

Die genitale Dystrophie in ihrer Beziehung zu Störungen der Hypophysenfunktion.

Von

Prof. W. Berblinger (Kiel).

Mit 2 Textabbildungen und Tafel III.

Progressive Adipositas wird gelegentlich bei Hirntumoren beobachtet, welche mit starkem Hydrocephalus einhergehen, sie kann Begleiterscheinung von Zirbelgeschwülsten sein, sie ist besonders häufig bei direkten oder indirekten Schädigungen der Hypophyse.

Hier zeigt die pathologische Fettablagerung eine bestimmte Lokalisation (Nates, Hüften, Unterbauchgegend) und gleichzeitig findet sich ein Stillstand der Spermatogenese bzw. der Eireifung mit fortschreitender Atrophie der Keimdrüse, besonders deutlich am Hoden erkennbar.

Diese vegetativ-trophischen Störungen hat Fröhlich¹⁾ zuerst unter der Bezeichnung *Dystrophia adiposogenitalis* beschrieben und als unmittelbare Folge einer Hypophysengeschwulst erklärt.

Es kommt indessen, wie erwähnt, die besondere Form der Adipositas nicht allein bei nachgewiesener anatomischer Veränderung des Hirnanhanges vor, es treten Genitalstörungen auch unabhängig von einer solchen auf oder die Symptome fehlen sogar trotz einer vorhandenen Hypophysengeschwulst. Deshalb sind mehrfache Bedenken geäußert worden bezüglich der pathogenetischen Bedeutung der gestörten Hypophysenfunktion für die *Dystrophia a. g.*

Erdheim²⁾ hat sich als erster gegen die hypopituitäre Erklärung der Adipositas ausgesprochen, diese auf die Schädigung eines an der Hirnbasis in der Nähe des Infundibulum gelegenen vegetativen Zentrums zurückgeführt. So fand Erdheim die Hypophyse selbst völlig unverändert, während sich ein Plattenepithelkrebs vom Hypophysengang ausgehend in das Infundibulum und in den dritten Ventrikel hinein erstreckte (Fall 2). Adipositas, wie die freilich geringe Hypoplasie der Hoden können hier nach Erdheims Ansicht nicht hypophysär bedingt sein. Wohl aber übt die Hypophysengangsgeschwulst einen Druck aus auf das genannte vegetative Zentrum,

¹⁾ Fröhlich, A., Ein Fall von Tumor der Hypophysis cerebri ohne Akromegalie. Wien. klin. Rundschau **47**, 1901.

²⁾ Erdheim, J., Über Hypophysengangsgeschwülste. Sitzungsberichte d. Kais. Akademie d. Wissenschaften in Wien **113**, 1904.

wodurch die Symptome der Dystrophia a. g. ausgelöst werden. Die Hypophysenganggeschwülste dehnen sich hirnwärts entweder vor oder hinter dem Chiasma nervorum opticorum aus und mit diesem unterschiedlichen Verhalten erklärt Erdheim das gelegentliche Fehlen der Adipositas, dann wenn das am Trichter gelegene Zentrum von dem wachsenden Tumor nicht getroffen wird.

Unter Hinweis auf ein von Karplus und Kreidl am Tuber cinereum nachgewiesenes Sympathicuszentrum, auf eigene Versuche (Hypothalamuszuckerstich) sich stützend, stellt neuerdings Aschner¹⁾ für die Genese der „vegetativen trophischen Störungen die mechanische Schädigung“ eines im Zwischenhirnboden gelegenen Stoffwechselzentrums sehr in den Vordergrund. Eine isolierte Verletzung dieses Zentrums zeitigte bei weiblichen ausgewachsenen Hunden (Aschner²⁾) eine stärkere Genitalatrophie als die Entfernung der Hypophyse. Nach weiteren Versuchen desselben Autors unterliegt es aber keinem Zweifel, daß die totale Exstirpation der Hypophyse bei Hunden die Toleranz für Kohlehydrate steigert, zu Adipositas führt und Störungen im Wachstum des Skelettsystems wie in der Keimdrüsenreifung nach sich zieht bei jungen Tieren. Bei ausgewachsenen Tieren sind Genitalstörungen ebenfalls Folgen des Hypophysenausfalls. Die alleinige Abtragung des Hypophysenhinterlappens, wobei jedesmal die Pars intermedia mitentfernt wird, bleibt bei Hunden ohne Einfluß auf die Funktion des Genitale. Abweichende Ergebnisse anderer bezieht Aschner auf eine durch die Operation hervorgerufene gleichzeitige Schädigung der Hirnbasis.

Das Tierexperiment lehrt also, daß es eine cerebral bedingte Dystrophia a. g. gibt, aber auch eine rein hypophyseogene, bei welcher lediglich der Wegfall der Vorderlappenfunktion in Frage kommt.

Kausalpathogenetisch sind die Verhältnisse für die Dystrophia adiposogenitalis des Menschen davon abweichend. Sie kann durch unmittelbare — z. B. durch Geschwulstinfiltration wie mittelbare Schädigung — Hydrocephalus — des Zwischenhirns entstehen (Goldstein³⁾). Eine rein hypophysäre Form kommt zwar vor, sie soll aber nicht auf einer Insuffizienz des Vorderlappens beruhen, sondern, was B. Fischer⁴⁾ ausführlich zu begründen versuchte, von einer Schädigung der Neurohypophyse abhängig sein. Ein mechanischer Druck auf den Hypophysenhinterlappen, auf Stiel und Trichter genügt; ihn können intrasellar wie

1) Aschner, Über das Stoffwechsel- und Eingeweidezentrum im Zwischenhirn, seine Beziehungen zur inneren Sekretion usw. Berl. klin. Wochenschr. 28, 1916.

2) Aschner, Über die Beziehungen zwischen Hypophysis und Genitale. Arch. f. Gynäkol. 97, 1912.

3) Goldstein, Meningitis serosa. Dtsch. med. Wochenschr. 44, 1909.

4) Fischer, B., Hypophysis und Adipositas hypogenitalis. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 11, 1912.

extrasellar in der Umgebung des Hirnanhangs gelegene Prozesse verursachen.

Wenn Fischer auch zuläßt, daß unter solchen Umständen die Resorptionsverhältnisse im Hinterlappen erschwert sind, der Sekretstrom gehemmt wird, die Sekretproduktion des Vorderlappens quantitativ herabgesetzt werden kann, so lehnt er doch einen direkten Zusammenhang zwischen Zerstörung des Vorderlappens und der Dystrophia a. g ab,

Dem aus Neuroglia und Bindegewebe bestehenden Hypophysenhinterlappen kann man vom morphologischen Standpunkte aus schwer eine selbständige sekretorische Tätigkeit zuerkennen. Auch wenn man jedes Stoffwechselendprodukt zu den Hormonen rechnet, soweit es nur auf bestimmte Organe eine Reizwirkung ausübt, ist es doch kaum zu erwarten, daß Bindegewebe und Glia gerade in der Neurohypophyse eine Substanz produzieren sollen von der spezifischen Wirkung des Pituitrins. Sucht man ihre Bildungsstätte in den drüsigen, epithelialen Anteilen des Hirnanhangs, so gelangt man zu einer befriedigenden Übereinstimmung zwischen Struktur und Funktion. Extrakte, aus dem Hinterlappen allein hergestellt, wirken hämodynamisch und diuretisch. Bei der Gewinnung des Pituitrins und des Pituglandols wird aber, wie Biedl¹⁾ angibt, stets auch die epitheliale Pars intermedia mit verarbeitet. Daß ihr speziell der hämodynamische wie diuretische Effekt der Extrakte zukommt, hält Aschner freilich für nicht erwiesen. Herring²⁾ wie Schlimpert³⁾ betrachten ebenfalls als Entstehungsort der spezifisch wirksamen Substanz die Neurohypophyse, letzterer vermüßte in den Hirnteilen um den Trichter wie im Tuber cinereum ähnlich wirkende Stoffe.

Indessen halte ich es doch für möglich, daß die wirksamen Bestandteile im epithelialen Hypophysenanteil zwar gebildet, im Hinterlappengewebe aber angesammelt, chemische Umsetzungen durchmachen, wodurch erst die speziellen physiologischen Wirkungen erreicht werden.

Jedenfalls haben sich aus der Hypophyse eine Reihe different wirksamer chemischer Körper isolieren lassen (Fühner), erwiesen sich Vorderlappenextrakte wie das Hypophysenkolloid als hämodynamisch [Schickele⁴⁾] enthält der Epithelialteil einen Reizstoff für die Milchdrüse (Herring). Aus der notorisch pressorischen Wirksamkeit der

¹⁾ Biedl, Innere Sekretion 2, 132. 3. Aufl. 1916.

²⁾ Herring, Further observations upon the comparative anatomy and physiology of the pituitary body. Quart. Journ. of exp. Phys. 6, 1913.

³⁾ Schlimpert, Experim. Unters. zur Physiologie d. Hypophyse. Monatsschr. f. Geburtshilfe 38, 1913.

⁴⁾ Schickele, Über die Herkunft der blutdrucksteigernden Substanz in der Hypophysis. Zeitschr. f. experimentelle Medizin 1, 1913.

Hinterlappenextrakte darf man demnach nicht folgern, daß die Neurohypophyse ausschließlich solche Substanzen unabhängig vom Vorderlappen bilde. Daraus ergibt sich weiterhin, daß die Fischersche Theorie nur insofern richtig sein kann, als sie die Ursache der Dystrophia a. g. in erschwerter Sekretresorption in Verlegung gewisser Sekretbahnen des Hinterlappens und Stiels sucht, nicht aber in dem Ausfall der Neurohypophyse selbst. Das Vorderlappensekret tritt wohl entsprechend dem Bau einer Blutgefäßdrüse direkt in die Blutcapillaren über, zum Teil strömt es aber wie das Intermediasekret durch Hinterlappen und Stiel dem Recessus infundibularis zu.

Aus histologischen Befunden, die man nicht einfach übergehen darf, ist diese Annahme gestattet. Nicht selten wandern basophile Epithelien des Vorderlappens in den Hinterlappen ein, und ich pflichte auf Grund eigener ausgedehnter Untersuchungen Vogel¹⁾ durchaus bei, daß gewisse im Hinterlappen nachweisbare freie und intracelluläre Pigmente aus untergehenden eingewanderten Epithelien entstehen. Auch halte ich mit Stumpf und Vogel die einwandernden Zellen für basophile Zellen des Vorderlappens, nach Tölken wären es Abkömmlinge der Zwischenschichten. Diese Frage interessiert hier weniger als die Tatsache, daß die vorkommenden Pigmente, über deren chemische Konstitution Lubarsch²⁾ ausführliche Untersuchungen angestellt hat, Äußerungen eines in der Hypophyse sich abspielenden Zellstoffwechsels sind und nicht pathologische Veränderungen der Neurohypophyse bedeuten. Weiter kann man, freilich keineswegs konstant, abnorme Kolloidanhäufung nicht nur in der Pars intermedia, sondern auch in den Alveolen des Vorderlappens bei Hydrops ventricularis beobachten. Ich will damit nicht das Hypophysenkolloid als angestautes Sekretionsprodukt erklären, meine aber, daß man in solchen Fällen doch eine Stauung in dem Abströmen wie in der Resorption des Sekrets vermuten darf. Durch die Vorwölbung des Bodens des dritten Ventrikels bei stärkeren Graden von Hydrocephalus werden, wie Stumpf³⁾ gezeigt hat, Stiel und Vorderlappen früher komprimiert als die Neurohypophyse, und ich verstehe nicht, weshalb Aschner eine Behinderung des Sekretabflusses bei Druck auf den Hypophysenstiel nicht gelten lassen will, während er doch „Sekretstraßen“ zum dritten Ventrikel anerkennt. Auf der anderen Seite beweist nach dem Gesagten der hämodynamische wie diuretische Effekt von Extrakten des Hinterlappens nicht die Bil-

¹⁾ Vogel, Das Pigment des Hinterlappens der menschl. Hypophyse. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. **11**, 1912.

²⁾ Lubarsch, Zur Kenntnis der im Gehirnanhang vorkommenden Farbstoffablagerungen. Berl. klin. Wochenschr. **3**, 1912.

³⁾ Stumpf, Untersuchungen über das Verhalten des Hirnanhangs bei chronischem Hydrocephalus usw. Virchows Archiv **209**, 1912.

dung solcher Substanzen in loco. Auch wo sich wie bei manchen Tieren die einzelnen Teile des Hirnanhangs scheinbar gut voneinander abtrennen lassen, muß man das erwähnte Vorkommen von Zellen des Epithelialteils im fibrös-gliösen Abschnitt im Auge behalten. Für die richtige Einschätzung des physiologischen Experiments ist die gleichzeitige morphologische Untersuchungsmethode Erfordernis.

Zurückkommend auf die Fischersche Theorie über die Entstehung der Dystrophia a. g. messe ich von den dort erörterten Möglichkeiten derjenigen die größere Bedeutung bei, welche eine „durch Tumordruck bedingte Verminderung der normalen Sekretion des Vorderlappens“ ins Auge faßt. Ich will das aber zunächst nicht als Hypopituitarismus bezeichnen, wenigstens nicht von dem Standpunkte aus betrachtet, daß der Vorderlappen als solcher sich im Zustande der Hypofunktion befinden muß.

Fischer wendet sich gegen die hypopituitäre Genese der Dystrophia a. g. unter Berufung auf eine eigene Beobachtung, wo die Neurohypophyse eine „braune Atrophie“ zeigte (Monographie Fall 5, Seite 42), der Vorderlappen eine parenchymatöse Hyperplasie aufwies. Diese Veränderung des nervösen Teils kann nicht als pathologische gedeutet, der Fall aber gut so erklärt werden, daß bei dem vorhandenen Hydrocephalus die Sekretbahnen verlegt waren, die richtige Ausnützung des Sekrets damit unmöglich wurde.

Die „parenchymatöse Hyperplasie“ scheint übrigens nicht einmal sehr hochgradig gewesen zu sein, und über die Natur der vermehrten Zellen, ob chromophobe oder chromophile macht Fischer keine Angaben; das Verhalten der Pars intermedia ist überhaupt nicht berücksichtigt. Wenn es auf der einen Seite eosinophile Hypophysenadenome ohne Akromegalie gibt, wo man also trotz Vermehrung der funktionell bedeutsam angesprochenen Zellen eine Hyperfunktion nicht annehmen kann, so ist es doch wohl zulässig, nicht in jeder Hyperplasie einfach den Ausdruck einer auch nur normalen sekretorischen Leistung zu sehen.

Man darf meines Erachtens hier nicht zu weit gehen; und die Hyperplasien sind, wenn man aus ihnen Schlüsse ziehen will, aufs genaueste cellulär zu analysieren.

Ich räume aber ein, daß für die hypopituitäre Theorie der Dystrophia a. g. eine Schwierigkeit darin liegt, daß eben bei typischen eosinophilen Adenomen mit ausgesprochener Akromegalie die genitale Hypoplasie und die Adipositas vorkommen. Also hier ein nebeneinander von Erscheinungen, die auf Hyperfunktion zurückgeführt werden dürfen, von vegetativ-trophischen Störungen, welche dagegen als Ausfallssymptome angesprochen werden sollen.

