

Zwei Fälle von Simmondsscher Krankheit (hypophysäre Kachexie) mit besonderer Berücksichtigung der Veränderungen im Zentralnervensystem.

Von

A. Jakob,

Vorstand des anatomischen Laboratoriums Hamburg-Friedrichsberg.

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. Juli 1923.)

Die Physiologie und Pathologie der *Hypophyse* kann heute noch nach keiner Richtung hin als abgeschlossen angesehen werden. Überliest man die stark angewachsene Weltliteratur über dieses Thema, die mit Betonung der persönlichen Erfahrungen in den 1922 gehaltenen Referaten von *Biedl* und *Froment* eine vorzügliche kritische Würdigung erfahren hat, so schätzt man wohl die großen Fortschritte, die die physiologischen, klinischen und anatomischen Forschungen vornehmlich des letzten Jahrzehntes hier gebracht haben, man erkennt aber auch die vielen Unklarheiten und Lücken, die auf diesem Gebiete noch verborgen liegen. *Die Hypophyse bildet ja mit den anderen endokrinen Drüsen anatomisch und funktionell einen geschlossenen Ring, dessen Hormonträger sich nicht nur funktionell, sondern auch grob anatomisch wechselseitig beeinflussen.* Ich erinnere hier nur an die Graviditätsveränderungen der Hypophyse, die namentlich von *Blair-Bell* und *Berblinger* in ihren Entstehungsbedingungen untersucht worden sind, ferner an jene bei Kastrationen, Schilddrüsenausfall, Nebennieren- und Pankreasektomie, die übereinstimmend dartun, daß wir es dabei mit komplizierten sich stark beeinflussenden Wechselwirkungen in einem *ganzen System* zu tun haben. Dazu kommt, daß das endokrine System mit dem sympathischen und autonomen Nervensystem und dessen zentraler Vertretung, namentlich mit den infundibulären und hypothalamischen vegetativen Zentren in innigster Korrelation steht, so daß wir hier eine große Einheit vor uns haben, die zweckmäßig mit *Lichtwitz* u. a. als das *neuroendokrine System* zusammengefaßt wird.

Die Physiologie und Pathologie der Hypophyse wird noch dadurch besonders kompliziert, daß wir in diesem kleinen Organ *verschiedene Bestandteile völlig verschiedener Wertigkeit und Funktion* vor uns haben.

Mit *Biedl* dürfen wir den Vorderlappen der Hypophyse, die *Prähypophyse*, als „eine echte *Wachstumsdrüse* ansehen mit morphogenetischer Hormonwirkung, deren in die Blutbahn abgegebenes Inkret als Hormozon vielleicht schon im Embryonalleben, sicher aber in der Lebensphase der noch nicht vollendeten Entwicklung das Wachstum und damit die Dimensionierung und den Habitus des Körpers zum Teil direkt, zum Teil dadurch mitbestimmt, daß es die anderen Involutionsdrüsen und unter diesen in erster Reihe die großen Drüsen korrelativ beeinflußt“. Dagegen ist der *Zwischenlappen* der Hypophyse, die *Pars intermedia*, als eine *Stoffwechseldrüse* anzusehen, deren Inkret offenbar durch Vermittlung des Hypophysenstiels und des Hinterlappens an die vegetativen Zentren des Zwischenhirns abgegeben wird und auf dieses vegetative Stoffwechselzentrum reizspendend einwirkt (*Leschke, Biedl, Büchler* u. a.). Offenbar muß der Hypophysenzwischenlappen für die ganzen Stoffwechselvorgänge, insbesondere auch für die Wärmeregulation, für den Salz- und Wasserhaushalt und für den vornehmlich durch die physiologischen Untersuchungen von *Kestner* und *R. Plaut* genauer analysierten respiratorischen Gaswechsel als Irritator angesehen werden, während die infundibulären und hypothalamischen Zentren den eigentlichen Rezeptor und Effektor für die nervösen Stoffwechselvorgänge des Organismus darstellen. Ob die *Pars tuberalis* anatomisch und funktionell zur *Pars anterior* und *intermedia* zu rechnen ist, kann heute noch nicht als entschieden gelten. Nach allem ist der *Hinterlappen*, die Neurohypophyse, jedoch kein eigentliches Inkretorgan. Er bildet offenbar zusammen mit dem Hypophysenstiel den Abflußweg des *Intermediasekrets* in das Infundibulum und in den dritten Ventrikel und vermittelt so die Verbindung der hypophysären Stoffwechseldrüse mit den autonomen Gehirnzentren.

Dazu kommt, daß wir in den *verschiedenen Zellen des Vorder- und Zwischenlappens* (den eosinophilen, basophilen und Hauptzellen) *Vertreter verschiedener physiologischer Wertigkeit* vor uns haben, wie es namentlich die Beziehungen der Akromegalie zu dem eosinophilen Adenom der Prähypophyse im Gegensatz zu den häufig symptomlos verlaufenden basophilen Adenomen der gleichen Stelle dartun. Ich konnte in jüngster Zeit ein großes basophiles Adenom des Vorder- und Zwischenlappens der Hypophyse als „Nebenbefund“ bei einem Senilen feststellen, dessen körperlicher Verfall sich in nichts unterschied von dem gewöhnlichen senilen Habitus. Jedenfalls fehlten alle Anzeichen akromegaler Entwicklung.

Einen ähnlich komplizierten Aufbau bietet neben der Schilddrüse auch die Nebenniere, wo wir in Rinde (Wachstumsdrüse) und Mark (sympathische Nerven- und Stoffwechseldrüse) anatomisch und funktionell verschieden zu bewertende Organe zu erblicken haben.

Dabei ist noch die Wechselwirkung von Sympathicus und Vagus zu berücksichtigen, die sich auch nicht im Sinne eines gewöhnlichen Antagonismus erschöpfend erklären läßt (*Dresel*). Es kommt offenbar alles auf die *hormonale Gleichgewichtslage im ganzen neuroendokrinen System* an und, wenn an irgendeiner Stelle der Ring durchbrochen ist, hängt alles davon ab, wie sich das ganze System wieder in einen neuen Gleichgewichtsspiegel einstellen kann. Daraus resultiert bei den uns hier interessierenden Organstörungen ein außerordentlich polymorphes Bild der klinischen Erscheinungen, wobei wohl häufig klinisch und anatomisch der Funktionsausfall *einer* oder *mehrerer Hormondrüsen* im Vordergrund steht, wobei jedoch die Buntheit des klinischen Zustandsbildes eine engere „Lokalisation“ unmöglich macht.

So dürfen wir nach den bis heute gesammelten Erfahrungen wohl annehmen, daß die *Dystrophia adiposo-genitalis* sich sicher nicht auf eine einheitliche Lokalisation zurückführen läßt. Sie scheint *hypophysär und infundibulär* bedingt sein zu können, wobei aber offenbar dem *infundibulären Stoffwechselzentrum die beherrschende Rolle* zukommt. Ich selbst hatte Gelegenheit, 3 Fälle von *Dystrophia adiposo-genitalis* im anatomischen Befunde genau kontrollieren zu können. In einem Falle handelte es sich um eine cerebrale Kinderlähmung, bei der die große Porusbildung der einen Hemisphäre das Infundibulum dieser Seite mit zerstört hatte; die Hypophyse war intakt. Trotz der nur einseitigen anatomischen Störung war die Adiposität doppelseitig. In einem zweiten Falle, kombiniert mit Schwachsinn, fand ich nur einen im allgemeinen groben Großhirnwindungsbau; in den infundibulären Zentren konnte ich keine sicheren Entwicklungshemmungen und Entwicklungsstörungen auf dem Markscheidenbilde des längere Zeit in Formol fixierten Gehirnes feststellen; doch genügt diese Untersuchungsmethode nicht, um die infundibulären Verhältnisse völlig klarzulegen. Dagegen bot sich eine auffallende Unterentwicklung des Hoden- und Schilddrüsenparenchyms, während die Hypophyse in ihrem Vorder- und Mittellappen völlig intakt war und im Hinterlappen nur durch einen gewissen Gliareichtum auffiel. Ich lasse es dahingestellt, ob letzterer Befund von wesentlicher Bedeutung sein kann. In einem dritten sehr interessanten Fall, der von *Josephy* ausführlich beschrieben wird, fand sich ein eigenartig gebauter Tumor im Infundibulum bei völlig intakter Hypophyse. Der Fall ist noch dadurch bemerkenswert, daß sich hier gegen Schluß der Krankheitsentwicklung ein Umschlag der Fettsucht in extreme Kachexie einstellte mit dem Auftreten eines Diabetes insipidus. *Fettsucht und Kachexie sind ja nur äußerlich als die extremen Pole einer Stoffwechselstörung aufzufassen, die in einheitlicher Lokalisation ihren Ausgang offenbar von den gleichen Teilen des cerebralen Stoffwechselzentrums nehmen, nur daß dieses bei beiden Varianten eine konträr gerichtete Einstellung*

zeigt (Zondek, Lichtwitz). So müssen wir auch mit dem Begriffe der *hypophysären Fettsucht* recht vorsichtig sein, wenn wir damit das entscheidende Gewicht auf die zweifellos in vielen Fällen erwiesene Hypophysenaffektion legen; in vielen Fällen steht auch dabei mehr die Läsion der infundibulären Zentren im Vordergrund, wie dies ja auch Weygandt und Josephy z. B. für die hydrocephal bedingte Fettsucht bei den verschiedensten Krankheitsprozessen betont haben. Ich möchte die Ursache der auffälligen Fettsucht bei manchen metencephalitischen Parkinsonismen ebenfalls in den anatomisch erwiesenen infundibulären Veränderungen erblicken unter Hervorhebung des negativen Befundes in der Hypophyse bei all solchen Fällen.

