrige Pleuritis, Herzhypertrophie
23	"	22	0,320!	0,700	1440	38	Hydrocephal. inflammatorius, chronische Miliartuberkulose
24	"	22	0,125	0,515	1250	14,5	Sepsis nach Oberschenkelamputation
25	"	22	0,310	0,650	1310	32	Eitrige Peritonitis
26	"	24	0,115	0,350	1410	45	Lymphosarkom, Exsud., Pleuritis
27	"	24	0,150	0,560	1510	34	Lungengangrän
28	"	25	0,100	0,688	1220	12,1	Eitrige Myelitis, Pyelonephritis, Sepsis
29	"	26	0,160	0,540	1320	44	Hirnschuß, Meningitis
30	"	28	0,160	0,670	fehlt	fehlt	Eitrige Peritonitis, Osteomyelitis
31	"	28	0,110	0,615	1490	20	Wirbelsäulenfraktur, Lähmung, Pyelonephritis, Sepsis
32	"	29	0,110	0,515	1500	23	Lungenphthise, Amyloidosis
	männl.	25	—	—	—	31	Grippe, Diabetes, Pankreasatrophie
	"	27	—	—	—	30	Miliartuberkulose

33	männl.	31	0,060	0,870	1420	60!	Tetanus
34	"	33	0,215	0,450	1560	28	Chronische Glomerulonephritis
35	"	33	0,165	0,765	1470	26	Maligne epitheliale Struma, operiert!
36	"	34	0,210	0,600	1330	34	Halsphlegmone, Pneumonie
37	"	34	0,210	0,700	1570	32	Darmverletzung, Peritonitis
38	"	35	0,220	0,530	1270	12	Zölkumkrebs, schwere Kachexie
39	"	36	0,350	0,500	1245	20	Verblutung nach Amputation
40	"	36	0,120	0,515	1125	20,5	Lungenphthise
41	"	38	0,170	0,580	1370	24,5	Lungenphthise
42	"	39	0,255	0,850	1350	27	Pneumonie, Pleuritis (Potator!)
43	"	40	0,260	0,605	1500	36	Magenresektion, Peritonitis

	männl.	33	—	—	—	30	Typhus abdom.
	"	35	—	—	—	28	Sepsis
	"	37	—	—	—	20	Pneumonie
	"	40	0,260	—	—	36	Ulc. ventric., Peritonitis

Fortlfd. Nr.	Geschlecht	Alter in Jahren	Gewicht von				Bemerkungen Besonderer Sektionsbefund
			Epi- physe	Hypo- physe	Gehirn	Hoden zusammen ohne Nebenhoden	
44	männl.	42	0,195	0,580	1570	15	Sarkom, Metastasen, chron. Orchitis
45	"	42	0,140	0,630	1590	26	Venenthrombose, Lungenembolie
46	"	43	0,170	0,665	fehlt	32	Schilddrüsenkrebs, Pneumonie
47	"	43	0,150	0,720	1590	57!	Tumor cerebri
48	"	43	0,155	0,670	1160	30	Granatverletzung, Sepsis
49	"	46	0,310	0,660	1360	32	Schädeldachbruch, subdurales Hä- matom
50	"	49	0,110	0,730	1350	29	Krebs-Metastasen in Nebennieren
51	"	49	0,190	0,570	1470	40	Magenkrebs, Peritonitis
	männl.	42	—	—	—	32	Sarkom
	"	47	—	—	—	42	Myokarditis
	"	48	—	—	—	25	Verbrennung.
52	männl.	51	0,160	0,430	1370	18	Lungenphthise
53	"	51	0,215	0,518	1370	15	Herzinfarkt, Arteriosklerose
54	"	52	0,180	0,520	1370	33	Magenkrebs, Anämie
55	"	52	0,110	0,575	1420	28	Sepsis (Karbunkel)
56	"	52	0,125	0,575	1720	21	Nephrocirrhosis, Hydrocephalus int.
57	"	53	0,210	0,625	1500	25	Pneumonie
58	"	54	0,075	0,580	1400	43	Dysenterie
59	"	54	0,300	0,750	1500	43	Peritonitis, Mesoarthritis
						r. Fibrosis testis	
60	"	56	0,125	0,515	1540	30	Blasenkrebs, Peritonitis
61	"	55	0,060	0,545	1400	29	Hypernephrom-Metastasen
62	"	56	0,260	0,500	1425	38	Sepsis, geringe Struma
63	"	57	0,175	0,425	1400	30	Herzhypertrophie, Stauungsorgane
64	"	58	0,190	0,310	1400	47	aleukämische Lymphadenose, Struma
65	"	58	0,055	0,560	1200	2,74 : 12,2 Kryptor- chie links	Pneumonie
66	"	59	0,175	0,500	1350	40	Eitrige Peritonitis
67	"	59	0,180	0,620	1470	39	Amputation, Nachblutung
68	"	59	0,150	0,740	1400	51!	Eitrige Pneumonie, Grippe
69	"	60	0,195	0,765	1420	23,5	Sepsis, Prostatahypertrophie
	männl.	52	—	—	—	45	Peritonitis
	"	53	—	—	—	31	Krebs
	"	58	—	—	—	32	—
70	männl.	61	0,200	0,450	1400	30	perf. Ulcus ventric. Peritonitis
71	"	64	0,060	0,600	1350	36	Pneumonie
72	"	67	0,140	0,520	1300	35	Herniotomie, Peritonitis
73	"	67	0,150	0,700	1300	23,5	Eitrige Pleuritis
74	"	69	0,165	0,570	1340	21	Pneumonie
75	"	70	0,050	0,505	1290	22	Allg. schwere Arteriosklerose, senile Atrophie
76	"	70	0,265 (zy- stisch)	0,500	fehlt	19	Arteriosklerose, senile Atrophie
77	männl.	75	0,150	0,690	1220	22	Porencephalie, Arteriosklerose
78	"	81	0,070	0,435	1180	24	Dysenterie, Arteriosklerose
	männl.	63	0,105	—	—	30	Karzinom d. Magens
	"	63	—	—	—	25	Lungengangrän
	"	70	—	—	—	19	Arteriosklerose, Ödeme