Dieses gegensätzliche Verhalten läßt sich aber verstehen von der Erwägung ausgehend, daß durch eine Eosinophilenvermehrung im Vorder-

lappen dessen basophile Zellen und ungranulierte Elemente verdrängt werden, damit celluläre Leistungen wegfallen, von denen wir zwar noch wenig Bestimmtes wissen, aber doch so viel, daß sie gerade für die Wachstumssteigerung am Skelett keine Rolle spielen.

Noch einfacher gestaltet sich die Erklärung, wenn man für die trophischen Störungen eine durch die Hypophysengeschwulst verursachte Schädigung der Pars intermedia verantwortlich macht.

Eine solche Auffassung vertritt Biedl, wobei er an Beobachtungen, die in der menschlichen Pathologie zu machen waren, zeigt, daß allein nach druckentlastenden Operationen, ohne daß der Hypophysistumor entfernt wird, die Genitalstörungen zurückgehen können. Hier wird also die Pars intermedia für den ganzen Komplex der trophischen Störungen in Anspruch genommen, wogegen Aschner auf Grund seiner Tierversuche die eingangs erwähnten Einwände geltend gemacht hat. Man muß diese gelten lassen.

Die von Hueter¹⁾ beschriebene Hypophysistuberkulose hat, soweit das der Beschreibung entnommen werden kann, anscheinend die ganze Zwischenschichte zerstört, vom Vorderlappen hat sich ein zwar nur spärlicher Rest erhalten mit chromophoben und chromophilen Zellen. Hinterlappen und Infundibulum waren völlig unverändert.

Die zwerghafte 42jährige Frau zeigte keine Adipositas, sicher auch keine ausgesprochen genitale Hypoplasie. Wollte man aber Hueters Angabe, daß in den Ovarien kaum mehr reife Follikel vorhanden waren, als Ansatz zu genitaler Dystrophie deuten, so fällt die Inkongruenz zwischen ausgedehnter Zerstörung der Pars intermedia und geringer Genitalatrophie auf. Anders wenn man diese von einer Insuffizienz des eigentlichen Vorderlappengewebes abhängig macht.

Im Hinblick auf meine noch zu nennenden eigenen Beobachtungen will ich auf die Genese der Adipositas nicht eingehen, vielmehr nur auf die Korrelation zwischen veränderter Hypophysenstruktur und Keimdrüsentätigkeit. Nach vielfachen Angaben soll übrigens im Bilde der Dystrophia a. g. die Genitalstörung dem Fettansatz vorangehen (Pick).

Die hypophysäre Entstehung dieser Adipositas wird von Erdheim²⁾ auch deshalb geleugnet, weil beim hypophysären Paltaufsehen Zwergwuchs kein besonderer Fettreichtum vorkommt³⁾.

Die Erdheimsche Beobachtung von pituitärer Nanosomie zeigt aber die Koinzidenz einer fast totalen Zerstörung der Hypophyse durch einen

¹⁾ Hueter, Hypophysentuberkulose bei einer Zwergin. Virchows Archiv 182, 1905.

²⁾ Erdheim, Nanosomia pituitaria. Zieglers Beiträge z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 62, 1916.

³⁾ In der von Erdheim angeführten Krankengeschichte werden zwar dicke, fettgepolsterte Falten zu beiden Seiten des sehr kleinen Penis erwähnt.

intrasellaren Hypophysengangmisch tumor mit hochgradiger genitaler Atrophie. Der rechte im Scrotum gelegene Hoden des 38 jährigen Mannes ist völlig atrophisch (Gewicht 1,2 g). Diese Veränderung der Keimdrüse muß schon recht lange bestanden haben, falls sie hypophysär bedingt ist, weil nur der Hypophysenausfall vor Abschluß des Knochenwachstums zur Nanosomie führt.

Es könnte sich indessen auch um eine selbständige Entwicklungsstörung des Hodens handeln, um so mehr als linksseitiger Kryptorchismus vorgelegen hat.

So wirft sich von selber die Frage auf, ob die Keimdrüsenveränderung beim primären Hypogonitalismus und in der Folge gestörter Hypophysentätigkeit anatomisch differente Formen bietet.

Es ist selbstverständlich, daß das Wesentliche des schließlich zu völliger Atrophie der Keimdrüse führenden Prozesses nur in dessen Anfangsstadien zu erkennen ist. Weiter sind für die richtige Bewertung der hypophyseogenen genitalen Atrophie nur solche Fälle geeignet, bei denen die alleinige oder prädominierende Beteiligung des Hirnanges wahrscheinlich ist, accidentelle Schädigungen oder Residuen entzündlicher Keimdrüsenveränderungen sich ausschließen lassen. Autopsische Befunde, welche diesen Bedingungen genügen, sind nicht gerade häufig. Über zwei eigene Beobachtungen verfüge ich¹⁾.

Bei der ersten handelt es sich um einen 24 jährigen Soldaten, welcher an ausgedehnter Lungen- und Darmtuberkulose gestorben war. September 1917 Schußverletzung beider Bulbi mit totaler Erblindung. Oktober 1918 Lungenerkrankung; Exitus Ende November 1918. Adipositas war nicht vorhanden. Körpergewicht 48 kg ante exitum.

Von dem Sektionsergebnis (3745) hebe ich hervor. Lange, ziemlich schwächliche, männliche Leiche. Panniculus adiposus gering, Behaarung der Scham- und Achselgegend spärlich, Penis nicht verändert. Beide Testes etwas klein, im Scrotum gelegen. Beide Bulbi fehlen. Verwachsung der Dura mit der Pia an der Unterfläche des linken Stirnlappens; geringe braune Pigmentation der Hirnrinde an dieser Stelle.

Pia über dem Chiasma, an der Corpora mammillaria, am Tuber cinereum zart, mikroskopisch völlig unverändert. Recessus infundibularis, und die Hirnventrikel nicht erweitert. Weder im Großhirn noch im Kleinhirn Residuen von Blutungen oder Erweichungen.

Die Hypophyse, 1,725 g schwer, wölbt sich konvex etwas aus dem Türkensattel hervor. Boden der Sella turcica knöchern. Die Vergrößerung des Hirnanshangs wird bewirkt durch eine im Vorderlappen sich ausdehnende und von dessen Zellen ausgehende Geschwulst. Der Hinterlappen wird durch sie etwas komprimiert, das Pigment in demselben ist nicht vermehrt. Im gliösen Gewebe des Stiels finden sich einige Lymphocyten. Die Pars intermedia mit ihren epithelbekleideten, kolloidhaltigen Cystenräumen ist deutlich erkennbar.

An den genannten Abschnitten der Hypophyse fehlen also einigermassen

¹⁾ Ich beschränke mich an dieser Stelle in der histologischen Beschreibung auf die Wiedergabe nur des für meine Folgerungen unbedingt Notwendigen.

erhebliche anatomische Veränderungen. Diese beherrschen dagegen im eigentlichen Vorderlappen das Feld. Sein spezifisches Parenchym ist reduziert auf eine schmale einseitig dem Tumor anliegende Zone, in welcher man typischen Eosinophilen wie Basophilen begegnet. Die chromophilen Elemente sind hier zahlreicher als die chromophoben. Die Grenze zwischen diesem typisch strukturierten Rest des Vorderlappens und dem eigentlichen Tumor ist eine ganz unscharfe.

Letzterer ist außerordentlich zellreich und zeigt keinen bestimmten Bau.

Und doch erinnern an die Struktur der Blutgefäßdrüse einmal die zahlreichen Capillaren zwischen den Geschwulstzellen, mehr noch Kolloidanhäufungen, von diesen unmittelbar begrenzt. Die Tumorzellen haben meist nur spärliches Protoplasma, einen großen mit 1—2 Nucleolen ausgestatteten Kern. Das Protoplasma ist amphophil, meist unscharf begrenzt und nicht granuliert, nicht tingierbar mit Kresofuchsin. Einzelne plasmareichere, typischen eosinophilen Epithelien gleiche Zellen mit ausgesprochener Granulierung liegen mitten unter den übrigen Geschwulstzellen. Diese werden nicht durch Bindegewebe voneinander getrennt, die drüsige Anordnung ist aber doch nur dort deutlich, wo die Zellen kolloidhaltige Räume begrenzen oder breitere Zellagen am Gefäße bilden. Vielfach drängen extravasierte Erythrocyten die Tumorzellen auseinander, so daß dadurch jede Adenomstruktur verwischt wird. Mehrkernige wie besonders große Zellen mit pyknotischem Kern trifft man häufig, Mitosen sind jedoch selten. Bemerkenswert sind der starke Wechsel an Plasmavolumen und Zellgröße, Kernuntergang und Verkalkung von Zellen.

Nach dem hier absichtlich nur kurz beschriebenen histologischen Bilde ist es also ein aus Hauptzellen aufgebautes Adenom, welches die Vorderlappenvergrößerung und die angeführte Gewichtserhöhung des Hirnanhangs bedingt.

Der Adenomcharakter ist bei diesen von der Hypophyse ausgehenden Neubildungen insbesondere bei den weniger differenzierten und anatomisch malignen Formen ziemlich undeutlich. Trotzdem kann daran kein Zweifel sein, daß die Neubildung von den Vorderlappenepithelien selbst, d. h. von den Hauptzellen ausgegangen ist.

Die Epiphysis cerebri setzt sich zusammen aus Gliazellen und Alveolen bildenden Pinealzellen, doch sind in den Kernen dieser homogene Kerneinschlüsse außerordentlich selten und die von Krabbe als Kernexkretion beschriebene Umgestaltung der Kernform ist nicht wahrzunehmen.

Mehr ist darüber nicht zu sagen; der Tumor gleicht dem von B. Fischer (Monographie S. 72) mitgeteilten Fall, dessen Abbildung 5 (S. 76) völlig dem von mir beobachteten histologischen Aufbau entspricht.

Die Übereinstimmung geht aber noch weiter. Adipositas fehlt sowohl in Fischers Fall wie in dem meinigen, ebenso ein akromegales Wachstum. Das letztere ist verständlich, da es sich um Adenome handelt, die sich nicht aus eosinophilen Zellen zusammensetzen. Beide Male sind Genitalstörungen vorhanden¹⁾.

¹⁾ Fischer nimmt auf Grund der Krankengeschichte an, daß in seinem Falle der Hypophysentumor seit 22 Jahren bestanden hat. Dieser hat Apfelgröße erreicht, zu Kompressionssymptomen von seiten der Optici geführt. Bei der geringen Größe der Geschwulst in meinem Falle ist es unwahrscheinlich, daß schon vor dem Verlust der Augen Sehstörungen eingesetzt hatten.

Fischer konnte anamnestisch ein totales Erlöschen der Potenz im 41.—42. Lebensjahr des mit 59 Jahren gestorbenen Mannes sicherstellen, hat aber die Testes nicht anatomisch untersucht. Klinische Angaben über veränderte Genitalfunktion fehlen mir in meinem Falle, aber das mikroskopische Verhalten läßt keinen Zweifel zu, daß eine solche vorhanden war.

Beide Testes an und für sich etwas klein, Gewicht ohne Nebenhoden je 9 g, weisen bei völlig unveränderten Hodenhüllen und Nebenhoden eine schwere Schädigung der Spermatogenese auf.

Breites, meist hyalines Bindegewebe bildet die Kanälchenwand, deren Abschluß nach außen ein Geflecht elastischer Fasern abgibt.

Das spermatogene Epithel ist meist nur zweireihig, die Sonderung in Spermatogonien und Spermatoocyten schwer möglich. Keine Mitosen, Fettkörnchen in den Zellen vorhanden.

Vielfach haben die Kanälchen kein Lumen mehr, es ist nur eine Lage Sertolischer Zellen sichtbar. Vollständig verödet sind die Samenkanälchen nicht, es fehlt aber jede Differenzierung des Epithels bis zum Spermatoocyten und Spermatischen und dementsprechend auch jede Spermatogenese.

Das Zwischengewebe ist breit, z. T. recht zellreich, vor allem gegen den Nebenhoden zu. Spindelförmige wie runde Bindegewebszellen sind zu finden. Wo der Zellreichtum geringer ist, dehnt sich ein hyalines Bindegewebe zwischen den Zellen aus und separiert so noch mehr die einzelnen Hodenkanälchen voneinander.

Zwischenzellen sind in den zellreichen wie zellenarmen Abschnitten anzutreffen, diese Elemente sind aber klein, ihr Fettgehalt ist sehr gering. Die Interstitialzellen bilden keine der Kanälchenwand angelagerten Zellgruppen, herdförmige Zwischenzellenhyperplasie kommt nicht vor. Entzündliche Gefäß- und Bindegewebsneubildung, Residuen einer Orchitis sind nicht vorhanden. Auffällig sind nur eigenartig blasige, in ihrem Plasma gleichsam leer aussehende Zellen, die fettfrei sind, aber gelegentlich braunes körniges Pigment enthalten. Es ist hier schwer zu entscheiden, ob es sich um Bindegewebszellen handelt, oder um Zwischenzellen. Jedenfalls fehlt die Affinität des Protoplasmas für Farbstoffe, welche Interstitialzellen zeigen, diejenige Form, wie sie in der Phase der Geschlechtsreife beobachtet wird, und man gewinnt den Eindruck, daß die Zwischenzellen in Bindegewebszellen übergehen (Kyrle¹). Am Rete testis besteht eine Wucherung, aber ein Vordringen dieser Epithelien in die Hodenkanälchen hat nicht stattgefunden, Mitosen fehlen.

Es liegt also ein über beide Testes sich gleichmäßig erstreckender Atrophierungsprozeß vor, der aber doch Abweichungen bietet von den Atrophien, wie sie im Hoden nach Zirkulationsstörungen, lokalen oder allgemeinen Schädigungen auftreten. Auf alle diese Atrophien wendet Simmonds den Namen Fibrosis testis an. Ich hebe hier das wesentlich Unterscheidende der einzelnen Formen hervor in Anlehnung an Simmonds²) Darstellung.

Bei der Fibrosis testis arteriosclerotica wird zunächst die Kanälchenwandung hyalin und dick, der Kanälchenquerschnitt eng. Die Spermio-

¹) Kyrle, Über die Regenerationsvorgänge im tierischen und menschlichen Hoden. Sitzungsberichte d. Kais. Akademie d. Wissenschaften in Wien **70**, 1911.

²) Simmonds, Über Fibrosis testis. Virchows Archiv **201**, 1910.

genese erlischt, die samenbildenden Epithelien wandeln sich in eine einfache Zellenlage um und gehen in einzelnen Abschnitten schließlich vollständig unter.

Der Prozeß beginnt also nicht am Epithel, ist mehr oder minder circumscripirt und nicht von einer Wucherung des Zwischengewebes begleitet. Da eine Gonorrhöe nur über den Weg einer Epididymitis zur Fibrose führt, in meinem Falle der Nebenhoden sich intakt erwies, so kann diese Form der Fibrose hier übergangen werden, um so mehr, als bei der Fibrosis im Interstitium entzündliche Infiltration anzutreffen ist.