Der *Diabetes insipidus* ist nach neueren gründlichen Untersuchungen vornehmlich von Leschke, Lhermitte, Camus und Roussy, Bailey und Bremer ganz wesentlich auf das Zwischenhirn zu beziehen, wobei freilich auch ein gelegentlich hypophysär bedingter Mangel an Intermediasekret das regulatorische zentrale Stoffwechselorgan in krankhaftem Sinne beeinflussen kann (Biedl, Froment).

Bei allen Fällen, bei denen es sich um Tumor, Tuberkulose, Lues, Hydrocephalus externus u. dgl. handelt, lassen sich die *lokalisatorischen Fragen* an sich kaum eindeutig beantworten, da wir ja stets mit Fernwirkungen rechnen müssen. Je umschriebener der anatomische Prozeß sich ohne Vergrößerung des Organs auf einen bestimmten Teil der Hypophyse beschränkt, desto klarer lassen sich die pathogenetischen Verhältnisse überblicken. Einen solchen Krankheitsprozeß haben wir durch Simmonds kennengelernt, der 1914 das Krankheitsbild der *hypophysären Kachexie auf Grund eines fibrösen Hypophysenschwundes* feststellen konnte. Das Krankheitsbild zeichnet sich nach Simmonds aus durch *chronische Kachexie, greisenhaftes Aussehen, Runzelung der Gesichtshaut, Ausfallen der Zähne, Schwinden der Menses, Verlust der Achsel- und Schamhaare, auffallende Verkleinerung innerer Organe (Splanchnomikrie)*. Dazu treten von psychischer Seite eine *allgemeine Apathie, Schwindel- und Bewußtlosigkeitsanfälle*. Während in dem ersten Simmondsschen Falle die ganze Hypophyse verändert war, freilich mit besonders betonter fibröser Atrophie des Vorderlappens, konnte E. Fraenkel 2 Jahre später die erste Bestätigung des Simmondsschen Befundes in einem Falle mitteilen, der eine weitgehende Übereinstimmung der klinischen Symptome bot, jedoch nur den *Vorderlappen* krankhaft verändert aufwies. Simmonds konnte dann 1918 noch 2 solcher Beobachtungen veröffentlichen, bei denen sich die fibröse Atrophie bei wesensgleichem klinischen Befunde gleichfalls auf den *Vorderlappen* beschränkte. Auch die Fälle von Boström und Fahr gaben eine Bestätigung des Simmondsschen Krankheitsbildes, zu dem Lichtwitz 1922 interessante klinische Beiträge liefern konnte. Während die fibröse Atrophie der Prähypophyse beim

Erwachsenen das oben kurz charakterisierte Bild einer eigenartigen Kachexie hervorruft, bedingt der gleiche Prozeß im *frühesten Kindesalter*, wie ein von *Simmonds* 1919 beobachteter Fall sicherstellen konnte, ausgesprochen *infantile Zwergbildung mit Fehlen von Bart-, Achsel- und Schamhaaren und Hypoplasie von Hoden, Nebennieren und Schilddrüse*. Letztere Erscheinungen faßt *Simmonds* als Folge der Hypophysenerkrankung auf. Wichtig ist, daß auch *diese hypophysären Ateleiotiker auffallend früh und rasch altern*. *Biedl* gibt an, daß in einem von ihm beobachteten Falle von hypophysärer Ateleiosis ein 10jähriges Mädchen das Aussehen, den Stoffwechsel und das somatische und psychische Befinden einer Greisin hatte.

Das *Simmondsche* Krankheitsbild hat nun nicht nur ein spezielles Interesse für die Hypophysenpathologie, sondern verdient auch noch besondere Berücksichtigung des psychiatrisch eingestellten Nervenarztes und Neurohistopathologen nach zwei Richtungen hin: einmal geht das Krankheitsbild mit *eigenartigen psychischen Veränderungen* einher, die sich ganz vornehmlich in allgemeiner Apathie, in einem Versagen jeglicher geistiger Regsamkeit, in Somnolenz- und Verwirrheitszuständen, in Schwindel-, Ohnmachts- und Krampfanfällen gewöhnlich äußern. Wir bewerten ja heute den *Zusammenhang zwischen psychischem Gesamthabitus und psychischen Störungen einerseits und solchen im endokrinen System andererseits* in viel stärkerem Maße, als das früher geschah. Abgesehen von den längst bekannten pathogenetischen Zusammenhängen zwischen Kretinismus und Schilddrüse und den psychischen Störungen des Myxödem und der *Basedowschen* Krankheit klären sich allmählich die endokrinen Bedingungen von gewissen epileptischen Zuständen, von Migräne u. dgl. *A. Westphal* hat erst jüngst über klinisch beobachtete organische Erkrankungen des Zentralnervensystems nach vorausgegangener operativer Entfernung endokriner Drüsen (Schilddrüse, Geschlechtsdrüsen) berichtet, die neben den direkten endokrinen Symptomen ausgesprochene psychische Anomalien und selbst grobe organische Herdsymptome aufwiesen¹⁾. Ich habe 1921 bei der Diskussion der von mir festgestellten Gehirnveränderungen in einem Falle von *Addison'scher* Krankheit auf die psychischen Störungen beim Addison hingewiesen. Auch die interessanten Wechselbeziehungen zwischen psychischem und körperlichem endokrin bedingtem Infantilismus gehören hierher.

¹⁾ Vgl. auch den interessanten Fall, den soeben *Lange* und *Creutzfeldt* in *Nissls Beitr.* 2, Heft 1. 1923 veröffentlicht haben, bei welchem sich nach einem postoperativen Fehlen von Thyroidea und Epithelkörperchen ein schweres psychotisches Zustandsbild mit Tetaniesymptomen und epileptiformen Anfällen von 2½ monatiger Dauer entwickelt hatte und bei dem sich eine deutliche Parenchymkrankung des Zentralnervensystems feststellen ließ.

Die Erkrankungen mit im Vordergrund stehenden *hypophysären Symptomenkomplexen* bieten *regelmäßig psychische Störungen* mannigfaltiger Art, wobei freilich entsprechend den zumeist vorliegenden komplexen anatomischen Veränderungen die pathogenetische Fragestellung nur sehr schwer eindeutig zu beantworten ist. So sind alle Beobachtungen, die sich auf einen Tumor oder auf gummöse, tuberkulöse und fortschreitende entzündliche Prozesse in der Hypophyse oder der Hypophysengegend beziehen und nicht selten mit einem ausgesprochenen Hydrocephalus externus einhergehen, für unsere Frage kaum von ausschlaggebender Bedeutung. Solche Fälle sind ja vielfach beschrieben worden (*Nonne, Megendorffer, Weygandt, Büchler* u. a.), wobei es freilich bemerkenswert ist, daß gleichzeitig mit der medikamentösen Beeinflussung der endokrinen, im speziellen der hypophysären Komponente, die Besserung der psychischen Erscheinungen Hand in Hand geht. Dies gilt namentlich für gewisse epileptische Zustände bei hypophysären Erkrankungen, die nicht selten auch in Form psychischer Epilepsie mit Äquivalenten und Charakterveränderungen auftreten. Wenn freilich *Weygandt* die epileptischen Zustände Napoleons als Ausdruck einer hypophysären Erkrankung deutet, so ist dem nur bedingt zuzustimmen unter Berücksichtigung des bei der Sektion erwiesenen Hydrocephalus externus. Noch unklarer und offenbar in den einzelnen Beobachtungen wechselvoller liegen die Bedingungen bei den psychischen Schwäche- und Erregungszuständen der Dystrophia adiposo-genitalis, die *Weygandt* als heitere und erethische Demenz beschrieben hat. Wenn *Büchler* bei hypophysären Erkrankungen als Typen von psychischen Krankheits-einheiten folgende hervorhebt: Depression, Schizophrenie, encephalopathische Psychose, innersekretorische Oliogophrenie, hypophysäre Demenz und senile Demenz, so erkennen wir daraus wohl den weiten Rahmen der psychischen Anomalien, aber in den meisten auch von *Büchler* mitgeteilten Fällen liegen schon klinisch die Verhältnisse viel zu kompliziert, um pathogenetisch einigermaßen durchsichtige Schlüsse zu erlauben und bestimmte Krankheitsbilder aufzustellen. Erst auf Grund einer genauen anatomischen Untersuchung der einzelnen Beobachtungen wird dies gestattet sein.