## 2. Weibliche Individuen.

Fortf. Nr.	Geschlecht	Alter in Jahren	Gewicht von				Bemerkungen. Besonderer Sektionsbefund
			Epi-physe	Hypo-physe	Gehirn	Ovarien zusammen	
1	weibl.	1¼	0,040	0,140	1000	fehlt	Diphtherie
2	"	1¼	0,050	0,085	820	0,4	Rachitis
3	"	2	0,120	0,270	1060	0,9	Miliartuberkulose
4	"	2½	0,120	0,255	1150	1,165	Miliartuberkulose, entzdl. Hydrocephalus
5	"	3½	0,120	0,300	1270	1,77	Miliartuberkulose
6	"	5	0,220	0,240	1230	1,80	Myokarditis, Diphtherie
7	"	8	0,280	0,340	1310	3,00	Miliartuberkulose
8	"	10	0,365!	0,410	1340	4,0	Diphtherie, Sepsis
9	weibl.	11	0,170	0,450	1370	10	Verbrennung
10	"	14	0,030	0,415	1440	1,6	Hereditäre Ataxie, Struma colloides
11	"	14	0,209	0,500	1420	5,34	Sinusthrombose
12	"	14	0,075	0,660	1390	11	Struma colloides, Tracheotomie, Erstickung
13	"	15	0,360!	0,500	1320	17	Sepsis, komplizierter Knochenbruch
14	"	16	0,165	0,52	1300	6	virgo, Endokarditis, Perikarditis
15	"	17	0,120	0,620	1375	13	virgo, Miliartuberkulose
16	"	18	0,145	0,560	1200	8	virgo, M. Basedow, Lungenabszesse
17	"	18	0,060!	0,501	1120	12,5	virgo, Endokarditis, Sepsis
18	"	19	0,100	0,300	1130	1,0	Stat. hypoplasticus, Hypoplasie bdr., Ovarien, Knochentuberkulose
19	"	19	0,350	1,24	1400	16	Struma epithelialis maligna, Hypophysishyperplasie
20	"	20	0,180	0,85	1390	17	Eklampsie, Puerpera
21	"	20	0,150	1,140	1300	10	Eitrige Pneumonie, Gravida M. 9½
22	weibl.	21	0,070	0,590	1080	10	Gesichtsphlegmone, Pyämie
23	"	21	0,125	0,510	1140	9	Typhus abd., Rezidiv
24	"	21	0,230	1,040	fehlt	17	Eitrige Pneumonie, Grippe, Puerpera
25	"	23	0,160	0,860	1200	14,5	Grippe, Pneumonie, Puerpera dies I.
26	"	23	0,100	0,510	1210	9	Lungenphthise
						Körpergewicht nur 32 kg	
27	"	24	0,135	0,585	1250	12	Ileo-Colotyphus 3. Woche
28	"	26	0,215	0,720	1370	18	Typhus abdom. 3. Woche
29	"	27	0,255	0,985	1270	7	Lungentuberkulose, Abort im 7. Graviditätsmonat
30	"	27	0,150	0,905	1400	16	VI para, Abort, Pyämie
31	"	28	0,180	0,670	1330	fehlt	Volvulus, Peritonitis, Gravida, Mensis VII
32	"	28	0,130	1,04	1350	13	Grippe-Pneumonie Gravida Mensis VI
33	"	32	0,130	0,600	1245	fehlt	Eitrige Pneumonie, Graviditas, Mensis VIII
34	"	32	0,100	0,620	1400	"	Solitärtuberkel d. Gehirns, Pneumonie
35	"	34	0,110	0,675	1320	11	Lungen- und Knochentuberkulose
36	"	34	0,160	0,675	1210	fehlt	Eklampsie, 9. Gravid.-Monat, Ponsblutung
37	"	35	0,215	0,570	1325	18	Morbus Basedow (oper.), Hydrocephalus