Bei der Fibrosis testis retenti, mag diese nur auf einem Untergang der Samenkanälchen beruhen oder auf einem gleichzeitigen interstitiell produktiven Prozeß begegnet man stets einer starken, „oft herdförmigen“ Vermehrung der Zwischenzellen.

Daß sich im Verlaufe akuter und chronischer Intoxikationen, wie Infektionen, schwere degenerative Veränderungen am Hoden einstellen, ist ausreichend bekannt. Sie führen schließlich zu den Atrophien, die Kyrle als hämatogene von den traumatischen abtrennen will.

Für meine Beobachtung ist in diesem Zusammenhang nur die Bedeutung der Lungentuberkulose zu erörtern. Bei deren akutem wie chronischem Verlauf sind, wie überhaupt bei Infektionskrankheiten, Degenerationen am samenbildenden Epithel häufig. Am geschlechtsreifen Testis führt nach Simmonds erst die chronische Kachexie, welche die Tuberkulose mit sich bringt, zum Stillstand der Spermatogenese und zur Rückbildung der Kanälchen, diese veröden aber nicht vollständig. Während also somit gar keine eigentliche Fibrose des Hodens zustande käme, lassen andre Untersucher eine solche als Folge konsumierender Tuberkulose gelten, wobei aber mit dem Parenchymschwund eine Vermehrung der Zwischenzellen verbunden ist (Koch), wie man sie überhaupt bei Atrophien auf dem Boden kachektischer Zustände sieht (v. Hanse mann).

Die Veränderungen, welche ich beschrieben habe, sind über das Stadium der Degeneration hinausgelangt, es fehlen aber auch diejenigen regenerativen Vorgänge, als welche man die Zwischenzellenvermehrung auffassen kann. Dabei ist zu berücksichtigen, daß nach der Anamnese eine zur Kachexie führende Tuberkulose der Lungen wie des Darmes doch erst ungefähr einen Monat lang bestanden hatte. Danach halte ich es für nicht berechtigt, den atrophischen Zustand des Hodens allein von der Tuberkulose abhängig zu erklären.

Eine durch chronische Alkoholvergiftung verursachte Hodenatrophie kommt, soweit ich über ausreichende Angaben nach dieser Richtung verfüge, nicht in Betracht, ist aber auch deshalb unwahrscheinlich, weil auch bei solcher die Zwischenzellenvermehrung meist vorhanden ist, sogar bedeutend zu sein pflegt.

Nicht berücksichtigt wurde bei meinen bisherigen Ausführungen die primäre Unterentwicklung der Keimdrüse, welche unter dem Einfluß einer Infektionskrankheit (Tuberkulose) zu einem besonderen Bilde der Hodenatrophie führen könnte.

Die primär in ihrer Entwicklung gehemmten Testikel zeigen in der Tat nicht diejenige Zwischenzellenproliferation, wie sie in der Umgebung atrophischer Kanälchen beim Erwachsenen vorkommt, sie lassen neben Sertolischen Zellen jedoch Spermatogonien erkennen, die Verdickung der Kanälchenwand ist weder so stark noch so ausgedehnt wie dort (Kyrle¹⁾].

Mit diesem Verhalten primär unterentwickelter Keimdrüsen stimmt das von mir gesehene Bild nicht völlig überein. Wieweit diese Abweichung durch die Tuberkulose hervorgerufen sein könnte, ist schwer abzuschätzen, immerhin meine ich, müßte man, da es sich hier doch um eine hämatogene Läsion des Hodens handeln würde, wenn auch nur geringfügige Degenerationen am an und für sich reduzierten Hodenepithel erwarten.

Zurückblickend läßt sich so viel aussagen, daß die erwähnte Hodenatrophie allenfalls noch der letztgenannten Kategorie nahesteht, jedoch zu keiner der zur Fibrose führenden Formen einfach in Parallele gesetzt werden kann.

Ehe ich auf die kausalen Beziehungen zwischen veränderter Funktion der Hypophyse und der Hoden, auf die Struktur des Hirnanhangs bei primärer Hypoplasie der Testes näher eingehe, soll erst eine weitere Beobachtung eingefügt werden:

Auch bei dieser (3762) blieb die Hypophysengeschwulst rein intrasellar, entstand ohne eindeutige klinische Symptome.

Anamnestisch ist bemerkenswert: 40jähriger Mann, normale somatische wie psychische Entwicklung als Kind. 1901 angeblich Kopftrauma. Seit 1905 verheiratet, aus dieser Ehe zwei gesunde Kinder.

1909 Schwindelanfälle, häufiger Kopfschmerz, Erbrechen. Ende 1912 ausgesprochene Hirntumorsymptome. Lumbaldruck 400, Nissl 1¹/₂, WaR. mit Blut und Liquor negativ. Klinische Diagnose²⁾ Tumor cerebri. s. cerebelli. Januar 1913 Entlastungstrepänie (doppelseitig nach Cushings Methode³⁾). Danach Besserung der Hirndrucksymptome. Augenbefund 1913: Pupillen untermittel, $l > r$, Papillengrenzen normal, beiderseits Stauungspapille.

Seither sich wiederholende epileptische Anfälle. Anfang Dezember 1918 Erkrankung an Grippe mit schwerer Benommenheit, Exitus am 11. XII. 1918.

Bei der Sektion ergab sich als Todesursache eine ausgedehnte, doppelseitige hämorrhagisch-eitrige Pneumonie. An der Leiche des

¹⁾ Kyrle, Hodenunterentwicklung im Kindesalter. Zieglers Beiträge z. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 60, 1915.

²⁾ Krankengeschichte der Psychiatrischen und Nervenlinik Kiel, der ich mit Erlaubnis von Herrn Geheimrat Siemerling einige Angaben entnommen habe.

³⁾ In der Chirurgischen Universitätsklinik Kiel.

40jährigen, 173 cm großen, kräftig gebauten Mannes fiel mir der starke Panniculus adiposus auf, (Unterbauchgegend Fettschichte 4 cm dick); äußeres Genitale, Behaarung der Scham- und Achselgegend ohne abnormen Befund.

Von der Mediafläche des linken Thalamus opticus aus erstreckt sich ein kirschgroßer Tumor (Gliom) in den 3. Ventrikel hinein ohne in die Hirnbasis infiltrativ einzudringen oder den Boden der dritten Hirnkammer zu berühren. Beide Seitenventrikel sind erweitert, der Recessus infundibularis ist vorgebuchtet; die Hypophyse in kranio-caudaler Richtung abgeflacht. Sie wiegt 1,725 g; die Zirbel 0,220 g.

Mikroskopische Untersuchung:

Der kaum verkleinerte Hinterlappen enthält braunes Pigment, in seine seitlichen Abschnitte sind viele basophile Zellen eingewandert. Nach der einen Seite zu (Horizontalschnitt) ist die Pars intermedia durch den im Vorderlappen sich ausdehnenden Tumor erheblich zusammengepreßt, auf der anderen Seite dagegen sind epithelbekleidete Cysten z. T. mit desquamierten Epithelien, stets mit Kolloid angefüllt vorhanden. Zwischen diesen Cysten kleine plasmaarme, dunkelkernige Zellen.

Das Vorderlappengewebe ist durch einen hier gelegenen Tumor in weitem Maße verdrängt. Dieser Rest ist hinten seitlich etwas breiter, geht aber dann in eine schmale haubenförmige Zone über, die vorne am Vorderlappen und auf der Gegenseite nur noch aus einer Zellenlage besteht.

Typische chromophile und chromophobe Elemente liegen hier beisammen, die Capillaren sind eng, die alveolare Struktur ist weniger deutlich. Quantitativ prävalieren in diesem Vorderlappenrest die Eosinophilen, dann folgen die Hauptzellen, an dritter Stelle die Basophilen.

Die Vergrößerung der Adenohypophyse ist bedingt durch eine geschwulstmäßige Zellproliferation von teilweise adenomatösem Typus. Die epithelartig angeordneten Zellen bilden vielfach mit Kolloid gefüllte Räume. Nach der Pars intermedia dringt das Adenom nicht infiltrativ vor, auch gegen das restierende Vorderlappengewebe ist die Grenze eine ziemlich scharfe, obwohl jede bindegewebige Trennung fehlt. An einer Stelle ist die Bindegewebskapsel der Hypophyse zerrissen und hier dringen die Geschwulstzellen in dem Spalt nach außen vor. Diese selbst zeigen genau dasselbe Verhalten wie im erstbeschriebenen Falle (3745); die Zellkerne sind groß, meist wenig chromatinreich, die Menge des Plasmas ist sehr wechselnd, dasselbe amphophil oder schwach acidophil, nicht granuliert, nicht färbbar mit Kresofuchsin. Meist ist die Begrenzung des Plasmas recht unscharf, und da es vielfach sehr spärlich ist, imponieren also zunächst nur die zahlreichen Kerne.

Auch in diesem Falle ist die Neubildung im Vorderlappen als Adenom aus Hauptzellen anzusprechen und somit vom Vorderlappen selbst ausgegangen.

Sämtliche übrigen endokrinen Drüsen wurden gleichfalls genau mikroskopisch untersucht.

Die Zirbel weist die beiden bekannten Zellformen auf neben kleineren Erweichungscysten in der Glia. Die Krabbeschen Kerneinschlüsse sieht man nur vereinzelt.

An den Nebennieren finden sich sog. kleine Adenome in der Rinde, die Marksubstanz ist gut ausgebildet, eine Nebennierenhypertrophie ist nicht vorhanden.

Schilddrüse, Epithelkörper sind mikroskopisch nicht verändert. Ebenso lassen sich weder am Infundibulum, am Tuber cinereum noch an den Corpora mammillaria histologische Veränderungen wahrnehmen.

Es besteht eine mäßige Fettdurchwachsung an den Bauchmuskeln.

Die anatomische Struktur der Prostata wie der Nebenhoden bietet durchaus das gewöhnliche Bild.

Das Gewicht eines jeden Testis ohne Epididymis beträgt 10 g; makroskopisch bietet die Schnittfläche nichts Besonderes.

Mikroskopisch findet sich ziemlich viel Bindegewebe, welches die Hodenkanälchen voneinander trennt. Das Zwischengewebe ist nicht ödematös. Die Kanälchenwand ist verbreitert, nicht hyalin. Zarte, zirkulär angeordnete elastische Fasern sind vorhanden. Am samenbildenden Epithel sind Stützzellen und Spermatogonien, meist noch voneinander zu trennen.

In letzteren sind jedoch Mitosen weit seltener als im normalen Hoden. Das Lumen vieler Samenkanälchen ist angefüllt mit losgelösten Epithelien. Spermatozoonen finden sich weder im Lumen noch zwischen dem spermatogenen Epithel. Nirgends ist die Umwandlung der Spermatidenkerne in Spermatozoonenköpfe zu beobachten. Die abgestoßenen Spermatocyten weisen meist einen Zerfall ihrer Kerne auf in 2–4 kugelartige Gebilde. Neben derart fragmentierten Kernen trifft man auch pyknotische an, im Plasma dieser Zellen Vakuolen, aber kein Fett. Feine sudanfärbbare Tröpfchen sind in den Sertolischen Zellen, den Spermatozoonen und Spermatocyten vorhanden, sofern letztere nicht als abgestoßene Elemente im Kanälchenlumen liegen. Viele Kanälchen sind eng. Die Zwischenzellen enthalten Fett. Im ganzen sind sie recht spärlich und klein, Gruppen von Interstitialzellen selten, jede herdförmige Zwischenzellenhyperplasie fehlt.

Das Epithel des Rete testis weist eine geringe Wucherung auf und dringt auf eine kurze Strecke in die Hodenkanälchen ein. Hier begegnet man einzelnen größeren Komplexen von Zwischenzellen. Das interstitielle Bindegewebe ist im übrigen zellarm.

Die Veränderung, welche einmal in einem völligen Mangel der Spermatogenese, ferner in einer Degeneration am samenbildenden Epithel und einer gleichzeitigen Zunahme des Bindegewebes der Kanälchenwand wie des Interstitiums ihren Ausdruck findet, ist gleichmäßig über beide Testes ausgedehnt.

Dieser regressive Vorgang am Epithel der Kanälchen mit Verlust der Spermatogenese könnte zunächst auf die akute Infektionskrankheit zurückgeführt werden.

Bei Pneumonie gibt Cordes¹⁾ an, solche Veränderungen beobachtet zu haben, andere dagegen fanden bei akuten Krankheiten (Bouin und Ancel) das Zwischengewebe hypertrophisch. Nach eigenen Nachprüfungen kann ich nur sagen, daß ich speziell bei Grippe einen derartigen völligen Stillstand der Spermatogenese und eine gleichmäßig über alle Abschnitte der Hoden ausgebreitete Degeneration des samenbildenden Epithels nie wahrgenommen habe.

Aber es ist ja bekannt und wäre im vorliegenden Falle besonders verständlich, daß die Reaktion von seiten der Keimdrüsen auf die Wirkungen einer Allgemeininfektion individuell recht verschieden ausfällt. Indessen paßt die vorhandene Zunahme des Kanälchenbindegewebes

¹⁾ Cordes, Einfluß von Allgemeinerkrankungen auf die Testikel. Virchows Archiv 151, 1898.

wie des Zwischenbindegewebes doch nicht zu dem Bilde einer erst 10 Tage bestehenden Schädigung des Hodens, auch die Regenerationsansätze vom Rete testis aus deuten auf ein längeres Bestehen derselben hin. Vergleicht man das Bild mit demjenigen nach Röntgenbestrahlung der Hoden, deren verschiedener Schädigungsgrad genau im Experiment verfolgt ist (Simmonds, Kyrle), so würde man zwar die Wucherung der Zwischenzellen erst nach Ablauf der degenerativen Vorgänge am Epithel erwarten dürfen. Allein letztere entsprechen in meinem Falle schon dem Bilde einer intensiven Läsion, die vorgefundene Verdickung der Kanälchenwand entspricht sogar schon dem Übergang in das atrophische Stadium (Kyrle).

Nach Simmonds verändert die Röntgenschädigung die Kanälchenwand nicht, wohl aber ist die Kanälchenverödung in der Folge von Ernährungsstörungen des Hodens gekennzeichnet durch Verdickung der Wand, Engerwerden des Lumens und „Metamorphose“ des Epithels. Eine derartige den gesamten Kanälchenquerschnitt umfassende Schädigung geht aber langsam vonstatten und ist „das Resultat einer chronischen Ernährungsstörung infolge von Gefäßveränderungen“ (Simmonds).