Gerade mit Rücksicht auf die psychischen Störungen sind die Fälle der *Simmondsschen Krankheit* von besonderer Bedeutung, weil hier die pathogenetischen Bedingungen relativ einfach zu überblicken sind, zumal wenn eine genauere Untersuchung des Zentralnervensystems das Vorliegen eines zufälligen Begleitprozesses ausschließen kann. Die bemerkenswerten psychischen Störungen, die bei solchen Kranken ganz regelmäßig auftreten, verdienen noch dadurch unser bevorzugtes Interesse — und dieses ist der zweite Punkt, der hier zu betonen ist —, daß der psychische und körperliche Gesamthabitus der Kranken in

markanten Zügen an die *Störungen des senilen Rückbildungsalters* erinnert. Mit Recht sprechen *Allard* und *Simmonds* hierbei von einem *Senium praecox*. Der senile Involutionvorgang weist ja klinisch, namentlich auf körperlichem Gebiete, ganz sinnfällige Beziehungen zum endokrinen System auf, und die charakteristischen Erscheinungen, die körperliche Adynamie, das Ergrauen und Ausfallen der Haare, mit recht häufiger Bevorzugung der Scham- und Achselhaare, das Ausfallen der Zähne und die Atrophien der Kiefer, das allgemeine Kältegefühl, die eigenartigen Hautveränderungen sind schon vielfach in diesem Sinne gedeutet worden. Ja man hat das Senium als ein „Myxödem fruste“ bezeichnet. Aber so einfach liegen die Verhältnisse hier doch nicht. Wohl konnte *Magnus-Levy*, *Baumann* und *Roos* nachweisen, daß die Schilddrüse im Alter jodärmer wird und vielfach ist die fibröse Entartung der Schilddrüse, der Geschlechtsdrüsen und anderer endokriner Drüsen bei Senilen auch anatomisch sichergestellt worden (*Horsley*, *Hale Wight* u. v. a.) Auch in der Hypophyse alter Leute lassen sich nicht selten Narbenherde und leichtere fibröse Entartungen feststellen (*Simmonds*, eigene Beobachtungen).

Ich muß aber auf Grund meiner jahrelang diese Zusammenhänge berücksichtigenden Untersuchungen betonen, daß sich *ein irgendwie greifbarer Parallelismus zwischen den anatomisch nachweisbaren Störungen des endokrinen Systems und der Schwere des senilen Involutionvorganges* keineswegs sicherstellen läßt. Dies gilt ganz vornehmlich für die psychischen Begleiterscheinungen und Defektzustände des senilen Rückbildungsalters. Ich konnte durch Wägungen sowohl wie durch mikroskopische Untersuchungen durchaus keine deutlichen Parallelen hier aufdecken. Besonders berücksichtigte ich dabei auch jene schweren atypischen senilen Defektzustände (*Alzheimersche Krankheit*), die sich manchmal schon im Präsenium entwickeln und im Gehirn einen histologisch wohl charakterisierten Prozeß aufweisen, gleichgeartet jenem der echten senilen Psychosen. Die endokrinen Drüsen ermangeln hier häufig schwererer anatomisch greifbarer Veränderungen, was ich namentlich auch für die Hypophyse hervorheben möchte. Es kann daraus freilich kein Schluß gezogen werden auf das *funktionelle* Versagen des endokrinen Systems, das in viel komplizierter liegenden biologischen Vorgängen seinen Grund haben kann.

Die Hauptgruppe der senilen psychischen Defektzustände bietet im Zentralnervensystem einen *recht charakteristischen schweren fortschreitenden Parenchymprozeß*, der sich im allgemeinen in einer hochgradigen Verfettung der Ganglienzellelemente, in eigenartigen Fibrillenverdickungen und argentophilen Niederschlagsbildungen (senile Drusen oder Plaques) offenbart und als Prädispositionssitz die Großhirnrinde einnimmt. Daneben gibt es noch eine zweite Gruppe, die in der Art der

Ganglienzellveränderung, namentlich deren Verfettung, mit jener übereinstimmt, aber die Fibrillenveränderung und die Drusenentwicklung vermissen läßt. Wichtig ist die Feststellung, daß sich der ganze Parenchymprozeß *weitgehend unabhängig von den Veränderungen am Gefäßsystem* entwickelt, daß letzteren, wenn sie überhaupt in schwererer Weise vorliegen, nur die Bedeutung eines Begleitprozesses zukommt. Nun sind gerade in letzter Zeit (*F. H. Lewy*) in ihren Entstehungsbedingungen Veränderungen am Fibrillenapparat bei Tieren diskutiert worden, die im anatomischen Bilde eine gewisse Ähnlichkeit mit der senilen Fibrillenverdickung und -verfilzung aufweisen und die sich unter gewissen physiologischen und pathologischen, das endokrine System angehenden Bedingungen auffinden lassen. So tritt, wie das schon lange von *Cajal* gezeigt wurde, während des *Winterschlafes* bei Tieren eine Verdickung gelegentlich auch Verklumpung der intracellulären Ganglienzellfibrillen auf. Nun wissen wir, vornehmlich durch die Untersuchungen *L. Adlers*, daß die Schilddrüse der Winterschläfer im Herbst bei zunehmender Kälte verschiedengradige regressive Umwandlungen durchmacht, um sich im Frühjahr wieder zu erholen. *Adler* sieht die Ursachen des Winterschlafes in einer Hypofunktion der Schilddrüse, wahrscheinlich auch der Hypophyse und der Nebennieren. Hier sind jedoch noch die gründlichen Untersuchungen von *Rasmussen* an Murmeltieren zu berücksichtigen, wonach der Winterschlaf weder im Gewicht noch in der histologischen Struktur der Hypophyse erhebliche Veränderungen im Vergleich zu der Drüse vor dem Winterschlaf erzeugt. Ganz konstant findet *Rasmussen* eine starke Zunahme der Färbbarkeit und eine Vermehrung der relativen Zahl der Basophilen auf das Dreifache. Dieser Autor ist geneigt die bisher als Winterschlafsfolge angesehene Veränderung der Hypophyse vielmehr den variablen sexualen Cyklen zuzuschreiben. Ob hier die eigenartige Fibrillenveränderung der Ganglienzellen auch nicht nur eine koordinierte Erscheinung allgemeiner Körpervorgänge ist, läßt sich zunächst schwer entscheiden. Bemerkenswert sind weiterhin die experimentellen Versuchsergebnisse von *Balli*, die von *F. H. Lewy* bestätigt werden, daß die Entfernung der Schild- und Beischilddrüse besonders unter gleichzeitiger Abkühlung zur Verdickung und Verklumpung der Ganglienzellfibrillen und zur Ablagerung silbergieriger Substanzen sowohl auf den veränderten Fibrillen als auch auf anderen Strukturen der Zelle führen kann, wie wir solche in ähnlicher Weise bei der senilen Fibrillenveränderung beobachten. Die Zusammenhänge von Temperatureinflüssen und Schilddrüse ergeben sich ja auch aus den Versuchen von *Hart*, dem es gelungen ist bei der Maus mittels Einwirkung von Wärme die Schilddrüse zur Degeneration und Atrophie, durch Kälteeinwirkung dagegen zu Hyperplasie zu bringen. Beim Hunde sind von *Alzheimer* und *Blum* und *Isenschmid* nach Totalexstirpation der Schilddrüse schwere

Ganglienzellveränderungen von offenbar mehr akutem Charakter beschrieben worden.

Die oben erwähnten Fibrillenveränderungen bei den Tieren sind jedoch keinesfalls ohne weiteres mit den senilen Fibrillenveränderungen beim Menschen zu identifizieren, wie dies auch *F. H. Lewy* betont. Es handelt sich bei den Winterschlafveränderungen um reversible Vorgänge und im anatomischen Bilde bieten sich nur gewisse Ähnlichkeiten, die jedoch unter Berücksichtigung charakteristischer Differenzen keinen direkten Vergleich ermöglichen. Auch finden sich bei senilen Tieren keine Fibrillenveränderungen und Drusenbildungen im Sinne des menschlichen senilen Involutionsprozesses im Gehirn.

So sehen wir, daß zunächst wenigstens die größte Vorsicht und Zurückhaltung bei der pathogenetischen Beurteilung der typischen senilen Gehirnveränderungen geboten ist, und daß uns für solche Fragestellungen ein gut analysierbares Material aus der menschlichen Pathologie wichtige Dienste tun kann. In diesem Sinne bieten die Fälle der *Simmondsschen Krankheit* ein besonders wertvolles Objekt, da wir hier eine anatomisch verhältnismäßig eng umschriebene endokrine Störung vor uns haben, die nicht nur in ihren körperlichen Folgeerscheinungen, sondern auch in den psychischen Symptomen an die Veränderungen des senilen Involutionvorganges erinnern. Ich betone ausdrücklich nur eine gewisse Verwandtschaft der psychischen Erscheinungen bei beiden Prozessen und hebe an dieser Stelle nur kurz hervor, daß bei den hypophysären Fällen weit mehr die psychische Adynamie, die Benommenheit vorherrscht und schwerere unausgleichbare Defektzustände weit mehr zurücktreten, als dies gegensätzlich bei den echten senilen Defektzuständen die Regel ist.

So möge die genaue Schilderung des klinischen und anatomischen Befundes in 2 Fällen von *Simmondsscher Krankheit* nicht nur dazu dienen, die Kasuistik dieses interessanten Krankheitsbildes zu bereichern, sondern auch die dabei in Analogie zu den regelmäßig vorkommenden psychischen Störungen zu erwartenden Gehirnveränderungen genauer zu analysieren. Vor allem wird dabei auch die Frage zu berücksichtigen sein, ob sich hier gewisse anatomische Verwandtschaftsbeziehungen zeigen zu den typischen senilen Veränderungen des Zentralnervensystems.