Fortfide Nr.	Geschlecht	Alter in Jahren	Gewicht von				Bemerkungen. Besonderer Sektionsbefund
			Epi-physe	Hypo-physe	Gehirn	Ovarien zusammen	
38	weibl.	37	0,140	0,840	fehlt	Kastration von 2 täg Dauer	Diffuse eitrig Peritonitis
39	"	39	0,355	0,860	1245	Exstirpiert s. 2 Monat. Kastratio!	Malignes Teratoblastom des Ovariums
40	"	40	0,295	0,680	1250	16	Pelveoperitonitis
41	"	40	0,115	0,735	1220	9	Darmtuberkulose
42	"	40	0,130	0,860	1400	Kastration von 5 täg. Dauer	Eitrig postoperative Peritonitis
43	weibl.	41	0,130	0,630	1250	9,5	Infiz. Abort, 3. Schwangerschaftsmonat
44	"	42	0,070	0,680	1240	7,8	Eitrig Peritonitis
45	"	42	0,260	0,775	1320	fehlt	Pneumonie, Struma colloides
46	"	45	0,080	0,745	1235	9,32	Eitrig Peritonitis
47	"	50	0,265	0,800	1240	Röntgenbestrahlung 6	Status nach Strumaresektion, Pneumonie
48	weibl.	51	0,200	0,915	1140	lk. Ov. 5 g Kystadenom d. r. Ovariums	Aszites, Pneumonie
49	"	52	0,365	0,800	1240	6	Mägenkrebs, Pneumonie
50	"	53	0,150	0,390	1350	4	Prävesikaler Abszeß, Cystitis, Pyelitis
51	"	53	0,210	0,760	1360	Kastriert Dauer?	Radikaloperation, Sepsis, Struma, parenchym
52	"	54	0,215	0,700	1180	7,5	Stat. nach laparatom. Verblutung
53	"	55	0,188	0,535	1090	4	Pericarditis fibrinosa
54	"	58	0,170	0,650	1140	fehlt (?)	Peritonitis (Herniotomie)
55	weibl.	61	0,180	0,650	1230	Kastriert vor 1 ½ Jahren	Krebsmetastasen, Kachexie
56	"	63	0,300	0,900	1400	4,35	Bronchiektasen, Hirnabszesse
57	"	66	0,160	0,850	1180	lk. Ovar. 1,5 g	Vaginal- und Ovarialkrebs (r.)
58	"	67	0,105	0,620	1240	5	Knochentuberkulose, Miliartuberkulose
59	"	69	0,255	0,695	1420	2,5	Herniotomie, Peritonitis, Struma colloides
60	weibl.	72	0,190	0,530	1010	1,7	Cholämie, Arteriosklerose
61	"	74	0,056	0,550	1150	6	Ösophaguskrebs, Pneumonie

## Anhang. Pathologisch veränderte Epiphysen.

Fortfde. Nr.	Geschlecht	Alter in Jahren	Gewicht von				Bemerkungen. Besonderer Sektionsbefund
			Epi- physe	Hypo- physe	Gehirn	Hoden. Ovarien	
1	männl.	42	0,420 vielfach große Zysten	0,665	1490	32	Sarkometastasen in endokrine Drüsen
2	"	63	0,608 !! große Zyste, in d. Epi- physe viel Kalk	0,605	1400	25	Bronchiektasen, Lungengangrän
3	weibl.	9	0,365 Blutung ins Zirbel- paren- chym u. Glia- zysten	0,370	538	2,98	Mikrenzephalie, Mikrozephalie

Nachtrag: Die nach erledigter Korrektur erschienenen Arbeiten von Waßmund (dieses Archiv Bd. 226) und Boehm (Frankf. Ztschr. f. Pathol. Bd. 2 ) konnten im Text nicht mehr berücksichtigt werden.

Boehms Beobachtung (Zirbelteratom bei einem Knaben mit Pubertas praecox) läßt sich im Sinne der von mir vertretenen hypopinealen Theorie der Makrogenitosomia praecox deuten. Auf den Zusammenhang zwischen Ganglioneurom der Nebenniere und der von Waßmund festgestellten Hodenhypertrophie bei einem 26jährigen Soldaten kann ich an dieser Stelle nicht eingehen. Waßmund fand wie ich Spermatogenese im Hoden ohne herdförmige Zwischenzellenwucherung, ein Gewicht für beide Testes zusammen von 72 g, woraus er das Recht zur Annahme einer Hodenhypertrophie ableitet. Das deckt sich mit meinen oben gemachten Ausführungen.

B.

## V.

## Die Klinik

## und pathologische Anatomie des multiplen Myeloms.

(Aus der Medizin. Klinik [Direkt. Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Martius] und dem Path.-Anat. Institut [Direkt. Prof. Dr. Schwalbe] der Univ. Rostock.)

Von

Privatdozent Dr. Fritz Weinberg,

Oberarzt der Medizin. Klinik,

und

Dr. Egbert Schwarz,

früh. Assistent d. Path.-Anat. Instituts, jetzt Assistent a. d. Chirurg. Klinik.

(Hierzu Taf. V, 3 Kurven und 3 Textfiguren.)

Die generalisierten Geschwulstbildungen des Knochenmarks sind relativ selten. Wir unterscheiden die primären und sekundären metastatischen.