Eine solche Schädigung kommt ursächlich für meinen Fall nicht in Frage, und ich brauche kaum noch weiter auszuführen, daß auch das histologische Bild nicht dem bei Zirkulationsstörungen entspricht. Es erinnert mich aber an das mikroskopische Verhalten der Testes, über welches ich [Berblinger¹⁾] früher Mitteilung gemacht habe. Es handelte sich dort um eine Beobachtung von Diabetes insipidus bei einem in das Infundibulum und die Pars nervosa des Hirnanhangs hineingewachsenen Sarkom mit konsekutiver Kompression der Zwischenschichte wie des eigentlichen Vorderlappens bei Mangel an basophilen Zellen in demselben mit genitaler Hypoplasie. In der an meinen Vortrag sich anschließenden Diskussion hob ich hervor, daß ich die Hodenveränderung nicht von denjenigen Prozessen abtrennte, die schließlich zur völligen Atrophie führen.

Ich muß in diesem Zusammenhang auf diejenigen anatomischen Veränderungen der Keimdrüsen etwas näher eingehen, die beim Menschen bei Dystrophia adiposo-genitalis zusammen mit Tumoren der Hypophysengegend beschrieben worden sind und auf die Struktur der Keimdrüsen bei hypophyseopriven Tieren.

Um die Literaturvermerke nicht zu sehr auszudehnen, darf ich auf die in meiner eben genannten Arbeit zitierten Publikationen, auf Stradas Veröffentlichung verweisen, welcher in seinen eigenen Fällen die Keimdrüsen jedoch nicht mikroskopisch untersucht hat.

¹⁾ Berblinger, Diabetes insipidus und Tumor in der Hypophyse. Verhdlg. d. D. Path. Ges. Marburg 1913.

Erdheim¹⁾ (1904) beschreibt in den Hoden (zusammen 10 g schwer) des 16jährigen Menschen Spermatogonien, Spermatocyten, spärliche Spermatozoen, hyaline Innenzone der Kanälchenwand bei engem, an Zwischenzellen armem Interstitium.

Fälle mit gleichzeitiger Dystopie eines oder beider Hoden dürfen in diesem Zusammenhang nicht herangezogen werden. Kon spricht bei unvollkommener Ausbildung des Hodenepithels, fehlenden Spermatozoen (37 jähriger ♂ Adipositas) von schwach und klein entwickelten Zwischenzellen, O. E. Naegeli vermißt das samenbildende Epithel wie die Zwischenzellen bei „Infantilismus“ der äußeren Genitalien zusammen mit hypoplastischem Hirnanhang. Ebenso fehlt bei völlig atrophischem Hoden die Zwischenzellenwucherung in den beiden von Rössle²⁾ mitgeteilten Fällen von Dystrophia adiposo-genitalis bei stark verkümmerter Hypophyse.

Besonders wichtig ist die Beobachtung von L. Pick³⁾, weil es sich hier um eine seit wenigstens 20 Jahren bestehende Hodenatrophie handelt bei einem relativ kleinen Manne mit enormer Adipositas und mit ausgesprochener Hypotrichosis. Die kleinen, nicht dystopischen Testikel zeigen hier hyaline verdickte Wandung der Hodenkanälchen, deren Epithel keine Differenzierung aufweist, deren Lumen fehlt. Das zellarme Stroma enthielt überhaupt keine Zwischenzellen⁴⁾. Die genitale Hypoplasie ist in Picks Falle zweifellos abhängig von einem teils intra- teils extrasellaren, von den basophilen Zellen des Vorderlappens ausgehenden Carcinom, welches bis auf eine kleine Partie den Vorderlappen einnimmt. Der erhalten gebliebene Rest setzt sich aus typischem Hypophysenparenchym zusammen.

Zwischenzellenhyperplasien sind also sicher bei der die Dystrophia adiposo-genitalis kennzeichnenden Hodenatrophie äußerst selten. Erblickt man in der Zwischenzellenwucherung die Tendenz zur Regeneration und die Voraussetzung für eine Neubildung von samenbildenden Epitheln, so ließe sich also sagen, daß die hypophysär oder cerebral bedingten Atrophien der Keimdrüsen ohne Regenerationsbestreben von seiten dieser verlaufen. Es ist dieses Verhalten ein Gegensätzliches zu den durch Entzündungen im Hoden selbst bedingten Atrophien und auch hämatogen ausgelösten, wo eben die Interstitialzellen wenigstens so lange eine deutliche Vermehrung zeigen, bis eine Epithelregeneration

¹⁾ Identisch mit dem von Berger. Zeitschr. f. klin. Med. 1904. publiz. Fall.

²⁾ Rössle, Naturw. mediz. Gesellsch. Jena. Münch. med. Wochenschr. 1916.

³⁾ L. Pick, Die Dystrophia adiposo-genitalis bei Neubildungen im Hypophysengebiet usw. Berl. klin. Wochenschr. 42—45, 1911.

⁴⁾ Herr Prof. Pick hatte die Liebenswürdigkeit, mir Schnittpräparate der atrophischen Testes zur Verfügung zu stellen, ich konnte mich so von der weitgehenden Übereinstimmung mit den von mir erhobenen Befunden überzeugen.

eingetreten ist. Nur O. Meyer¹⁾ macht die Angabe bei *Dystrophia adiposo-genitalis* (Zerstörung der Hypophyse durch eine von der Keilbeinhöhle fortschreitende Eiterung), daß die Zwischenzellen in den Hoden sehr reichlich gewesen seien, vermerkt jedoch nicht, ob dies gleichmäßig auf alle Teile beider Testikel zutrifft und wie sich das *Reste testis* verhält.

Auch beim weiblichen Geschlecht sind Atrophien an den Ovarien festgestellt worden (B. Fischer: Fall 5. Cystisch entartete Ovarien) [Schüller²⁾, 40 jährige Frau]. Mikroskopisch wurden sie nur selten so genau untersucht, um Vergleiche mit der bei der *Dystrophia a. g.* vorkommenden Form von Hodenatrophie anstellen zu können. Wurmbrand³⁾ sah in den kleinen Ovarien (33 jährige Frau — seit 3 Jahren *Cessatio mensium* —) neben epithelbekleideten Cysten nur sehr wenige Primordialfollikel, kaum heranreifende oder ausgereifte Follikel. Leider finden sich bei Wurmbrand keine Angaben über Corpora lutea, Granulosa- und Thecaluteinzellen, über den Fettgehalt der cellulären Elemente des Eierstocks.

Schließlich verweise ich noch auf den von Erdheim (1916) sehr genau untersuchten 38 jährigen Paltauf-Zwergen mit rechtsseitigem Kryptorchismus, Hypoplasie der Hoden und des äußeren Genitale. Auch hier völliges Fehlen der Ausdifferenzierung der Epithelien, keine Spermatogenese, auch um weniger atrophische Kanälchen jedenfalls nur „atrophische Zwischenzellen“. Erdheim läßt übrigens offen, ob diese nicht auch der „groben Stützsubstanz“ angehören, soll wohl heißen Bindegewebszellen gewöhnlicher Art sind⁴⁾.

Aus den experimentellen Untersuchungen greife ich nur einige heraus. Bei jungen hypophysenlosen Hunden sind die Zwischenzellen ganz schwach entwickelt, Epitheldifferenzierung und Spermatogenese gering, bei ausgewachsenen Tieren sind alle diese Veränderungen des Hodens nach Hypophysenexstirpation geringer, aber doch vorhanden (Aschner). Die Follikelbildung verzögert sich bei jungen Hündinnen unter dem gleichen Eingriff sehr beträchtlich, anfänglich nimmt auch die interstitielle Eierstocksdrüse ab; bei geschlechtsreifen Tieren sind die Ex-

¹⁾ O. Meyer, Erkrankungen der Hypophysengegend. Zeitschr. f. Psychia. trie **74**.

²⁾ Schüller, Hypophysisadenom mit *Dystrophia adiposo-genitalis*. Diss. Bonn 1914.

³⁾ Wurmbrand, Akromegalie mit Hypophysentumor. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **47**, 1910. Fall III. Eosinophiles malignes Adenom der Hypophyse mit umfangreicher extrasellärer Ausbreitung, Adipositas, Genitalstörung und Akromegalie. Der intraselläre Teil wurde operativ entfernt, im Operationsmaterial wurden Reste von normalen Hypophysengewebe nicht gefunden, auch nicht bei der Autopsie.

⁴⁾ Ich mache hier die Annahme, daß sich Erdheims Beschreibung und Abbildung (Abb. 7) auf den linken, also nicht retinierten Testis beziehen.

stirpationsfolgen weniger prägnant, die Hündinnen werden aber nicht trüchtig. Isolierte Schädigungen bestimmter Hirnbezirke verursachen bei ausgewachsenen weiblichen Tieren „viel hochgradigere Genitalstörungen“ (Aschner S. 210). Als Folgen der Hypophysenentfernung fanden Ascoli und Legnani¹⁾ ebenfalls bei anscheinend noch nicht ausgewachsenen Hunden mangelhafte Follikelbildung und insuffiziente Differenzierung des samenbildenden Epithels.

Fasse ich nochmals zusammen, so ist also die bei der Dystrophia a. g. beobachtete Atrophie der männlichen Keimdrüse anatomisch doch verschieden von jenen Atrophierungsvorgängen wie sie als Folge einer lokalen, wie auch hämatogenen Schädigung des Hodens bekannt sind. Diese lassen sich trennen von der durch die Röntgenstrahlen erzeugten Degeneration des äußersekretorischen Anteils durch die Mitbeteiligung der Kanälchenwand. Bei intensiver Bestrahlung kann sich allerdings die Membrana propria der Kanälchen auch durch Wucherung aus sich heraus verdicken [Kyrle²⁾]. Aber was alle diese Formen, einschließlich der durch Alkoholismus bedingten, was solche Fibrosen gegenüber der Atrophie bei Dystrophia a. g. charakterisiert, ist das Verhalten der Zwischenzellen. Deren Vermehrung wird freilich, wenn sie Ausdruck eines regeneratorschen Vorganges ist, quantitativ von dem Grad der Degeneration des samenbildenden Epithels abhängig sein. Weiter ist es möglich, daß bei entzündlichen Atrophien die zur derben Fibrosis testis führen (Simmonds), die Zwischenzellen schließlich selbst untergehen. Immerhin kommt die Proliferation der Interstitialzellen auch in ektopischen Hoden vor, mögen sie das Bild der weichen, durch Zirkulationsstörungen bedingten Fibrose oder der durch traumatische Schädigung verursachten produktiven, harten Fibrose darbieten. Ich verfüge über eigene Beobachtungen von weicher Fibrose im Leistenhoden (3140) mit völlig hyaliner, dicker Kanälchenwand, collabiertem Lumen der Kanälchen bei Auskleidung derselben allein mit Stützzellen. Trotz dieser hochgradigen Atrophie des samenbildenden Anteils sind doch noch mächtige Zwischenzellenhyperplasien vorhanden bei hohem Fettgehalt dieser Elemente.

Es fehlt aber die Proliferation der Zwischenzellen, ich berufe mich dabei auf Simmonds Untersuchungen bei der arteriosklerotischen Fibrosis testis, wo eben die dauernde Zirkulationsstörung zur Degeneration des gesamten Kanälchenquerschnitts führt. Aber diese Atrophie ist ausgesprochen herdförmig, häufig in Nähe der Tunica albuginea zu finden. Unterscheidet sie sich schon dadurch von der hypophysär —

¹⁾ Ascoli und Legnani, Die Folgen der Exstirpation der Hypophyse. Münch. med. Wochenschr. 10, 1912.

²⁾ Kyrle, Über experimentelle Hodenatrophie. Verhdlg. d. D. Path. Gesellsch. 1910.

oder cerebral bedingten, so geht eben bei letzterer Form die Entartung des Samenepithels, wie ich an einem meiner Fälle zeigen konnte, der Verdickung der Kanälchenwand voraus. Schließlich wenn das Interstitium bei der zirkulatorisch ausgelösten Atrophie des Hodens keine Veränderungen darbietet (Simmonds), so ist damit gesagt, daß die Zwischenzellen nach Größe und Zahl sich wie im gesunden Testis verhalten.

Anders bei Fröhlichscher genitaler Dystrophie. Freilich erste Stadien des zur Atrophie führenden Prozesses sind bisher kaum der Untersuchung zugänglich gewesen. Aber so viel läßt sich den mikroskopischen Beschreibungen doch entnehmen, daß die Zwischenzellen nicht nur nicht wuchern, sondern an und für sich spärlich sind. Dazu zeigen die vorhandenen Elemente vielfach nicht die sog. Reifungsform. Greift man auf die brauchbaren Tierversuche zurück, in denen allein der Vorderlappen entfernt ist, so hat dieser Eingriff ebenfalls eine nur schwache Entwicklung der Interstitialzellen zur Folge.

An einer ursächlichen Verbindung zwischen der Genitalstörung und dem Fortfall der Hypophysenfunktion oder einer funktionellen Insuffizienz dieses Organs bei partieller Exstirpation kann man kaum mehr im Zweifel sein.

Eine weitere Frage bleibt, ob die abgeänderte Tätigkeit des Hirnanhangs korrelativ unmittelbar die Zwischenzellen beeinflusst oder zunächst das spermatogene Epithel. Dabei kann eine von der Hypophyse ausgehende Hormonwirkung in Betracht kommen, die unter den speziellen Bedingungen derart abgeändert wäre, daß wachstumsfördernde Hormone in Wegfall gekommen sind. Ob eine rein chemische hormonale Korrelation anzunehmen wäre oder eine chemisch-nervöse, muß offen bleiben. Das letztere ist aber wohl denkbar bei der Lagebeziehung der Hypophyse zu den eingangs genannten nervösen Zentren an der Hirnbasis, den von Eddinger nachgewiesenen Sekretbahnen vom Hinterlappen zum Trichter und dritten Ventrikel.

Die pathogenetische Bedeutung der in meinen Fällen vorhandenen Hypophysentumoren für die genitale Dystrophie bliebe noch zu erörtern.

Beide Male handelt es sich um maligne Adenome aus ungranulierten Zellen, vom Vorderlappen des Hirnanhangs ausgehend, dessen Parenchym verdrängend mit rein intrasellärer Ausdehnung. Aber in dem zuletzt geschilderten Fall, welcher Adipositas und genitale Dystrophie aufweist, könnten für die Genese der Adipositas auch das Gliom im dritten Ventrikel, der innere Hydrocephalus im Sinne der Erdheim'schen Theorie oder nach der neueren Anschauung Aschners Alterationen der Hirnbasis, eines hier gelegenen Stoffwechselzentrums angenommen werden. Ich erinnere allerdings nochmals daran, daß Hypophysenstiel,

Trichter und die angrenzenden Abschnitte des Bodens des dritten Ventrikels anatomische Veränderungen nicht haben erkennen lassen; daß klinisch die druckentlastende Operation den Visus gebessert, aber anscheinend die Genitalstörung nicht beseitigt hatte¹⁾.

Immerhin kann man eine Druckwirkung auf Infundibulum und Ventrikelboden nicht ausschließen und muß zunächst die Abhängigkeit der Dystrophia a. g. von einer solchen wenigstens im Auge behalten. Dieser „mechanischen Ätiologie“ der Dystrophie neigt auch Pick zu, wenn er die Akromegalie genetisch von der Funktion der hypophysären Neubildung, die Dystrophia a. g. cerebialis allein von der Lokalisation der intrakraniellen Neubildung abhängig erklärt.