Der erste Fall liegt folgendermaßen:

Die Kranke *Timm*, 1869 geboren, wird am 31. XII. 1914 der Staatskrankeanstalt *Friedrichsberg* in einem stuporösen Zustande eingeliefert. Den Krankengeschichten entnehme ich folgende wesentlichen Punkte:

Nach den Angaben der Tochter ist die Schwester der Kranken tuberkulös, sonst liegt in keiner Weise erbliche Belastung vor. Mit 24 Jahren Heirat, 7 Partus. 4 Kinder sind gestorben, die Todesursache ist unbekannt, das eine Kind hatte Ausschläge, ein anderes Kind hatte keinen Gaumen, von den lebenden Kindern ist das jüngste Kind 10 Jahre alt, entwickelte sich langsam, lernte schwer, versagte

in der Schule. Von Fehlgeburten ist nichts bekannt. Die Kranke war stets blutarm und soll immer gestöhnt und geklagt haben. 1900 hat sie einen Scharlach durchgemacht. Sonst war sie nie krank bis zum *letzten Partus vor 10 Jahren* (1904). Von da an soll sie verändert gewesen sein: Sie machte allerlei Verkehrtheiten, tat z. B. Zucker an die Fleischbrühe u. dgl. und fühlte sich körperlich matt und elend, erholte sich aber zeitweise wieder. Häufig hatte sie Schwächezustände ohne Besinnungsverlust, sie lag dann still da. Im Jahre 1909 war sie im Krankenhaus St. Georg vom 10. X. bis 14. XII. in Behandlung. Aus der damals geführten Krankengeschichte geht hervor, daß die Kranke seit dem letzten Partus vor 5 Jahren verändert ist. Seit dieser Zeit besteht Gewichts- und Kräfteabnahme, schlechter Appetit und träger Stuhl. Der Status hebt folgendes hervor: Sehr blasse, etwas geblich aussehende, magere Frau, schlaffe unelastische trockene Haut, dürrtige, schwächliche Muskulatur mit herabgesetztem Tonus. Das Haar ist braun und die Stirn in vielfache Falten gelegt. Sensorium frei, Reflexe normal, keine Ödeme, keine Exantheme, keine Drüsenschwellungen. Der Organbefund ist negativ, der Magen steht tief, und die feineren Magenuntersuchungen ergeben eine Achylia gastrica mit Dünndarmkatarrh. Hämoglobingehalt 65%. Auf entsprechende Ernährung und Behandlung hin nimmt die Kranke 4,4 kg zu, fühlt sich wohler, sieht aber immer noch blaß aus und wird gebessert entlassen. Die Diagnose lautete: „Macies“. Auch in den nächsten Jahren war sie noch einige Male mit ähnlichem Befunde im Krankenhaus St. Georg. Vor einem Jahre traten Schmerzen in den Schultern und Knien auf und wegen großer Schwäche konnte sie oft kaum den Hausstand besorgen. Von Geschlechtskrankheiten ist nichts bekannt. Alkoholmißbrauch soll nicht bestanden haben.

4 Wochen vor ihrer Aufnahme in Friedrichsberg bemerkte man *schwere psychische Veränderungen*; die Kranke antwortete auf Fragen verkehrt, aß nichts, vergaß alles, abends wurde sie manchmal klarer, wußte aber nicht, was am Tage geschehen war. Aber auch nachts war sie häufig wirr, griff auf der Bettdecke umher, dazwischen war sie wieder ruhig und normal. Sie war auffallend blaß und fühlte sich kalt an. Sonst sind keine körperlichen Veränderungen aufgefallen, insbesondere wissen die Angehörigen nichts von dem Fehlen der Scham- und Achselhaare, nichts Sicheres über besonders starken Durst oder über Polyurie, nichts über die Menstruationsverhältnisse. 2 Tage vor der Aufnahme war sie dauernd verwirrt, wühlte im Bett, griff nach Dingen, die nicht da waren, und wurde daher ins Krankenhaus überführt.

Hier wurde folgender Befund erhoben: Die Kranke ist äußerst matt und hin-fällig, läßt alles mit sich geschehen. Gewicht 100 Pfund, Rectaltemperatur 35°. Zunächst ist sie völlig ruhig und spricht nicht. Auf Fragen gibt sie an, daß sie in letzter Zeit sehr matt und hinfällig geworden sei und daß ihr Mann im Kriege in Rußland sei (richtige Angabe). Die Kranke liegt mit offenen Augen still da und gibt weiterhin auf wiederholtes Fragen nur ganz einsilbige Antworten. Der Puls ist 50, es besteht Untertemperatur, abends steht die Kranke spontan auf, geht zum Abort. In der Nacht war sie ruhig. Am nächsten Morgen fällt auf, daß die Kranke schlaff mit geschlossenen Augen daliegt, auf Fragen nicht antwortet, keine Nahrung zu sich nimmt. Wie am Tage vorher, fällt die auffallende Blässe auf. Es scheint etwas Nackensteifigkeit zu bestehen. Der Schädel ist nicht klopfempfindlich. Den Kopf hält sie gerade vor sich hin, die Augen sind geschlossen, bei passiver Öffnung der Augen sind die Pupillen mittelweit, reagieren auf Licht, doch fixiert die Kranke nicht. Der Mund wird fest geschlossen gehalten, ein Öffnen ist nur mit Mundsperrre möglich. Die Kranke schluckt nicht. An der Lunge ist kein besonderer Befund zu erheben, am Herzen besteht ein deutliches systolisches Geräusch mit Verbreiterung der Herzdämpfung nach rechts. Die Schilddrüse ist nicht vergrößert. Die Haut ist auffallend trocken und schuppig. Es sind keine

Scham- und Achselhaare vorhanden. Die Arme und Hände sind kalt und werden steif am Körper gehalten. Der Puls ist ganz klein und kaum zu zählen. Lähmungen an den Extremitäten sind nicht festzustellen. Die Patellarreflexe sind vorhanden, es besteht kein Babinski, kein Fußklonus, keine Ödeme. Der Urin ist frei von Zucker und Eiweiß.

Die Kranke bekommt Kochsalzinfusion und Campher, ohne daß sich das Befinden ändert. Sie näßt mehrmals ein und erbricht gallig verfärbte Flüssigkeit. Auffallend ist, daß die Kranke schneeweiß aussieht. Nachmittags 3½ Uhr tritt nach mehrmaligem tiefen Atmen der Tod ein.

Die Diagnose lautet: „*Organische Hirnerkrankung*“.

Die am nächsten Tage von mir vorgenommene *Sektion* ergibt folgenden Befund:

Mittelgroße weibliche Leiche in mittlerem Ernährungszustand. Haut sehr blaß, Leichenstarre und Totenflecke vorhanden. *Subcutanes Fettpolster gut entwickelt. Achselhaare und Pubes fehlen.* Schädeldach o. B. Dura prall gespannt, auf der Innenfläche glatt und spiegelnd, in ihren Sinus viel flüssiges Blut. Bei Eröffnung der Dura entleert sich kein Tropfen Flüssigkeit. Die Pia ist zart und durchscheinend, die basalen Gefäße sind zart. Die Gehirnwindungen sind stark abgeplattet, so daß kein Windungsrelief mehr sichtbar ist. Die Konsistenz des Gehirns ist teigig, fest, die Farbe etwas gelblich, das Gehirngewicht 1275 g, Dura 55 g, Schädelkapazität 1300 ccm. Gehirnschubstanz auf dem Schnitt spiegelnd, trocken und blaß. Rinde nicht verschmälert, die Seitenventrikel enge, sonst Zentralnervensystem unauffällig.

Die Schädelbasis und die Sella turcica normal, die *Hypophyse wiegt nur 0,585 g, weich, zeigt auf dem Schnitt keine deutliche Abgrenzung ihrer Bestandteile.* Bei der übrigen Körpersektion zeigte sich nur noch eine alte Endocarditis der Mitralklappen, die Aorta war von völlig zarter Intima, in beiden Lungenspitzen bestanden alte narbige Einziehungen mit kleinen Käseherden, die Schilddrüse war von annähernd normaler Größe und derber Konsistenz, auf dem Schnitt fielen an mehreren Stellen vermehrte Bindegewebszüge im Parenchym auf. Die Leber war klein, namentlich der linke Leberlappen, Gewicht der Leber ohne Gallenblase 880 g. Ihre Konsistenz ist vermehrt, die Oberfläche glatt, auf dem Schnitt knirschend mit verwaschener gelber Zeichnung. Die Milz ist klein, sonst o. B., die Nebennieren ebenfalls auffallend klein und schmal bei normaler Zeichnung. Jede Nebenniere wiegt 3 g. Das Pankreas ist o. B. Der Uterus ist klein, beide Ovarien sind von normaler Größe, auf dem Schnitt vermehrte Bindegewebszeichnung. Das Knochenmark ist von normaler Farbe und mikroskopisch normal.

Gesamtbefund: Habitus senilis, Hirnswellung, Hypophysenatrophie, Splanchnomikrie; indurierte kleine Leber, kleine Nebennieren, Schilddrüsenerkrankung?, alte Lungenspitzentuberkulose Endocarditis, valv. mitr. invet.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt folgendes:

Die *Hypophyse* (Abb. 1) ist auf dem Querschnitt äußerst schwer verändert. Der *stark geschrumpfte Vorderlappen* (P. ant.) bietet ein kernarmes fibröses Grundgewebe mit eingestreuten kleinen Inseln von drüsischen Parenchymbestandteilen (x). Diese Inseln grenzen sich unregelmäßig gegen die narbig veränderte Umgebung ab, lassen noch deutlich den normalen Bau der Pars anterior erkennen, doch fehlt jegliche Eosinophilie der Zellen, sie sind auffallend klein und tragen wenig Plasma (Abb. 2). Auch die Pars intermedia (Abb. 1) ist noch stellenweise von narbigem Gewebe durchsetzt, aber in ihren Bestandteilen viel

besser und auf weite Strecken hin erhalten. An dem Übergang von P. anterior zu dem Intermediärteil liegen vereinzelte größere Kalkkonkremente. Die Neurohypophyse (P. post.) ist von annähernd normaler Größe und normaler Strukturzeichnung, wobei jedoch der Kern- und Faserreichtum des Gewebes stark auffällt (Abb. 3). Die Kapsel ist bindegewebig verdickt ohne sonstige Auffälligkeiten.

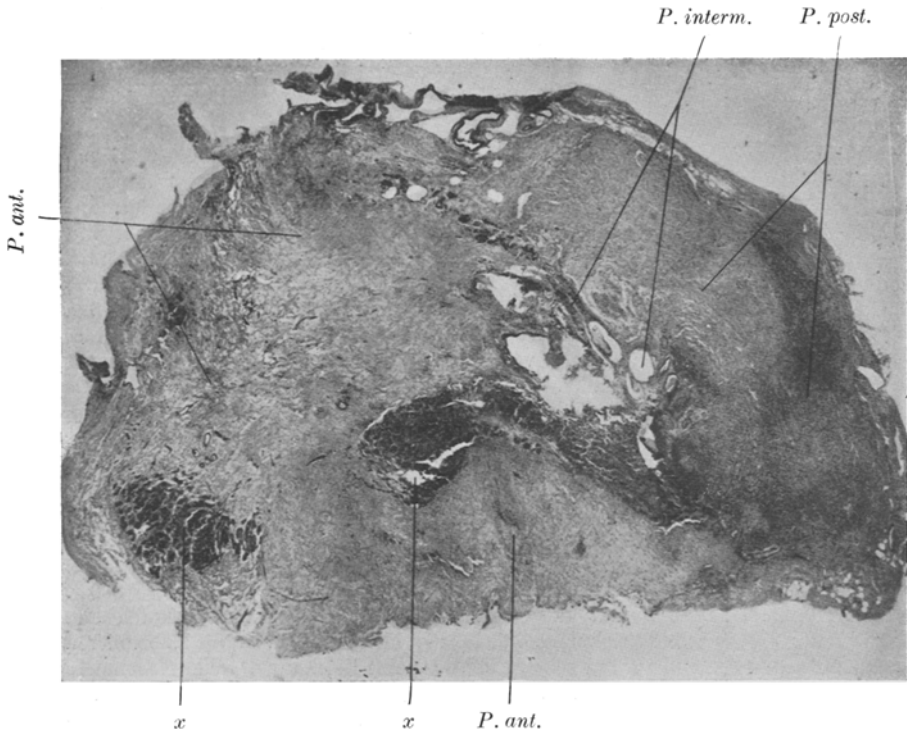


Abb. 1. Fall 1. Hypophysen-Sagittalschnitt im Hämatoxylin-Eosinpräparat. Mikroph. Fibröse Atrophie des Vorderlappens (P. ant.) mit vereinzelten Inseln von erhaltenem Drüsengewebe (x). Zwischenlappen (P. interm.) relativ gut erhalten, Hinterlappen (P. post.) sehr zellreich.

Die *Schilddrüse* ist derber als normal, ihr Bindegewebsreichtum ist vermehrt, ihre etwas kleinen Follikel tragen abgeplattetes Epithel und enthalten schlecht färbbares blasses Kolloid; lymphocytäre Infiltrate an vielen Stellen zu sehen.

Die *Epithelkörperchen* sind normal.

Die *Ovarien* sind etwas atrophisch, fibrös entartet.

Die *Nebennieren*, makroskopisch auffallend schmal, sind auf dem Schnitt normal.

Die *Pia* des *Gehirns* zeigt an einigen Stellen der Basis, ganz vornehmlich aber an umschriebenen Teilen der Großhirnkonvexität *infiltrative Erscheinungen*, mit positivem *Tuberkelbazillenbefund* im Sinne einer frischen tuberkulösen Meningitis. An ganz seltenen Stellen greift der

Prozeß auch auf die Randpartien der Rinde über und führt hier zu einer eng umschriebenen Meningo-Encephalitis tuberculosa. Es ist ein deutliches Ödem der äußeren Rindenschichten festzustellen. Im übrigen bietet das Zentralnervensystem keinen eindeutigen Befund, hervorzuheben ist nur eine *allgemeine protoplasmatische Gliawucherung und eine diffus ausgesprochene uncharakteristische Ganglienzellveränderung, bei Fehlen von Ganglienzellverfettung, von senilen Drusenbildungen und besonderen Fibrillenveränderungen*. Eine irgendwie bevorzugte Entartung besonderer Gehirnzentren ist nicht nachzuweisen. Insbesondere sind

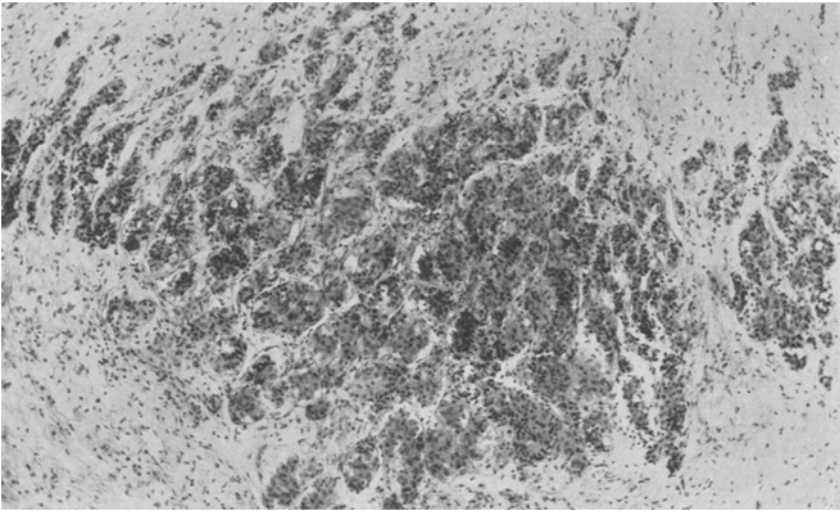


Abb. 2. Insel von erhaltenem Drüsengewebe aus der Prähypophyse von Fall 1. Schwer degeneriertes Drüsenparenchym. Hämatoxylin-Eosinfärbung. Mikroph. bei stärkerer Vergrößerung.

die Kerngruppen des Tuber cinereum und des Hypothalamus nicht schwerer verändert als die übrigen Teile des Zentralnervensystems.

Die Pars tuberalis der Hypophyse, an der Hirnbasis selbst gelegen, enthält gute Parenchymzeichnung. Der Hypophysenstiel ist normal.

Zusammenfassend läßt sich also folgendes sagen: Es handelt sich um eine 45jährige Frau mit familiärer tuberkulöser Belastung, die im ganzen 7 mal geboren hat. Syphilis ist nicht sicher zu stellen. *Seit dem letzten Partus 10 Jahre vor dem Tode war sie verändert*: Sie konnte sich körperlich nicht mehr erholen, sah blaß aus, hatte häufig ohnmachtsähnliche Schwächezustände und war zeitweise verwirrt. Bei mehrmaligen Krankenhausbeobachtungen in der Zwischenzeit wurde außer einer auffallenden gelblichen Blässe, einer trockenen Haut, einer Achylia gastrica und einem herabgesetzten Hämoglobingehalt kein weiterer

Organbefund erhoben. 4 Wochen vor dem Tode traten schwerere psychische Störungen im Sinne deliriöser Verwirrtheit auf, die einen Tag vor dem Tode zu meningitischen Erscheinungen führten, denen die Kranke rasch erlag. Hervorzuheben ist noch die Untertemperatur der Kranken, die auffallende Blässe, schuppende Trockenheit der Haut und das Fehlen der Scham- und Achselhaare.