Das Für und Wider der einleitend erwähnten verschiedenen Theorien hier nochmals zu erörtern, wäre nur eine unangebrachte Wiederholung der in den Arbeiten B. Fischers wie Picks gemachten Ausführungen. Wichtiger ist es, meinen ersten Fall vom Standpunkt der hypopituitären Genese der Dystrophia a. g. aus zu prüfen.

Daß die Atrophie der Keimdrüsen hierbei diejenigen Besonderheiten bietet, welche sie von Atrophien anderer Genese gerade in Hinsicht auf die Interstitialzellen unterscheidet, glaube ich genügend dargelegt zu haben.

Wie lange das Vorderlappenadenom bestanden haben mag, ist mangels diesbezüglicher klinischer Angaben nicht zu sagen. Bekanntlich wachsen diese Geschwülste, selbst wenn sie carcinomatösen Charakter zeigen, sehr langsam. Das Fehlen indirekter Symptome ist bei der immerhin geringen Vergrößerung des Hirnanhangs verständlich.

Die Adipositas stellt sich, wie schon erwähnt, später ein als die Genitalstörung. Da auch kein relativer Zwergwuchs bestand, möchte ich eher annehmen, daß es zu einem auffallenden Fettansatz noch nicht gekommen war, als daß unter der schweren Tuberkulose eine vorhandene Adipositas geschwunden ist. Die Abnahme des Körpergewichts betrug während der etwa vierwöchigen Krankheit ungefähr 10 kg.

Da nun in diesem Falle von der Atrophie der Nervi optici abgesehen im Bereich des Zwischenhirns jegliche anatomische Veränderungen fehlten, so entbehren wir jeder Unterlage dafür, daß die genitale Dystrophie Folge einer Alteration eines Eingeweide- und Stoffwechselzentrums am Boden des Diencephalons sein könnte. Fest steht dagegen die Reduktion des Vorderlappenparenchyms durch das Hauptzellenadenom, welches bis an die Pars intermedia sich ausdehnt. Diese selbst ist erhalten, ebenso wie der Hinterlappen von Tumordinfiltration freigebieben ist. Will man danach die genitale Dystrophie auf die Hypophyse selbst

¹⁾ Mitteilung von Herrn Dr. Schüßler, Kiel.

beziehen, so wäre immer noch der Einwand möglich, daß die Neubildung im Vorderlappen durch Kompression der anderen Abschnitte des Hirnanhangs diese geschädigt hat und die Genitalstörung davon abzuleiten wäre. Weshalb man der Neurohypophyse schwerlich eine selbständige innersekretorische Leistung beimessen kann, wurde oben von mir auseinandergesetzt, welchen Spielraum in kausaler Beziehung die Fischersche Theorie läßt, ebenfalls erwähnt. Verminderte Sekretproduktion scheinen mir aber doch die wichtigere Rolle zu spielen in der Pathogenese des Fröhlichschen Krankheitsbildes als die Behinderung der Sekretresorption und Sekretabfuhr, wenngleich auch dies keineswegs gleichgültig sein wird.

Eine von Fahr¹⁾ mitgeteilte Beobachtung unterstützt eine solche Ansicht. Obwohl in diesem Falle die Neurohypophyse überhaupt nicht mehr mikroskopisch nachzuweisen war, fehlte doch die *Dystrophia adiposo genitalis* (38jähriger Mann), weil, wie ich es deute, durch die neben dem Krebs des Vorderlappens in „excessiver Menge“ vorhandenen Vorderlappenepithelien — Zahl der Eosinophilen dabei relativ gering — eine ausreichende Funktion möglich wurde.

Die größte Schwierigkeit für die Beurteilung des kausalen Zusammenhanges zwischen Genitalstörung und Hypofunktion des Vorderlappens liegt darin, daß sich außerordentlich schwer abschätzen läßt, wieweit nachgewiesene Reste vom Vorderlappenparenchym noch als dem ganzen Vorderlappen funktionell gleichwertig betrachtet werden dürfen. Aber neben diesem quantitativen Faktor kommt es sicherlich auch sehr auf die celluläre Zusammensetzung des noch vorhandenen Restes an. Hier sind vorläufig unsere Kenntnisse, wieweit die Zellarten eine verschieden sekretorische Leistung vollbringen, noch ungenügend. Man nimmt an, daß die Eosinophilen auf der Höhe sekretorischer Leistung stehen, die Hauptzellen ein Jugend- oder Ruhestadium vorstellen. Über den sekretorischen Wert der Basophilen ist man sich noch keineswegs klar. Jedenfalls müssen Basophile und Eosinophile voneinander getrennt werden.

So erklärt es sich, daß ziemlich gleichliegende anatomische Befunde mit divergierenden klinischen Symptomen verschiedener Deutung um so eher zugänglich sind. Die Fälle sind mir wohlbekannt, die trotz isoliertem Vorderlappenadenom ohne *Dystrophia adiposo-genitalis* verliefen [Martius²⁾] oder eine solche bestand, während der Vorderlappen selbst nicht mikroskopisch verändert war. Immerhin scheint mir meine erste Beobachtung am folgerichtigsten im Sinne der hypopituitären

¹⁾ Fahr, Beiträge zur Pathologie der Hypophyse (Fall 2). [Dtsch. med. Wochenschr. 8, 1918.

²⁾ Martius, Hypophysistumor ohne Akromegalie. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 11, 1912.

Genese der Dystrophia a. g. aufgefaßt werden zu können; während das für meinen zweiten Fall nur wahrscheinlich ist.

Ich will natürlich nicht so weit gehen, wenn trotz Vorderlappentumor die Dystrophie ausgeblieben ist, einfach den funktionellen Hypopituitarismus zu leugnen, allfällig nachweisbare Parenchymreste als eben funktionell noch ausreichend zu erklären. Aus den besagten Gründen wäre das unstatthaft. Wir kommen auch nicht weiter in der schwierigen Frage nach der Übereinstimmung zwischen Funktion und Struktur gerade bei den endokrinen Drüsen damit, daß wir ähnliche Befunde nur nach einer Richtung kausal verbinden oder gar etwas gewaltsam und voreingenommen nur vom Standpunkte einer Theorie aus besehen. Aber jede einzelne exakt durchgeführte morphologische Untersuchung, welche im Einzelfalle auf einen bestimmten Organtheil als einzige anatomische Lokalisation hinweist, hat den Wert, daß sie lediglich theoretischen Betrachtungen Grenzen setzt.

Eine cerebral bedingte Adipositas, cerebral verursachte Genitalstörungen — Stillstand der Spermatogenese, der Ovulation Amenorrhoe usw. — sollen nicht geleugnet werden. Daß aber auch Hirngeschwülste trotz erheblicher intrakranieller Drucksteigerung, trotz hochgradigen Hydrocephalus keineswegs immer solche Folgen haben, darf ich nach eigenen anatomischen Nachprüfungen als feststehend behaupten. Sind aber Störungen vorhanden, so ist neben der Schädigung eines Stoffwechsel- und Eingeweidezentrums (Aschner) stets daran zu denken, daß die Ausbuchtung des Trichters auch die Hypophyse in Mitleidenschaft zieht (E. Müller), daß Störungen in der Sekretbildung wie Sekretabfuhr von seiten des Hirnanhangs deshalb nicht ausgeschlossen sein werden.

Wieweit sich solche überhaupt morphologisch erfassen lassen, ist eine Frage für sich.

Wenn beim Menschen eine durch Hypofunktion des Vorderlappens erklärbare genitale Dystrophie vorkommt, eine Möglichkeit, die auch Pick, so sehr er die mechanische Ätiologie anerkennt, doch stets mit erwägt, so ergibt sich eine gewisse Übereinstimmung mit den Folgen der partiellen wie totalen Vorderlappenabtragung beim Tier.

Genitale Atrophie und Stoffwechselstörung können nach Aschner hypophyseogen sein, sind dann als Folgen des Ausfalls der Vorderlappenfunktion, nicht der Pars intermedia zu betrachten. Ich verweise in diesem Zusammenhang nochmals darauf, daß ich in meinen Fällen nur den eigentlichen Vorderlappen durch die Adenome beeinträchtigt gefunden habe. Da ich die Entstehung der Adipositas in meine Betrachtungen absichtlich nicht mit einbezogen habe, so kann also hinsichtlich der Keimdrüsenveränderungen der Parallelismus bei Mensch und Tier als gesichert gelten. Er besteht aber auch bezüglich der Wachstumstö-

rungen am Skelett, welche junge hypophyseoprive Hunde zeigen, welche als pituitäre Nanosomie (Paltauf, Erdheim) beim Menschen bekannt sind¹⁾.

Dagegen geben Biedl wie Cushing an, daß bei wirklich restloser Entfernung des Vorderlappens einschließlich der Pars intermedia die Versuchstiere in kurzer Zeit sterben, ebenso nach Durchschneidung des Hypophysenstiels. Gerade diese letztere Tatsache weist auf die Bedeutung dieses Teils für Sekretabfuhr und Sekretresorption aus dem epithelialen Abschnitt hin.

Aber außer dem hypophysären Zwergwuchs kennen wir die inzwischen mehrfach bestätigten, in ihrem Wesen zuerst von Simmonds²⁾ erkannten Cachexien hypophysären Ursprungs. Sie führen allerdings sehr langsam zum Tode, was sie aber doch den Cushingschen experimentellen totalen Hypophysenexstirpationen an die Seite stellen läßt. Beim Menschen entsteht eben ganz allmählich, etwa im Anschluß an embolische Abscesse oder an anämische Nekrosen (von mir bei Eklampsie beobachtet) eine völlige fibröse Atrophie des Vorderlappens oder es wird das spezifische Parenchym schließlich durch ein nicht eosinophiles Adenom vollständig verdrängt. Besonders von Interesse ist, daß diese Atrophien des Hirnanhangs, welche sich klinisch nur in einer vorzeitigen Seneszenz, evtl. auch in Splanchnomikrie äußern, doch auch von Genitalstörungen begleitet sind, nicht aber von Adipositas. Auch hier kann die genitale Dystrophia kaum anders als im Sinne eines Hypopituitarismus verstanden werden.

Ungleich schwieriger ist die Entstehung der Fettsucht im Fröhlichschen Krankheitsbilde von einer Hypofunktion des Hirnanhangs abzuleiten und Erdheims Einwendung dagegen zu berücksichtigen, weil die Adipositas beim „reinen Paltauf-Zwerg“ bislang nicht konstatiert wurde“.

Aber trotz Akromegalie infolge Übersekretion des Vorderlappens kann die gleichzeitig genitale Dystrophie eine hypopituitäre Genese haben. Wie sich dieser Widerspruch löst, wurde oben berührt.

Komme ich auf meine eigenen Fälle zurück, so bieten diese keine derartige anatomische Veränderung des Zwischenlappens, daß man

¹⁾ Die Auffassung, daß es sich nicht um einen völligen Funktionsausfall der Adenohypophyse, sondern um einen Hypopituitarismus handelt, wird auch dadurch gestützt, daß in dem von Erdheim beschriebenen Fall von Nanosomia pituitaria „dürftige“ Vorderlappenreste erhalten, nach Biedls Ansicht auch in den Aschnerschen Versuchen Teile des Vorderlappens stehengeblieben sind.

²⁾ Simmonds, Hypophysisschwund mit tödlichem Ausgang. Dtsch. med. Wochenschr. **7**, 1914; derselbe, Über Kachexie hypophysären Ursprungs. Dtsch. med. Wochenschr. **7**, 1916; derselbe, Atrophie des Hypophysisvorderlappens und hypophysäre Kachexie. Dtsch. med. Wochenschr. **31**, 1918.

dessen Funktionsbeeinträchtigung nach Biedls Auffassung für die Hodenatrophie verantwortlich machen dürfte. An indirekte Schädigung der Pars intermedia und erschwerte Sekretabfuhr könnte eher gedacht werden. Wenn die Basophilen und Eosinophilen des Vorderlappens nicht nur verschiedene Sekretionsstadien, sondern zwei zu trennende Zellarten [Erdheim¹⁾] repräsentieren, wäre trotz Vermehrung der einen Zellart mit konsekutiver Überfunktion eine Abnahme in der sekretorischen Leistung der anderen verdrängten Zellenart möglich. Dieser Punkt ist bisher m. E. nicht ins Auge gefaßt worden. Wohl deshalb, weil wir nur über die funktionelle Bedeutung der Eosinophilen uns ein gewisses Urteil zu bilden imstande waren auf Grund der häufigen Kombination von Akromegalie mit Eosinophilenvermehrung (reine Hyperplasie oder Adenom). Wie ich an anderen Orten²⁾ ausführte, hat man wohl zu weitgehend die akromegalische Wachstumstörung mit gewissen Schwangerschaftsveränderungen in Vergleich setzen wollen, obwohl hier im Vorderlappen die Schwangerschaftszellen prävalieren, Elemente, die wie die Eosinophilen schließlich auch von Hauptzellen abzuleiten sind (Kraus rechnet die Schwangerschaftszellen von biologischem Standpunkte aus mit den anderen Chromophilen zu den granulierten Zellen), aber wie ausreichend bekannt, doch eine ganz spezielle Zellform vorstellen. So wird man auch a priori den Basophilen eine besondere chemische Leistung nicht absprechen wollen.

Irgendein gesetzmäßiges Verhalten — Abnahme oder Zunahme dieser Zellen — war ich in meinen eigenen Beobachtungen nachzuweisen nicht in der Lage.

Eine Herabsetzung der Zahl der Basophilen bei Dystrophia a. g. erwähnt Kon, eine eigenartige vacuoläre Umwandlung des Plasmas dieser Zellen Naegeli. Auf der anderen Seite ist in Simmonds' einem Falle (1916) bei hypophyseogener genitaler Atrophie (58jähriger Mann) ein basophiles Adenom vorhanden gewesen, ebenso in Picks eigener Beobachtung von Dystrophia a. g. Im Hinblick auf die zitierte Mitteilung von Martius hat es keinen Wert, sich in Erörterungen darüber einzulassen, wie man mit mehr oder minder guten Gründen den Geschwulstzellen eine vollwertige sekretorische Leistung beimessen oder absprechen darf. Deshalb brauche ich auch auf eine Mitteilung von Bauer und Wassing³⁾ nicht näher einzugehen, in welcher die Genannten ein basophiles Adenom allein im Vorderlappen gelegen beschreiben

1) Erdheim, Über das eosinophile und basophile Hypophysenadenom. Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 4, 1910.

2) Berblinger, Zur Frage der genitalen Hypertrophie usw. Virchows Archiv Band 217. Beiheft 1920.