Bei der *Sektion* findet sich eine *Hirnschwellung*, *Hypophysenatrophie* *nebst mäßigem Schwund der Nebennieren und Schilddrüse*, und die histolo-

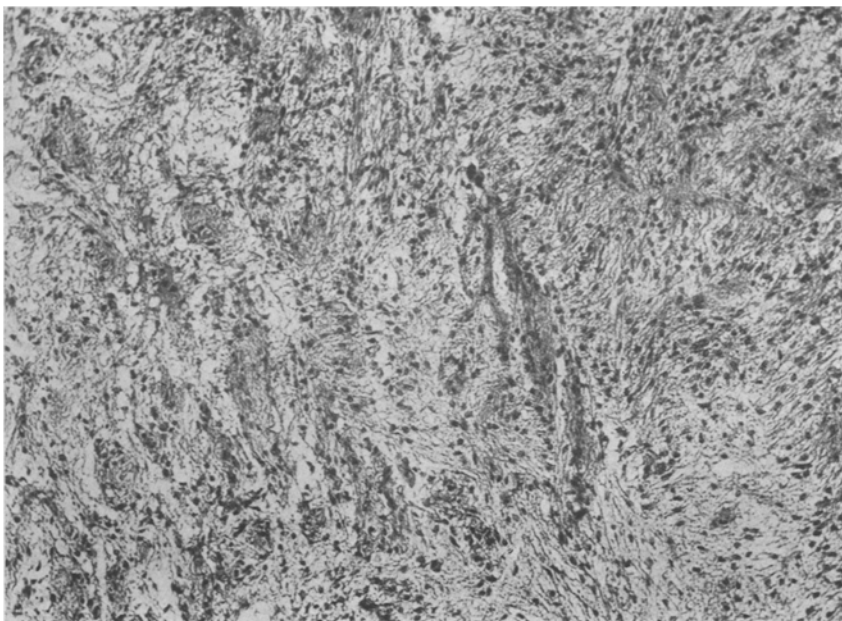


Abb. 3. Gliazellreichtum der Neurohypophyse von Fall 1. Hämatoxylin-Eosinpräparat. Mikroph. bei stärkerer Vergrößerung.

gische Untersuchung stellt vor allem einen *fast völligen Schwund der Drüsenhypophyse* fest bei *relativ erhaltener Pars intermedia* und einer *Gliavermehrung in der sonst unveränderten Neurohypophyse*. Daneben zeigen sich *leichtere parenchymatrophische Veränderungen in der Schilddrüse und in den Ovarien bei kleinen aber mikroskopisch normalen Nebennieren*. Im Gehirn deckte die mikroskopische Untersuchung eine frische, nur an einzelnen Stellen kräftig entwickelte *tuberkulöse Meningitis und Meningoencephalitis* auf.

Wenn wir die gegebenen klinischen und anatomischen Tatsachen überblicken, so kann es nach den Erfahrungen der Literatur keinem Zweifel unterliegen, daß wir den eigenartigen oben charakterisierten

Schwächezustand der Frau, der seit dem letzten Partus ungefähr 10 Jahre lang unter allmählichem Fortschreiten der Erscheinungen bestand, in Parallele setzen müssen zu dem Schwund der Drüsenhypophyse. Hervorzuheben ist dabei die allgemeine Mattigkeit, die psychischen Schwächezustände und Ohnmachten, die auffallende Blässe, die kalte, trockene und schuppige Haut, alles Erscheinungen, die bereits in der ersten *Simmondsschen* Veröffentlichung betont und von späteren Autoren bestätigt sind. Über das Verhalten der Menstruation fehlen leider die Angaben. Inwieweit die zweifellos bestehenden Parenchymveränderungen der Schilddrüse und der Ovarien mit verantwortlich für die Eigenart des klinischen Bildes sind, läßt sich zunächst nicht entscheiden. Bemerkenswert ist, daß *das subcutane Fettpolster bei dieser sonst äußerst reduziert erscheinenden Frau auffallend gut erhalten war*. Ich werde weiter unten noch diese Frage berühren. Der schließliche deliröse Verwirrheitszustand mit meningitischem Einschlage ist wohl in erster Linie zurückzuführen auf die anatomisch erwiesene frische tuberkulöse Meningitis und Meningoencephalitis.

Der Fall betont bei solchen Fällen die *Wichtigkeit der genauen histologischen Untersuchung des Zentralnervensystems*, da sonst sehr leicht wichtige Komplikationen von seiten des Zentralnervensystems übersehen werden. Ganz gewöhnlich gehen ja derartige hypophysäre Krankheitsfälle komatös zugrunde, ohne daß am Gehirn makroskopische Veränderungen sichtbar werden. In unserem Falle deutete bereits die Hirnanschwellung auf eine Affektion des Zentralnervensystems hin, deren von der Hypophysenveränderung unabhängigen Charakter die histologische Untersuchung klarstellen konnte. Inwieweit sich im Zentralnervensystem noch Veränderungen finden, die mit der Hypophysenerkrankung als solcher in kausalen Zusammenhang gebracht werden könnten, läßt sich dabei nicht mehr entscheiden. Von Wichtigkeit ist mir zunächst nur die Feststellung, daß sich *bei diesem endokrin bedingten Senium praecox keine Erscheinungen im Zentralnervensystem histologisch beobachten lassen, die eine innigere Verwandtschaft mit den charakteristischen histologischen Veränderungen anzeigen, die das gewöhnliche senile Rückbildungsalter im Zentralnervensystem aufweist*. Schließlich möchte ich noch hervorheben, daß ich kein Kerngebiet im Zentralnervensystem herausfinden konnte, in dem sich besonders schwere Parenchymdegenerationen hätten nachweisen lassen.

Die beiden letzten Feststellungen sind trotz ihres negativen Charakters, wie ich noch weiter unten erörtern werde, meines Erachtens von Bedeutung.

Die *Ätiologie der Hypophysenerkrankung* ist nicht sicher zu stellen. Die Tatsache, daß sich der körperliche Verfall an die letzte Geburt vor 10 Jahren anschloß, deutet auf einen kausalen Zusammenhang mit dem

Partus hin, wobei vielleicht embolische Prozesse anzuschuldigen wären. Die familiäre tuberkulöse Belastung und der Nachweis einer tuberkulösen Meningoencephalitis lassen auch die Möglichkeit offen, daß es sich in der Hypophyse um Narbenzustände nach früherer tuberkulöser Erkrankung handelt; hierfür würde vielleicht auch der Nachweis von Kalkkonkrementen in gewissem Sinne sprechen.

Anatomisch steht, abgesehen von der frischen tuberkulösen Meningoencephalitis, die Läsion der Hypophyse zweifellos im Vordergrund, und zwar haben wir es mit einem so gut wie *völligen Ausfall der Drüsenhypophyse* zu tun, während die Pars intermedia, die Pars tuberalis und posterior verhältnismäßig gut erhalten geblieben sind, letztere nur durch starke Gliaproliferationen auffällt, die ich reaktiv deuten möchte. Dazu kommen noch fibröse Entartungen mit Parenchymatrophie in der Schilddrüse und in den Ovarien bei allgemeiner Verkleinerung der Nebennieren. Das anatomische Bild berechtigt uns daher zu der Annahme einer *pluriglandulären Insuffizienz bei weitaus vorherrschendem funktionellen Ausfall der Drüsenhypophyse*.

Auf diese pluriglanduläre Insuffizienz, insbesondere auf den Ausfall der Drüsenhypophyse, sind ohne weiteres jene Krankheitserscheinungen zurückzuführen, die sich in allmählicher Progression bei der Frau in den letzten 10 Jahren zeigten: Allgemeine Abgeschlagenheit und Schwäche, Ohnmachtsanfälle, auffallend blasse, trockene, schuppende Haut, die Achylia gastrica, das körperliche und psychische Siechtum, das Fehlen der Achsel- und Schamhaare, Erscheinungen, die weitgehende Ähnlichkeit mit dem Altern haben. Der anatomisch erwiesene frische Charakter der tuberkulösen Meningoencephalitis kann als Beweis dafür angesehen werden, daß nur die stürmischeren Erscheinungen kurz vor dem Tode mit dieser Gehirnkomplikation in Verbindung zu bringen sind.

Der *zweite Fall* bietet uns wesentlich einfachere Bedingungen.

Die Kranke Schrad., 1881 geboren, verwitwet, wird Dezember 1922 wegen eines *psychotischen Zustandes* (Desorientierung, Delirien, Gesichts- und Gehörshalluzinationen) in der Staatskrankenanstalt Friedrichsberg aufgenommen.

Der hier geführten Krankengeschichte (Prof. v. Grabe, Dr. Cohen) und den Aufzeichnungen der anderen Krankenhäuser, in denen die Kranke vordem in Behandlung stand, entnehme ich folgende wesentlichen Punkte: Ihre Mutter ist an Schwindsucht gestorben, der Vater an Schlaganfall. In der Familie bestehen keine besonderen Erkrankungen. Die Kranke hatte als Kind Masern, mit 12 Jahren Gelenkrheumatismus. Sonst entwickelte sie sich normal. Mit 16 Jahren hat sie zum erstenmal menstruiert, die Menses sind unregelmäßig alle 4–6 Wochen. Mit 21 Jahren Heirat, 9 Partus, 3 Kinder sind klein gestorben, 6 Kinder leben, davon 1 Kind eine angeborene Hüftgelenkserkrankung, ein anderes ist lungenkrank, 4 sind skrophulös. Keine Aborte. Von Geschlechtskrankheiten nichts bekannt. Im Jahre 1914 wegen Gelenkrheumatismus mehrere Wochen in Krankenhausbehandlung. Dort wurde neben dem chronischen Gelenkrheumatismus nur ein systolisches Geräusch an der Herzspitze festgestellt bei sonst unauffälligem körperlichen und psychischen Befunde.

Die 7. Geburt 1917 war sehr schwer. Nach der Entbindung bestanden noch Blutungen einige Zeit weiter und 8 Tage nach der Entbindung starb ihr Mann plötzlich an Blutsturz. Die Kranke wurde 14 Tage nach dieser Entbindung im Alter von 33 Jahren im Krankenhaus St. Georg aufgenommen, wo sie $\frac{1}{4}$ Jahr in Behandlung stand. Die Kranke klagte damals über allgemeine Mattigkeit, Brechreiz und Husten. Körperlich fiel die Anämie der Frau und ihr reduzierter Ernährungszustand auf, ein leises systolisches Geräusch über der Herzspitze. Sie war sehr anämisch (Hämoglobin 40%), doch sprach das Blutbild und die Hämatinuntersuchung für eine sekundäre Anämie. Der Blutdruck war normal; während der Behandlung traten zeitweise Temperaturen auf, die auf eine Pyelitis bezogen wurden. Im Laufe der Behandlung besserte sich das Befinden der Kranken, und die Kranke wurde mit einem Hämoglobingehalt von 70% und 4 Pfund Gewichtszunahme gebessert entlassen.

Seit dieser 7. Geburt sind die Menses nicht wieder aufgetreten, und die Frau blieb elend. Trotzdem hat die Frau 1918 und 1920 noch 2 weitere Entbindungen durchgemacht. Seitdem fühlte sich die Kranke völlig entkräftet. Von Januar bis April 1922 war die Kranke wegen ihres schlechten Befindens in der Lungenheilstätte Langenhorn, wo aber kein spezifischer Lungenbefund erhoben werden konnte und nur 65% Hämoglobingehalt und 4 000 000 rote Blutkörperchen festgestellt wurden ohne pathologische Zellformen. Die Haut fiel durch ihre Trockenheit auf und war abschilfernd, die Zähne fehlten, Temperaturen bestanden nicht. Januar 1922 trat nach 5 jähriger Pause wieder einmal die Menstruation ein. Die Kranke wurde Ende April 1922 als einfache Anämie auf Wunsch gebessert entlassen.

Am 15. XI. 1922 erfolgte die Aufnahme im Krankenhaus Barmbeck wegen des schweren allgemeinen Erschöpfungszustandes. Die Kranke war seit 4 Wochen wegen allgemeiner Entkräftung bettlägerig, sie klagte über Kurzluftigkeit und Rückenstiche. Körperlich fiel die sehr blasse, wachsfarbene Haut auf, sonst wurde kein krankhafter Befund erhoben, insbesondere war der Herz- und Lungenbefund normal, und am Nervensystem fiel nur das Fehlen der Achillessehnenreflexe auf. Temperaturen bestanden nicht, die niederen Funktionen waren normal, die Blutuntersuchung ergab 65% Hämoglobin bei sonst normalen Verhältnissen. Psychisch fiel das eigenartige, insichgekehrte Wesen auf, sie lag zumeist da, als wenn sie schlief. Bei einer Körpergröße von 1,58 m wog sie bei der Aufnahme 54 kg. Der Blutwassermann war negativ. Die Untersuchung auf Blutzucker ergab 0,07%. Trotz guter Pflege ging das Körpergewicht auf 53 kg zurück, und die Kranke wurde unruhig, bettläufig, hörte Stimmen, hatte auch optische Halluzinationen und war häufig desorientiert. Da sie nachts namentlich sehr unruhig war, wurde sie am 9. XII. 1922 mit der Diagnose „*Psychose bei allgemeinem Erschöpfungszustand*“ der Staatskrankenanstalt Friedrichsberg zugeliefert.

Die anamnestischen Erhebungen bei dem Manne, mit dem die Kranke in den letzten Jahren zusammenwohnte, förderten nichts Wesentliches mehr zutage. Psychische Veränderungen sind ihm an der Kranken nicht aufgefallen, auch bemerkte er nichts von dem Fehlen der Scham- und Achselhaare.

Hier wurde folgender Befund erhoben: Die Kranke wiegt 51 kg. Auffallend ist zunächst die äußerst fahle, wachsgelbe Gesichts- und allgemeine Hautfarbe und der unsichere taumelnde Gang. Die Haut am Rücken und Bauch ist eigentümlich pergamentartig trocken und schuppt. Die Achselbehaarung fehlt vollständig, von der Schambehaarung ist nur ein kleiner Rest vorhanden. Die unteren Augenlider sind ödematös. Die Kopfbehaarung ist normal. Der Mund ist zahnlos. Die Schlöcher sind mittelweit, rechts weiter als links, beide entrundet. Auf Lichteinfall antworten die Pupillen sowohl einzeln wie konsensuell, aber weder hinreichend ausgiebig noch prompt genug. Die Gehirnnerven sind sonst o. B. Es

bestehen keine Motilitäts- noch Sensibilitätsstörungen. Die Armreflexe sind normal, ebenso die Bauchdeckenreflexe. Beide Patellarreflexe sind gesteigert ohne Klonus. Die Achillessehnenreflexe gut auszulösen, kein Fußklonus, kein Babinski, kein Oppenheim. Keine deutlichen Störungen des Muskeltonus. Die Sprache ist verwaschen und schleppend. Die Schrift ataktisch und zitterig. Der Gang ist schwerfällig, breitbeinig. Die Kranke schwankt oft nach den Seiten, manchmal mehr nach rechts als nach links. Manchmal deutlicher Romberg. Alle Bewegungen haben etwas Ataktisches. Die Blut- und Liquoruntersuchung auf Wassermann ist negativ, im Liquor besteht keine Zellvermehrung, Phase 1 ist negativ, die Normo-Mastixreaktion ergibt eine unspezifische kleine Zacke. Im Blute besteht eine deutliche Eosinophilie bei leicht herabgesetztem Hämoglobingehalt (70%) ohne sonstige wesentliche Verschiebung des Blutbildes; abnorme Kernformen sind nicht festzustellen (*Kafka*). Der übrige Körperbefund ist negativ.

Psychisch macht die Kranke einen leicht benommenen Eindruck. Alle ihre Angaben erfolgen langsam und mühsam, was nicht nur durch die Sprachstörung, sondern auch durch die Erschwerung der Auffassung und des Denkens bedingt erscheint. Ihre Angaben decken sich im allgemeinen mit den obigen Feststellungen.

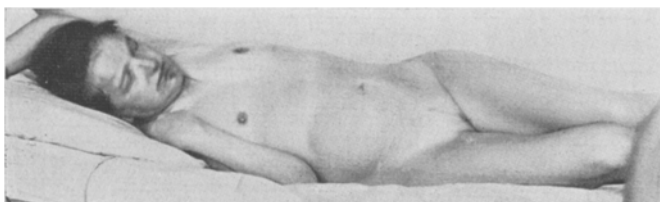


Abb. 4. Fall 2 im klinischen Bilde einige Tage vor dem Tode. Fehlen der Scham- und Achselhaare. Somnolenter apathischer Gesichtsausdruck.

Sie weiß wohl, daß sie in einem Krankenhaus jetzt ist, weiß aber nicht, in welchem. Auch ist sie zeitlich nicht genau orientiert. Sie ist zunächst stumpf und ruhig ohne Beziehung zur Umgebung, spricht von selbst gar nicht, weint manchmal. Sie läßt nicht unter sich, schläft ohne Mittel. Am 30. XII. 1922 wird sie ungeheilt gegen Revers entlassen, am 3. I. 1923 jedoch wieder aufgenommen: Nach den Aussagen ihres Logierherren ging es die ersten Tage ganz gut, dann aber verfiel die Kranke in einen fast bewußtlosen Zustand, näßte sich ein, fühlte sich eiskalt an.

Die körperliche Untersuchung ergibt im wesentlichen das gleiche wie bei der ersten Aufnahme, nur macht das ganze Gesicht einen gedunsenen Eindruck, und es bestehen in den Knöchelgegenden beiderseits Ödeme. Die Reflexe sind wie oben geschildert, nur sind die Achillesreflexe jetzt schwach, Babinski fehlt beiderseits, Oppenheim ist angedeutet. Die Kranke hält sich beim Gehen auffallend steif, schwankt wie ein Betrunkener. Auch bei Augenschluß besteht leichtes Schwanken.

Die Kranke ist psychisch völlig stumpf, spricht spontan gar nicht, liegt meist unter der Decke, antwortet auf Fragen nur ganz abgerissen, unzusammenhängend, mit monotoner verwaschener Sprache. Wenn man sie anredet, wacht sie aus ihrem somnolenten Zustand auf und gibt häufig auffallend sinngemäße Antworten. Sie erleidet einige Ohnmachtsanfälle, es bestehen dauernd Untertemperaturen, die Haut fühlt sich kalt an, der Urin ist normal, die ausgeschiedene Urinmenge

innerhalb 24 Stunden ist 1200—1600 ccm. Der Augenhintergrund ist normal, die Röntgenaufnahme des Schädels ergibt keinen krankhaften Befund. Der Reststickstoff im Blut ist normal.

In diesem apathischen, somnolenten Zustande bleibt die Kranke die ganzen nächsten Wochen über, die Temperaturen senken sich immer mehr, rectal 34,1. Am 23. II. verfällt die Kranke sichtlich, die Reflexe sind nicht mehr auszulösen, Oppenheim ist links fraglich und die Kranke stirbt am 24. II., morgens 8 Uhr.

Klinische Diagnose: Hypophysäre Erkrankung (Simmondssche hypophysäre Kachexie?)