3) Th. Bauer und Wassing, Zur Frage der Adipositas hypophysarea. Wien. klin. Wochenschr. 30, 1913.

bei einem 16jährigen außerordentlich fetten Menschen ohne genitale Dystrophie. Auf Grund dieses letzten Befundes wird die hypopituitäre Genese der Dystrophia a. g. abgelehnt, werden die Erscheinungen (Myxödem, Adipositas) als Folgen einer Dysfunktion angesprochen. Daß bei der Dystrophia a. g. bisher kein Prävalieren der basophilen Adenome zu verzeichnen war, widerlegt nicht, wie die Verfasser meinen, die hypopituitäre Theorie, um so weniger wenn man, was ich später noch erwähnen werde, die Möglichkeit ins Auge faßt, daß als Produzenten der wachstumsfördernden Hormone für die Keimdrüsen nicht allein die Eosinophilen, vielleicht auch die Basophilen in Frage kommen können. Angebracht ist es, festzustellen, unter welchen Bedingungen beim Präadoleszenten und beim Adulten deutliche Schwankungen in der Basophilenzahl vorkommen, eine Untersuchung, mit der ich mich beschäftigte¹⁾. Weiter wird bei der sicher erkannten wechselseitigen Korrelation zwischen Hypophyse und Keimdrüsen auch das Chromophilenverhältnis bei primärer Hypoplasie der Keimdrüsen zu beobachten sein.

Sind diese völlig ausgeschaltet, so kann es in der Kastratenhypophyse zur Vermehrung der Eosinophilen kommen, während die Zahl der Basophilen abnehmen soll (Rössle). Aber beides ist nicht konstant. — Wie aber, wenn nur eine Hypofunktion der Keimdrüsen vorliegt, der außersekretorische Anteil allein etwa wie durch Röntgenschädigung verändert oder auch der interstitielle Anteil — die Pubertätsdrüse reduziert ist?

Eine diese Frage berührende Beobachtung füge ich hier ein, zumal, soweit ich sehe, in der menschlichen Pathologie eine solche bisher nicht vorliegt.

Vor einigen Jahren seziierte ich (2842) einen 19jährigen, 144,4 cm großen Mann, welcher seit dem 4. Lebensjahr an Herzbeschwerden gelitten hatte, klinisch die Zeichen einer Pulmonalstenose bot, schließlich einer Lungentuberkulose erlag.

Die Autopsie (7 h post mortem vorgenommen) ergab: Abgelaufene Thromboendokarditis pulmonalis mit Stenose, dilatative Hypertrophie des rechten Ventrikels, Lungen-, Darm- und Lymphdrüsentuberkulose. Testis abdominalis reteritus dexter. Der äußere Habitus des Mannes bot entschieden etwas Infantiles. Behaarung der Scham- und Achselgegend und Bartentwicklung waren spärlich. Äußeres Genitale und Prostata zeigten keine auffällige Unterentwicklung, wohl aber die Hoden, von denen der rechte in der Bauchhöhle am inneren Leistenring, der linke in dem kleinen Scrotum lag.

Die Gewichtswerte einiger endokrinen Drüsen sind: Schilddrüse 25 g, Thy-mus nicht mehr vorhanden, rechte Nebenniere 7, linke 5 g. Rechter Bauchhoden 6 g, linker Hoden 4 g. Hypophyse 0,8 g (Hirngewicht 1200 g), Epiphysis cerebri stecknadelkopfgroß, nicht gewogen.

¹⁾ Berblinger, Zur Basophilenzahlvermehrung im menschlichen Hirnanhang. Zentralbl. f. allg. Path. 30. 1920.

Da ich seinerzeit das Längenverhältnis des Rumpfes zu dem der Extremitäten nicht festgestellt habe und auch versäumte, die Extremitätenknochen auf das Verhalten der Epiphysenlinien nachzusehen, so vermag ich nicht anzugeben, ob nach dem gesamten äußeren Habitus eine Eunuchoidie oder ein Infantilismus anzunehmen ist. Bei primärer Keimdrüsenhypoplasie findet man zugleich mit beträchtlicher Adipositas meist ein verstärktes Längenwachstum. Deshalb dürfte man eher dazu kommen, an einen Infantilismus zu denken. Auf der anderen Seite kann es keinem Zweifel unterliegen, daß gewisse infantile Merkmale, wie die mangelhafte Behaarung (Pubes, Axilla, Gesicht) nach unserer allgemeinen Erfahrung Folgen einer Hypofunktion des innersekretorischen Hodenanteils sein können. Wir wissen, daß mit der Pubertät etwas vor dem Eintritt der Spermatogenese die Zwischenzellen des Hodens aus der Präpubertätsform in die sexuelle Form übergehen, und daß in dieser Zeit die extragenitalen Sexuszeichen unter dem Einfluß der Pubertätsdrüse zur vollen Entwicklung gelangen. Auch Mita beurteilt den Entwicklungszustand des Hodens nicht lediglich nach der Ausbildung der Kanälchen, sondern zugleich nach dem Charakter der Zwischenzellen. Selbst wenn diese mit dem Entwicklungsgrad der Hodenkanälchen an Zahl abnehmen, so sind sie doch jedenfalls bis kurz vor Eintritt der Geschlechtsreife plasmaarm (Kasai) und dadurch von der Reifeform verschieden. Suchen wir im vorliegenden Falle nach den Ursachen für die ungenügende somatische Reifung, so werden wir jene in der Entwicklungsstörung der Keimdrüsen erblicken, weniger in dem frühzeitig entstandenen Herzvitium und den dadurch geschaffenen ungünstigen Ernährungsbedingungen der Organe. Hält man an der Auffassung als Infantilismus fest, so würden im behandelten Falle zwei Unterformen evtl. kombiniert vorliegen, nämlich die dystrophische Unterart des generellen Infantilismus (Anton) und partieller Infantilismus, gekennzeichnet durch unterentwickelte Testikel und nur rudimentär ausgebildete extragenitale Geschlechtszeichen. Das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung der Hoden wie des Hirnanhangs eröffnet indessen noch weitere Möglichkeiten.

Die Schilddrüse weist histologisch epithelbekleidete mit gerbsäurefestem Kolloid (Kraus) angefüllte Follikel auf, bietet ebenso wenig pathologisch-anatomisch Veränderungen wie die Nebennieren, deren Rinden und Marksubstanz die gewöhnliche Ausbildung zeigen bei vorhandenen chromaffinen Zellen.

Die Prostata läßt auch histologisch keine Atrophie erkennen. Anders die Hoden.

Weder in dem retinierten noch in dem skrotalen Testis stoßen die Hodenkanälchen unmittelbar aneinander, sie sind vielmehr stets durch ein an Menge wie Zellengehalt wechselndes Bindegewebe voneinander getrennt.

Die Samenkanälchen des linken Hodens haben meistens kein Lumen, völlig undifferenzierte Epithelien vom Typus der Sertolischen Stützzellen bilden das Zentrum der Kanälchenquer- und -längsschnitte, während die Wandung durch die hyaline, verbreiterte Membrana propria gebildet wird. Elastische Fasern lassen

sich hier nicht färberisch darstellen. Nach außen werden die Kanälchen begrenzt durch zirkulär angeordnete, eine mehrfache Lage bildende, ausgesprochen spindelförmige Zellen. Hier sind ziemlich reichlich feine elastische Fasern vorhanden. Die spindelförmigen Zellen enthalten neben dem Kern feine Sudanfärbbare Fettropfen. Die Epithelien im Hodenkanälchen mit ihren ziemlich chromatinreichen ovoiden Kernen und ihrem spärlichen, unscharf abgegrenzten Plasma sind fettfrei.

Das Hodenbindegewebe zwischen den Kanälchen ist dort etwas kernreicher, wo die Kanälchen näher beieinander liegen. Vorherrschend sind typische hellkernige Bindegewebszellen. Ganz vereinzelt liegen einige mehr epithelähnliche Zellen einen kleineren Zellenkomplex bildend zusammen und sind auch durch Fettgehalt ihres Plasmas ausgezeichnet. Typische Zwischenzellen, herdförmige Zwischenzellenhyperplasien fehlen vollständig.

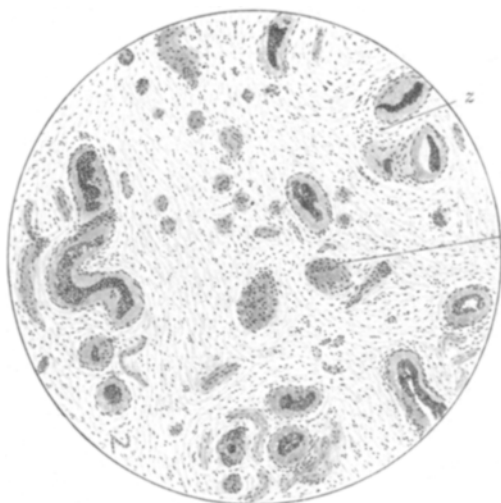
Im ganzen ist das interstitielle Bindegewebe locker gefügt und ödematös durchtränkt (Stauungsorgane).

Der retinierte rechte Testis bietet im großen und ganzen dasselbe histologische Bild. In toto ist die Zahl der Kanälchen hier noch geringer, das Zwischengewebe

noch breiter. Das spermatogene Epithel ist auch hier völlig undifferenziert, von vielen Kanälchen ist nur noch die hyaline, von wenigen Kernen durchsetzte Wand erhalten (Abbildung). Zwischen einzelnen näher aneinander liegenden Kanälchen sind einige der Form nach typische, aber sehr kleine Interstitialzellen zu erkennen. Sie wie einige Bindegewebszellen enthalten kleine Fettropfen, jedoch kein Pigment.

Spermatogenese ist in beiden Hoden nirgends vorhanden.

Die Veränderung, welche der Bauchhode aufweist, kann mit Simmonds als derbe Fibrosis testis bezeichnet werden.



Bauchhode (2842). 19 ♂. Derbe Fibrosis. Atrophische Samenkanälchen ohne Epitheldifferenzierung und Spermatogenese. Breites bindegewebiges Interstitium mit spärlichen, kleinen Zwischenzellen.

net werden. Beide Hoden bieten aber ein Verhalten ihrer Samenkanälchen, wie es Kyrle¹⁾ am experimentell verlagerten Hundetestikel beobachtet hat, und zwar gerade dann, wenn die Verlagerung sehr lange Zeit bestanden hatte. Ein Unterschied besteht nach der Richtung; daß die durch das Experiment erzeugte Ektopie und die den verlagerten Testis treffenden akzidentellen Traumen (Simmonds, Kyrle) nur in Keimdrüsen geschlechtsreifer Tiere zur

¹⁾ Kyrle, Beitrag zur Frage d. Kryptorchie. Verhdlg. d. D. Path. Gesellsch. Straßburg 1912.

ausgesprochenen hyalinen Verdickung der Kanälchenwand führen. Da es sich in meinem Fall selbstverständlich um eine kongenitale Ektopie handelt, so liegen also doch gewisse Abweichungen des Atrophierungsprozesses vor. Man begreift jedoch diese in Hinblick auf die auch am normotopen Hoden vorhandene schwere Atrophie. Bei der völlig diffusen Ausbreitung derselben kommen Ausklänge einer embolisch (offenes Foramen ovale) entstandenen Orchitis wie primärer Entzündungen anderer Ätiologie kaum in Frage. Vielmehr ist auch hier eine Unterentwicklung des Hodens anzunehmen, welche sich von vornherein dadurch auszeichnet, daß die Hodenkanälchen einmal keinerlei Differenzierung ihres Epithels zeigen, andererseits durch massiges Zwischengewebe voneinander getrennt sind bei embryonalem Typus der Zwischenzellen. Auf die Divergenz der Anschauungen von Mita¹⁾ (Schultze) einerseits, Kyrle²⁾ andererseits über die Menge des im gesunden und normal entwickelten Hoden vorkommenden Zwischengewebes brauche ich mich hier nicht einzulassen; daß die von mir beobachteten Bindegewebslager eine krankhafte Veränderung bedeuten, ist sicher. Ebenso, daß es sich hier nicht einfach um ein Ödem des Hodens handelt.

Inwieweit der Pulmonalklappenfehler den Atrophierungsvorgang begünstigt hat, läßt sich kaum abschätzen. Die hochgradige Atrophie beider Keimdrüsen³⁾ bei gleichzeitigem Kryptorchismus rechts legt den Gedanken an eine Unterentwicklung ganz besonders nahe. Eine weitere Frage bleibt aber, ob diese eine primäre oder von dem Zustand anderer endokriner Drüsen abhängige ist.

Es unterscheidet sich die Hodenatrophie von derjenigen ektopter Testikel wie primär unterentwickelter Keimdrüsen durch das Fehlen der Zwischenzellenhyperplasien. In einem primär hypoplastischen Hoden (3712) bei normalem anderseitigen konnte ich mit Kyrles Befunden übereinstimmend um die atrophierenden Kanälchen eine Wucherung der Zwischenzellen feststellen und ferner auch eine solche der Epithelien des Rete testis. Vor erfolgter Geschlechtsreife soll allerdings nach Mita, selbst wenn eine schwere Schädigung des Hodens vorliegt, eine nennenswerte Vermehrung der Zwischenzellen nicht stattfinden. Letztere sind aber in meinem Falle überhaupt außerordentlich spärlich und zeigen nicht die typische Reifungsform.

Die mikroskopische Untersuchung des Hirnanhangs ergibt am Hinterlappen wie an der Pars intermedia keine Veränderungen. Diese beschränken sich auf die zelluläre Zusammensetzung der Adenohypophyse. Schon bei schwacher

¹⁾ Mita, Veränderungen der menschlichen Keimdrüse usw. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 58, 1914.

²⁾ Kyrle, Hodenunterentwicklung im Kindesalter. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 60, 1915.

³⁾ Das Gewicht beider Hoden beträgt 10 g statt 30 g, wie ich es durchschnittlich für das Alter von 16—60 Jahren gefunden habe; cf. Virchows Archiv 227, 1920.

Vergrößerung fällt hier die große Zahl von Zellen auf, die nicht die typischen Kennzeichen chromophiler Elemente darbieten. Sie übertreffen an Menge die Eosinophilen und besonders die Basophilen; finden sich in allen Abschnitten des Vorderlappens. Das Protoplasma dieser Zellen zeigt eine auffallende Neigung, unter der Einwirkung der Fixierungsmittel (Formalin, Müller-Formol) zu schrumpfen. Die Größe der Zellen ist deshalb schwer präzise zu bestimmen. Durch ihre unscharfe Begrenzung unterscheiden sich die Zellen von den Krausschen Übergangszellen, mit diesen haben sie das ablehnende Verhalten gegen die Färbung gemeinsam. Die Menge des Plasmas wechselt beträchtlich. Mit Eosin färbt es sich schwach rötlich. Acidophile Granula sind nie vorhanden, vereinzelt spärliche schwach basophile Körner in der Zellperipherie. Mit Kresofuchsin lassen sich keine typischen Granulationen darstellen; ebenso fallen Färbungen nach Kraus', Heidenhains und M. B. Schmidts Methoden völlig negativ aus. Die Kerne sind stets größer als die der Eosinophilen, etwa ebenso groß wie der Basophilen, chromatinärmer, meist 2 Nucleoli erkennbar.

Die beschriebenen Zellen (Abb. 1, Tafel III) bilden häufig allein einen Alveolus, besonders vorn seitlich im Vorderlappen, der mit Kolloid gefüllt ist. Von hypertrophischen Hauptzellen unterscheiden sich die in Rede stehenden Elemente doch durch das relativ geringe Plasmavolumen, von Schwangerschaftszellen außerdem durch den negativen Ausfall der Färbungen nach Schmidt und Heidenhain. Sie sind mit verschwindender Ausnahme fast völlig granulafrei und die ungranulierten übertreffen deutlich an Zahl die granulierten. Mitosen konnte ich nicht finden.

Die ungranulierten Zellen liegen häufig so dicht beieinander, daß der alveoläre Aufbau des Vorderlappens dadurch undeutlich wird. Trotzdem kann man nur von einem Überwiegen der granulafreien Elemente sprechen und nicht von einer Adenombildung, ja nicht einmal von einer absoluten Vermehrung. Diese ist eben nur eine relative im Vergleich zur Zahl der typischen Chromophilen. Dementsprechend ist auch das Gewicht der Hypophyse kaum nennenswert erhöht, zumal ja die Capillaren recht stark mit Blut gefüllt sind, was bei der Beurteilung des Gewichts mit zu berücksichtigen ist.

Das histologische Bild des Vorderlappens ist ein anderes als bei der Hyperplasie und Hypertrophie der Hauptzellen, welche man beim Menschen bei Thyreoaplasie und bei hypothyreotischen Zuständen beobachtet, worauf ich in einer weiteren Abhandlung zurückkommen werde¹⁾. Übrigens ist hierbei die Vergrößerung des Hirnanhangs (Vorderlappen) oft schon mit bloßem Auge deutlich zu erkennen.

Die geschilderte besondere celluläre Zusammensetzung des Vorderlappens fasse ich vielmehr als Ausdruck einer mangelhaften Reifung dieses Organs auf. Darin sind sich die verschiedenen Untersucher einig, daß die Chromophilen aus den Hauptzellen hervorgehen. Bis zum 5. Foetalmonat setzt sich die Adenohypophyse überhaupt nur aus kleinen blassen Hauptzellen zusammen [Staemmler²⁾]. Jedoch schon frühzeitig treten bei nachweisbaren Zwischenformen Eosinophile auf und sind zur Zeit der Geburt in beträchtlichen Mengen vorhanden. Durch eigene Nach-

¹⁾ Berblinger, Die Hypophyse bei Hypothyreose nebst Bemerkungen über die Schwangerschaftshypophyse. Grenzgebiete der Medizin u. Chirurgie, 1920.

²⁾ Staemmler, Über Struma congenita usw. Virchows Archiv 219, 1915.

prüfung — 36 bis 38 cm lange weibliche Zwillinge (1137), Neonata mit Hydrops universalis (2912), 33,5 cm männliches Kind mit Osteogenesis imperfecta (2894), Säuglingen bis zum 1. Lebensjahre (1131, 2196) — konnte ich mich überzeugen, daß die Basophilen bis zur Geburt fehlen und auch im ersten Lebensjahr quantitativ entschieden an letzter Stelle stehen. Es erfolgt eine ausgesprochene Zunahme des Chromophilen zur Zeit der Pubertät, mit dem 40. Lebensjahre ist der Höhepunkt erreicht. Im Alter von 13—83 Jahren übertrifft jedenfalls die Zahl der Eosinophilen, oft auch die der Basophilen diejenige der Hauptzellen (Erdheim - Stumme) bei Männern wie Nulliparis. Es ist übrigens die Verteilung dieser Zellformen im Vorderlappen doch keine so völlig regellose, wie Benda und Biedl meinen.

Nach diesen kurzen Darlegungen über die quantitativen wie qualitativen Zellverhältnisse, entspricht das Zellenbild in meinem Falle sicher nicht dem im 19. Lebensjahre, also nach eingetretener Geschlechtsreife üblichen. Nur darüber könnte man noch im Zweifel sein, welcher Form man die zahlenmäßig vorherrschenden Elemente zurechnen soll. Sind es echte Hauptzellen oder Übergangsformen. Je mehr Hypophysen man gründlich mikroskopisch durchuntersucht hat, desto eher wird man Erdheim beipflichten, daß häufig einzelne Zellen angetroffen werden, die sich schwer in eine der bekannten Kategorien einreihen lassen. Es gibt eben Zwischen- und Übergangsformen, welche sich nicht ausdifferenzieren. Kraus¹⁾ hat das Vorkommen der zwischen Hauptzellen und typischen Basophilen physiologischerweise auftretenden Übergangsformen bei verschiedenen Krankheiten verfolgt, ohne zu einem eindeutigen Ergebnis gekommen zu sein. Daß sich in meiner Beobachtung die Zellen von den scharfbegrenzten Krausschen Übergangszellen unterscheiden, wurde schon hervorgehoben. Was den Befund charakterisiert, ist das entschiedene Prävalieren der Chromophoben, der granulafreien Zellen. Wir haben es also mit einem Mangel derjenigen Zellen zu tun, welche auf Grund ihrer reichlichen Plasma-granulationen als in der Phase sekretorischer Tätigkeit befindlich gelten, wobei die von den Basophilen und Eosinophilen gebildeten Sekrete als verschiedene angesehen werden (Scaffidi).

Diesen auf eine verminderte chemische Aktivität, auf eine Hypofunktion hinweisenden Zustand der Hypophyse finden wir bei einem für sein Alter recht kleinen Manne mit atrophischen Keimdrüsen, während die übrigen endokrinen Drüsen anatomisch unverändert sind. Der Atrophierungsprozeß in den Hoden gleicht aber sowohl im Verhalten des spermatogenen Epithels wie der verschwindenden Zahl von Zwischenzellen, des innersekretorischen Anteils demjenigen

¹⁾ Kraus, Zur Kenntnis d. Übergangszellen d. menschlichen Hirnanhangs. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 62, 1916.

Bilde der Keimdrüsen, wie wir es bei der *Dystrophia* a.-g. sehen. Würde man eine derartige Beschaffenheit der Keimdrüsen auch fast einem Kastrationszustand gleich erachten, so kann die erwähnte Struktur des Hypophysenvorderlappens doch nicht als Kastrationsfolge angesprochen werden. Wenn die Keimdrüsenentfernung überhaupt beim Menschen zu histologischen Veränderungen am Vorderlappen führt, so finden wir „Reichtum“ an eosinophilen Zellen, „Armut oder Mangel“ an basophilen [Rössle, Kon¹]. Nun handelt es sich aber auch bei hochgradiger Atrophie der Testikel nicht um einen völligen Ausfall von deren Funktion, sondern nur um eine allerdings sehr erhebliche Einschränkung derselben. Nach dem anatomischen Befund müßte aber gerade die endokrine Komponente daran beteiligt sein. In Anlehnung an meine oben gemachten Ausführungen fasse ich die veränderte Hypophysenstruktur gar nicht als von der Hodenatrophie abhängig auf. Der geringe Reifungsgrad der Vorderlappenepithelien kann ebensosehr etwas Primäres und Selbständiges darstellen wie die Kryptorchie und die Hodenunterentwicklung. Ich erinnere hier nochmals daran, daß Erdheim bei *Nanosomia pituitaria* eine gleiche Atrophie der Hoden (ebenfalls r. Kryptorchie) konstatiert hat. Das bringt mich doch zu der Erwägung, daß in meinem Falle, so ungenügend er bezüglich der Skelettwachstumsstörung untersucht ist, eine primäre Insuffizienz der Hypophyse vorliegen könnte, er also als leichteste Form pituitären Zwergwuchses mit genitaler Dystrophie zu betrachten wäre. Das Gemeinsame mit der genitalen Dystrophie bei meinen Beobachtungen von Vorderlappengeschwulst liegt in dem Mangel an Zwischenzellen, während diese bei Hodenatrophien anderer Genese wie auch im primär hypoplastischen Hoden eine Vermehrung aufweisen.

Ehe ich meine Vorstellungen über die Beziehungen zwischen Vorderlappenfunktion und Zustand der Keimdrüsen entwickle, verweise ich noch auf den Einfluß der Generationsdrüsen auf die celluläre Zusammensetzung des Vorderlappens der Hypophyse, welcher mir aus einer weiteren Beobachtung hervorzugehen scheint. Die Involutionshypophyse der Frau jenseits des Klimakteriums hat mit der Kastrationshypophyse wenigstens das Prävalieren der Eosinophilen gemeinsam [Kolde²], mit Recht aber erklärt es Rössle als unzulässig, den Kastrationszustand mit dem in der Menopause in eine allzu nahe Parallele zu bringen. Ein völliges Aufhören der Ovarialfunktion liegt hier nicht vor, und Rössle zitiert eine Beobachtung Saengers, wo der teilweise Ausfall der Keimdrüsen zu einer sehr erheblichen Vermehrung der

¹) Rössle, Verhalten d. menschl. Hypophyse nach der Kastration. *Virchows Archiv* 216, 1914.

²) Kolde, Hypophyse bei Schwangerschaft und nach Kastration (Fall 6, S. 521). *Arch. f. Gynäkol.* 98, 1912.

Hauptzellen in der Hypophyse führte. Einen ähnlichen Befund hat auch Schmincke mitgeteilt.

Welches Verhalten zeigt nun der Hirnanhang bei künstlich antezipierter Klimax, bei der durch die Röntgenbestrahlung herbeigeführten elektiven Schädigung des samenbildenden Epithels, des Follikelapparates der Ovarien?

Ich verfüge vorläufig nur über eine Beobachtung beim Weibe, weshalb ich den mikroskopischen Befund nur in Kürze wiedergebe.

Uterusexstirpation wegen Portiokrebs (1916) im Alter von 43 Jahren bei einer Strafgefangenen. Letzter Partus 1896. Seit Juli 1917 intensive Radium- und Röntgenbestrahlung; seit dieser Zeit nicht mehr menstruiert. Krebsrezidiv in der Vagina. 18. I. 18 Exitus¹⁾.

Bei der Sektion (19. I. 1918 Marburg 3396) fand ich einen jauchig-zerfallenen Krebs der Vagina, einen retrorectalen Absceß, eine von hier ausgehende diffuse, eitrige Peritonitis.

Gewichte: Körperlänge 165 cm, Körpergewicht 45 kg, Thyreoidea 30 g, Thymusrest 6 g, Milz 173 g, Pankreas 64 g schwer. Rechte Nebenniere 10 g, linke 7 g, Hypophyse 0,745 g, Epiphysis cerebri 0,08 g, linkes Ovarium 2,9 g, rechtes 6,42 g.

Mikroskopisch erweisen sich Schilddrüse wie Nebennieren als unverändert.

Im linken Ovarium finden sich Metastasen eines Plattenepithelkrebses, daneben zwischen den Gefäßen des Stroma ovarii spindelige Bindegewebszellen. Die Rinde ist vollständig atrophisch, ohne jede Follikel. Ganz vereinzelt sind Komplexe fetthaltiger Zellen anzutreffen, die an Thecaluteinzellen erinnern.

Das rechte Ovarium ist krebsfrei, auch hier ist die Rinde atrophiert. Einige hochgradig degenerierte Follikel sind hier vorhanden, jedoch keine Ovula. Schlanke spindelförmige Bindegewebszellen, welche Fetttropfen enthalten, sind über das ganze Ovarium verteilt, auch hier Thecaluteinzellen ähnliche Elemente ebenfalls ganz spärlich.

Die Veränderung beider Ovarien besteht also von der Krebsmetastase abgesehen in einer fast totalen Degeneration der Follikel mit völligem Verlust der Eireifung, im Fehlen von Corpora lutea und in einer diffusen Bindegewebszunahme.

Mit dieser hochgradigen Atrophie der Generationsdrüsen, die in der Cessatio mensium ihren klinischen Ausdruck findet, geht einher eine Veränderung des Zellbildes im Vorderlappen des Hirnanhanges.

An diesem, nicht vergrößerten Organ zeigt der Hinterlappen die gewöhnliche Struktur. Die Pars intermedia ist schmal, umschließt epithelbekleidete, kleine Cysten.

In den seitlichen Partien des Vorderlappens liegen viele typische Eosinophile, vorn seitlich auch Basophile. Viele derselben weisen besonders große Vakuolen in ihrem Plasma auf, während der Kern pyknotisch geworden oder überhaupt nicht mehr sichtbar ist. Große auf Fettextraktion zu beziehende Vakuolen enthalten auch manche Eosinophilen. Diese haben mitunter 2 Kerne, vereinzelt stößt man auch auf Karyokinesen in den Kernen. Außerdem trifft man aber auch sehr viele Hauptzellen, die durch die Menge ihres Plasmas ausgezeichnet, deren Kerne ganz unregelmäßig gelagert sind.

¹⁾ Nach der mir von Herrn Prof. Zangemeister zur Verfügung gestellten Krankengeschichte.

Quantitativ übertreffen diese Elemente nicht die Chromophilen, mindestens nicht die Eosinophilen. Ihrer Lagerung nach, hinsichtlich des Verhaltens ihres Plasmas wie ihrer Kerne erinnern sie an wenig involvierte Schwangerschaftszellen. Sie zeigen aber keine Plasmagranulationen (Methode Heidenhain, M. B. Schmidt), müssen also doch als vergrößerte Hauptzellen angesprochen werden. Übrigens würden sich auch Schwangerschaftszellen, deren Plasma 9 Monate post partum schon recht reduziert ist (Erdheim - Stumme, S. 100), die man aber bis 5 Jahre nach dem letzten Partus gelegentlich noch antrifft, doch nicht bis 21 Jahre nach der letzten Geburt in dieser Form erhalten. Dagegen kann man sich wohl vorstellen, daß bei einmal stattgehabter Graviditäts-hypertrophie des Hirnanhangs die involvierten Zellen auf irgendeinen Reiz hin wieder hypertrophieren.

Darauf will ich an dieser Stelle nicht näher eingehen, über die auslösenden Ursachen für die Schwangerschaftsveränderung des Hirnanhangs habe ich a. a. O. mich an Hand von Tierversuchen geäußert¹⁾ ²⁾). Auch die Bedeutung der sog. interstitiellen Eierstocksdrüse des Weibes soll hier nicht erörtert werden. So viel ergibt sich aus dem mitgeteilten Befund, daß bei sehr beträchtlicher Atrophie der Ovarien — erheblicher Herabsetzung der Ovarialfunktion am Hirnanhang einerseits Veränderungen auftreten, ähnlich der Kastrationshypophyse — vacuoläre Entartung der Basophilen — andererseits aber eine Hypertrophie der Hauptzellen zustande kommt. Das Bild ist jedenfalls von dem der Involutionshypophyse verschieden.

Wir stoßen also auf äußerst verwickelte Verhältnisse und Beziehungen zwischen Keimdrüsenausfall zur Zeit der Geschlechtsreife, herabgesetzter Keimdrüsenfunktion in dieser Phase, physiologischer Involution der Ovarien und Tätigkeit der Eierstöcke während der Schwangerschaft einerseits, der cellulären Zusammensetzung des Hypophysenvorderlappens andererseits. Jedenfalls kann aber so viel gefolgert werden, daß sich bei verminderter Ovarialfunktion ein andres Bild in der Hypophyse zeigt, als es derjenige Fall darbietet, den man, wie ich ausführte, vielleicht als hypophysäre Dystrophie auffassen kann, bedingt durch eine insuffiziente Reifung der Vorderlappenepithelien.

Ein sicheres Urteil gebe ich nicht ab, weil sich die Reaktionen von seiten der Hypophyse auf Änderungen in der Keimdrüsenfunktion hin beim Weibe anders verhalten können als beim Manne. Es sind also noch Beobachtungen nötig, welche den Einfluß der primären Unterentwicklung der Testes auf den Hirnanhang klar ergeben, wo keine Zweifel be-

¹⁾ Berblinger: Über experimentell hervorgerufene Hypophysisveränderungen. Vdln. d. D. P. Ges. München 1914.

²⁾ Berblinger: I. c. Grenzgebiete.

stehen, daß die Hodenatrophie das Primäre ist, eine multiple Blutdrüseninsuffizienz ausgeschlossen werden kann.

Beim Tier ist der Einfluß des interstitiellen Keimdrüsenanteils von Schleidt eingehend untersucht worden. Es gelang der Nachweis, daß die Struktur des Hypophysenvorderlappens bei maskulierten und feminierten Tieren nicht von derjenigen bei Normaltieren abweicht, daß sie aber von der Menge des im Implantat sich erhaltenden interstitiellen Gewebes abhängig ist. Es nähert sich das histologische Bild des Vorderlappens um so mehr dem der Kastrationshypophyse, je stärker die innersekretorische Gewebskomponente in dem verpflanzten Eierstock oder Hoden resorbiert wird und schwindet.

Diese Ergebnisse ohne weiteres auf die menschliche Pathologie zu übertragen ist deshalb nicht möglich, weil die Hypophysenveränderungen nach Kastration sich bei den gebräuchlichen Versuchstieren nicht immer in einer veränderten zelligen Zusammensetzung offenbaren, nicht bei allen Tierarten eine Eosinophilenvermehrung eintritt.

Aber es ist doch erlaubt, in den Schleidtschen¹⁾ Befunden eine weitere Stütze zu sehen für meine oben geäußerte Auffassung (Beobachtung 2842), daß mangelhafte Reifung der Vorderlappenepithelien und unterentwickelte Hoden einander koordinierte Prozesse bedeuten, während die geringe Ausbildung und Differenzierung der Interstitialzellen wiederum auf die herabgesetzte Hypophysenfunktion zu beziehen wäre.

Bei hochgradiger Atrophie der Keimdrüsen können die Zwischenzellen zugrunde gehen. Es kommt unter solchen Umständen auch zu Kastrationsmerkmalen, aber bei einem derart weitgehenden Ausfall an normaler Organfunktion wird die Hypophyse um so mehr sich in ihrer Zellzusammensetzung wie nach Kastration verhalten.

Die vielfachen wechselseitigen Beziehungen zwischen Hirnanhang und Keimdrüsen kommen auch darin zum Ausdruck, daß die Zwischenzellen in der Pubertät temporär an Menge zunehmen, zur gleichen Zeit auch in der Adenohypophyse die Zahl der Chromophilen in die Höhe geht.

Aus meinen eigenen Beobachtungen komme ich zu dem Resultat: Es gibt beim Menschen eine Hodenatrophie, welche als Folge einer Unterfunktion des Vorderlappens zu betrachten ist. Welchen Umfang der Rest normalen Vorderlappenparenchyms haben muß, um die volle normale Hypophysentätigkeit zu gewährleisten, läßt sich vom morphologischen Standpunkte allein nicht abschätzen. Die Kompression des Parenchymrestes durch eine in der Adenohypophyse gelegene Neubildung beeinflusst Sekretbildung wie Sekretabfuhr. Gegenüber der

¹⁾ Schleidt, Über die Hypophyse bei feminierten Männchen und maskulierten Weibchen. Zentralbl. f. Physiologie 27, Nr. 22.

Meinung, daß der Wegfall der Pars intermedia zu den vegetativ-trophischen Störungen führt, kann auf die isolierten Schädigungen des Vorderlappens hingewiesen werden, welche gleichfalls genitale Dystrophie zur Folge haben.

Der hypophyseogenen genitalen Dystrophie ist eine Degeneration des samenbildenden Epithels, Hyalinisierung mit Verdickung der Kanälchenwand mit der Fibrosis testis anderer Genese gemeinsam, eigentümlich aber die geringe Zahl der Zwischenzellen und die fehlende Zwischenzellenwucherung selbst in Frühstadien. Der Regenerationsansatz im Hoden beschränkt sich auf die Wucherung der Epithelien des Rete testis.

Wo Entlastungstrepanation allein zu einem Rückgang der Genitalstörungen führt, ist auch anatomisch eine Regeneration zu erwarten, in dem unter dem Einfluß chemischer im Vorderlappen gebildeter Stoffe die Zwischenzellen wuchern. Unter solchen Bedingungen werden entweder diese wirksamen Stoffe wieder in ausreichender Weise produziert oder fertiggebildete Sekrete durch verbesserte Sekretresorption und Sekretabfuhr dem Erfolgsorgan zugeführt.

Da es auch beim Menschen eine hypo- und -apituitäre genitale Dystrophie gibt, ist bei Hypophysentumoren, vor allem bei rein intrasellar gelegenen ein therapeutischer Versuch mit Extrakten aus dem Epithelialteil des Hirnanhanges zu machen, sofern nicht eine Hypophysenaffektion mit Akromegalie vorliegt, soweit nur die trophischen Störungen beseitigt werden sollen.

Die Genitalatrophie bei Hypophysentumoren mit Akromegalie kann ihre Ursache haben einmal in der Verlegung der Sekretbahnen im Hinterlappen und Stiel besonders bei extrasellarer Ausdehnung der Geschwulst, kann aber auch Folge einer partiellen Hypofunktion sein. Es ist nicht bewiesen, daß die das Wachstum der Knochen und Weichteile (Akromegalie) bedingenden Hormone, deren Bildungsstätte wir mit mehr oder weniger Berechtigung in die eosinophilen Zellen verlegen, auch in gleicher Weise die Keimdrüsen beeinflussen. Manches deutet eher darauf hin, daß zwischen den Basophilen und den Keimdrüsen besondere chemische Beziehungen bestehen.

In Verfolg der wohlbegründeten Anschauung, daß die Zwischenzellen nicht allein als innersekretorische Drüse für die volle Ausprägung der extragenitalen Sexuszeichen von Bedeutung sind, sondern auch trophische Hilfsorgane (Plato-Kyrle) für das spermatogene Epithel darstellen, kann man zu einer Korrelation zwischen Hirnanhang und Keimdrüse — zwischen Beeinflussungsorgan und Erfolgsorgan gelangen. Diese Beziehung läßt sich vereinfacht in einem Schema ausdrücken, welches jedoch nur die Richtung geben soll, in welcher die Einzelfälle durchzuprüfen wären. Vielfach nur nach theoretischen Deduktionen

aufgestellt, kann es selbstverständlich keine wirkliche Lösung des komplizierten Problems bedeuten. Bei dem antagonistischen Verhalten von Hirnanhang und Zirbeldrüse ist in dem Schema auch die Epiphyse in ihrem Einfluß auf die Keimdrüsen berücksichtigt worden. Da meine in diesem Archiv mitgeteilte Untersuchung nur einen solchen auf die Hoden ergab, so kann in dem Schema der Antagonismus der genannten endokrinen Drüsen nicht restlos zur Geltung kommen. Das unterschiedliche Verhalten der beiden Geschlechter in dieser Hinsicht, die hierin für ein durchdringendes Verständnis gelegenen Schwierigkeiten werden möglicherweise zu überwinden sein, wenn auch die Korrelation zwischen Schilddrüse und Hirnanhang, Nebennieren und Hirnanhang von gleichen Gesichtspunkten aus morphologisch weiter erforscht ist.

Die Reizstoffe, welche von der Hypophyse und Epiphyse gebildet werden, können nach ihrer Wirkung auf die Keimdrüsen bzw. die interstitiellen Elemente in fördernde und hemmende unterschieden werden; sie sind unter physiologischen Bedingungen für den gesamten Organismus wachstumsfördernd und wachstumhemmend.

Bei einer solchen Auffassung über die Hormonwirkung gestaltet sich das Schema wie folgt: (s. Abb. S. 186.)

Erklärung zu den Abbildungen auf Tafel III.

- Abb. 1. Text S. 178 (2842). Hypophyse eines 19jährigen Mannes. (Kryptorchie, Unterentwicklung beider Testes, Atrophie ohne Zwischenzellenvermehrung.) Mangelhafte Reifung der Vorderlappenepithelien. Prävalieren granulafreier Hauptzellen (*h*) und Übergangsformen über die Chromophilen. Wenig Basophile, Eosinophile gleichfalls spärlich. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Seibert: Okular I. Homog. Immersion $\frac{1}{12}$.
- Abb. 2. Text S. 181 (3396). Hypophyse einer 45jährigen Frau. Hochgradige Atrophie beider Ovarien infolge intensiver Ra und Röntgenbestrahlung (fast totale Keimdrüsenausschaltung). Eosinophile reichlich, Basophile mit vacuolärer Degeneration und Granulaelimination. Hauptzellen hypertrophisch. Färbung: Hämatoxylin-Eosin. Seibert: Okular I. Homog. Immersion $\frac{1}{12}$.

Nachtrag bei der Korrektur.

Eine Mitteilung von Simmonds (Zwergwuchs bei Atrophie des Hypophysenvorderlappens, D. Med. Wöch. Nr. 18, 1919), eine Arbeit von Kraus (Nanosomie, Zieglers Beiträge 1919) konnten im Text nicht mehr berücksichtigt werden. Die erstere zeigt einwandfrei die Beziehungen zwischen Vorderlappenhypofunktion und genitaler Hypoplasie, letztere den Zusammenhang von Eosinophilenmangel und Wachstumsstörung am Skelett.

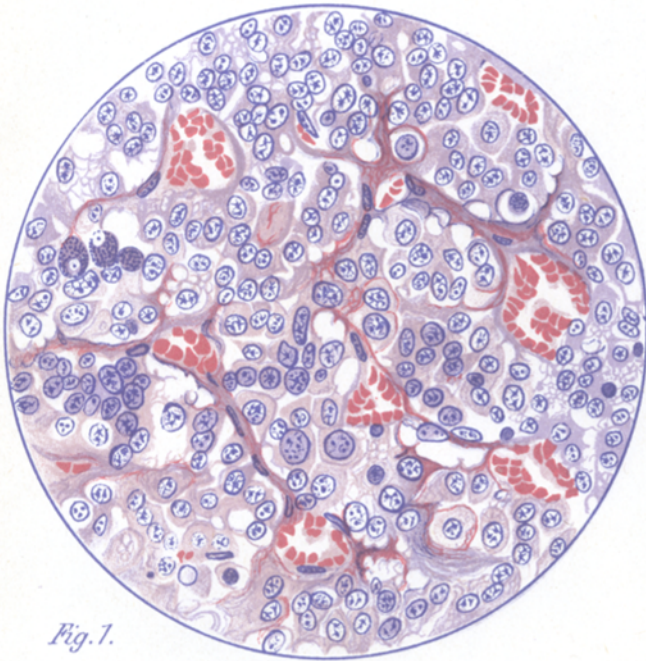


Fig. 1.

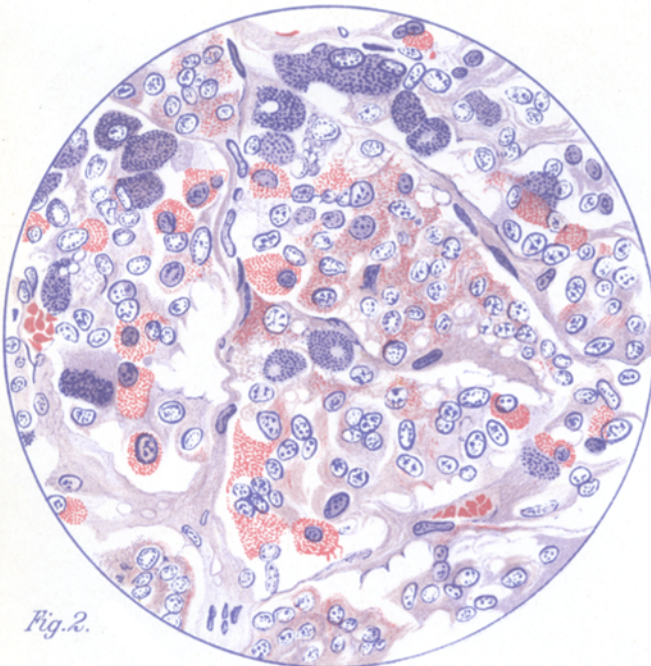
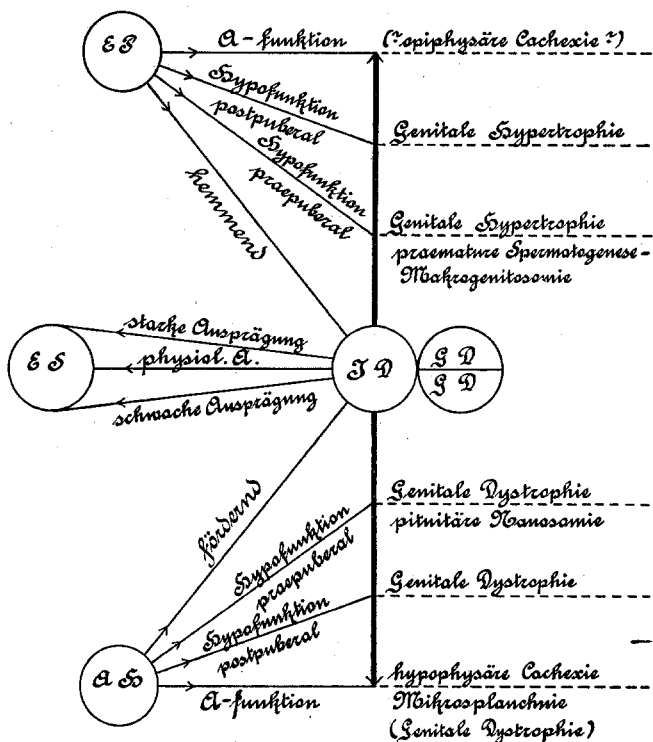


Fig. 2.



Erläuterung zu der schematischen Darstellung:

EP = Epiphysis cerebri — Pinealzellen

AH = Adenohypophyse — Epithelialteil

JD = Interstitieller Teil der Keimdrüsen

GD = Generativer Teil der Keimdrüsen

ES = Extragenitale und subsidiär genitale Sexuszeichen.

Die pathologische Funktion — die abgeänderte Hormonwirkung — ist in dem Schema der Übersichtlichkeit halber auf die dicke Senkrechte, welche sich an **JD** beiderseits anschließt, projiziert und nicht auf **JD** selbst. Die im Schema nach links als Tangenten an **ES** verlaufenden Linien sollen die Ausbildungsgrade der sekundären Sexuszeichen, soweit sie vom interstitiellen Keimdrüsenteil abhängen, zum Ausdruck bringen.