Die 2 Stunden nach dem Tode vorgenommene *Sektion* ergibt folgenden Befund:

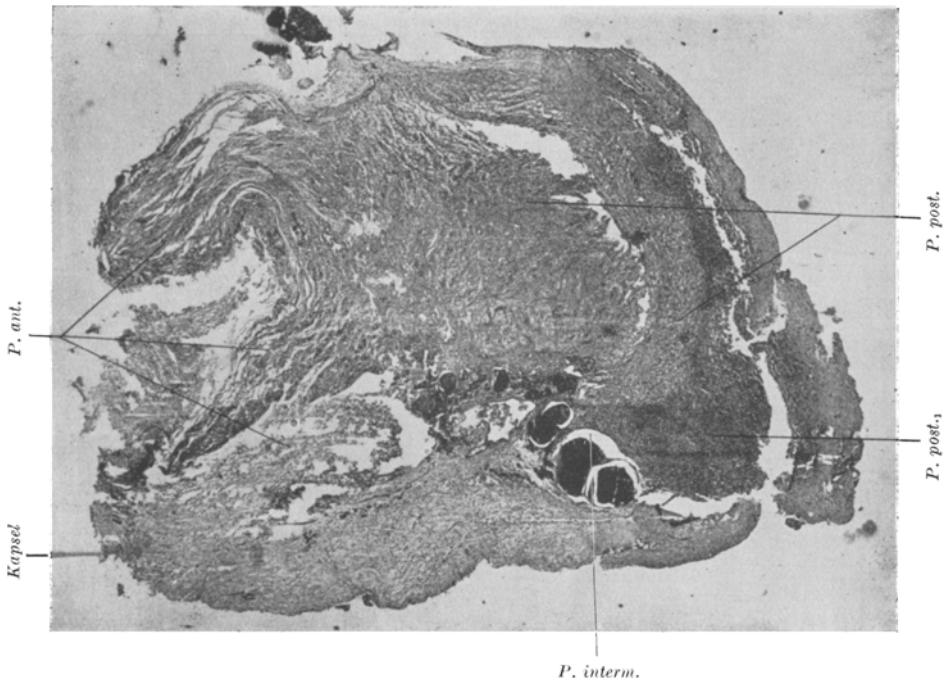


Abb. 5. Hypophysen-Sagittalschnitt von Fall 2. Hämatoxylin-Eosinpräparat. Mikroph. Fibröse Atrophie der Prähypophyse (P. ant.). Relativ erhaltene Pars intermedia und Pars posterior. P. post., = Teil der Neurohypophyse mit stark betontem Gliazellreichtum. Verdickte Kapsel.

Weibliche Leiche von senilem Habitus mit gut entwickeltem Fettpolster, die Haut ist auffallend wachsgelb, an beiden Unterschenkeln eigenartig abschürfend, glänzend; hier auch Ödeme. Die Scham- und Achselhaare fehlen völlig, beide Kiefer sind eingesunken, atrophisch und völlig zahnlos. Das Schädeldach und die Dura sind o. B. Bei Eröffnung der Dura entleert sich etwas klarer Liquor, die Hirnwindungen sind nicht abgeplattet, an sich normal. Die Pia ist nicht getrübt, die basalen Gefäße völlig zart. Die Gehirnbasis, namentlich auch die Sella turcica ist unauffällig, die *Hypophyse klein*, auffallend weich, im orocaudalen Durchmesser sehr schmal, von normaler Breite und annähernd normaler Höhe. Ihr Gewicht beträgt 0,4 g. Die weitere Gehirnsektion ergibt einen völlig normalen Befund bei starker Blässe der Gehirnsubstanz.

Die übrige Körpersektion zeigt nichts Auffallendes außer folgenden Punkten: Es besteht ein sehr ausgeprägtes Glottisödem, die Schilddrüse ist klein und etwas derb, wiegt 10 g. Die Nebennieren sind auffallend dünn, wiegen zusammen 13 g, auf dem Schnitt normal. Die Ovarien etwas kleiner, auf dem Schnitt unauffällig.

Gesamtbefund: Habitus senilis. Hypophysenatrophie. Splanchnomikrie. Glottisödem. Ödeme der Lider und der Fußgelenke.

Die *histologische Untersuchung* ergibt folgendes:

Die makroskopisch verkleinerte *Hypophyse* ist der Sitz schwerster Veränderungen (Abb. 5). Die Kapsel ist stark bindegewebig verdickt,

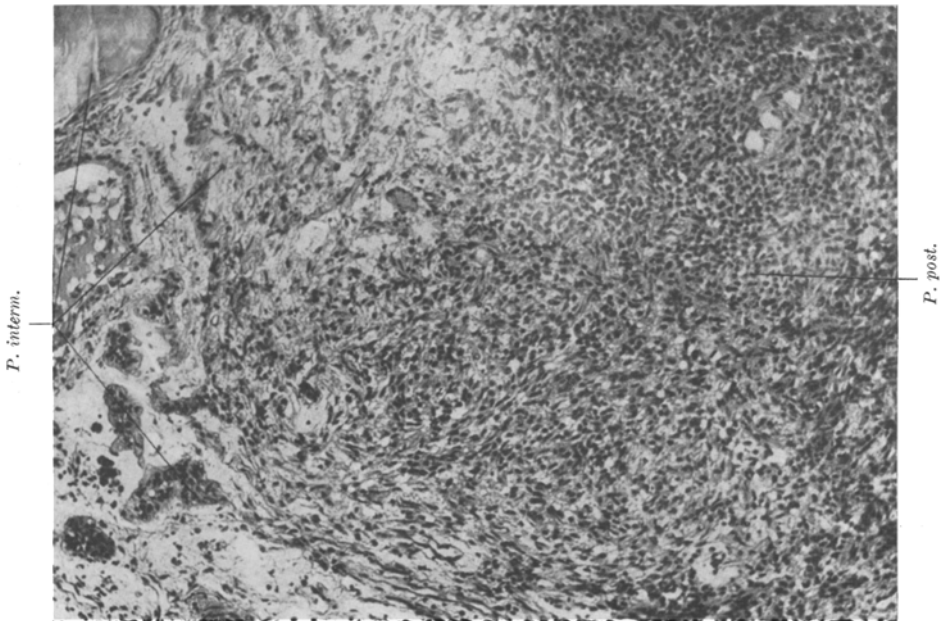


Abb. 6. Pars intermedia und Pars posterior von Fall 2. Mikroph. bei stärkerer Vergrößerung. Hämatoxylin-Eosinpräparat.

der drüsische Vorderlappen (Pars ant.) ist bis auf kümmerliche Reste in ein fibröses Gewebe umgewandelt, in dessen Randpartien die Strukturen noch etwas an den normalen Bau der Drüsenhypophyse erinnern, doch sind nirgends mehr normale Drüsenzellen anzutreffen. Das fibröse Gewebe durchsetzt auch noch stellenweise die Pars intermedia, doch sind hier immerhin noch auf weite Strecken hin normale Strukturelemente zu finden (Abb. 5); und der Kolloidgehalt ist normal. Der Hinterlappen (P. post.) fällt durch starken Gliakern- und Faserreichtum auf und bietet namentlich in einer Ecke (P. post.₁) eine auffällige Betonung dieser Erscheinungen. An einer Stelle zeigt sich auch eine keilförmige

bindegewebige Narbe, die von der Kapsel oben in die Neurohypophyse einstrahlt. Prozesse von frischem Charakter sind in der Hypophyse nicht festzustellen. Die Pars tuberalis ist normal, ebenso der Hypophysenstiel.

Die *Schilddrüse* zeigt vermehrte Bindegewebszeichnung, ab und zu durchsetzt von Lymphocytennestern (Abb. 7), auffallend kleine Follikel mit abgeplatteten Epithelien und blassem Kolloid (Abb. 7). Die *Nebennieren* sind mikroskopisch normal, die *Ovarien* bieten parenchymatrophische Erscheinungen mäßigen Grades. Reife Follikel sind nicht nachweisbar, dagegen Corpora lutea. Der Bindegewebsbestand ist vermehrt.

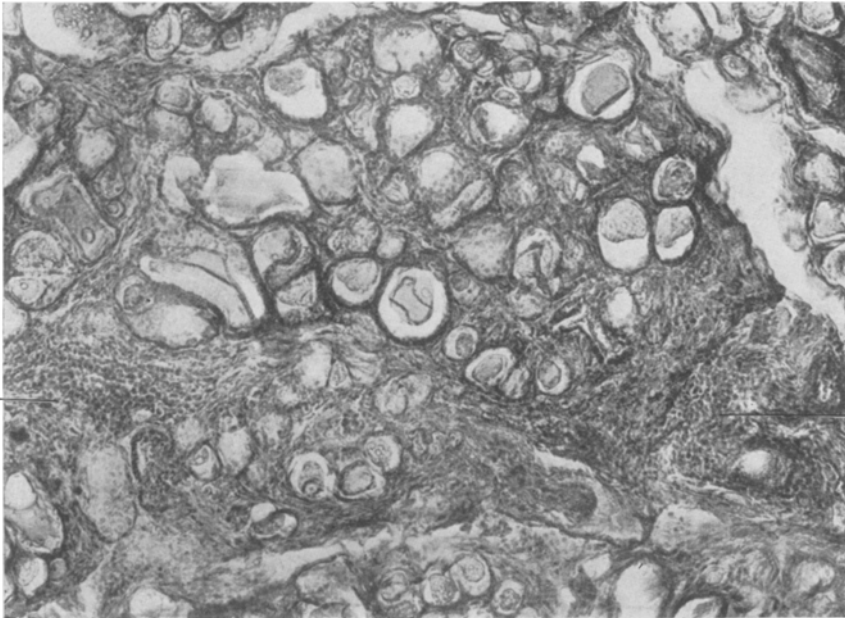


Abb. 7. Fibrös-atrophische Veränderung der Schilddrüse von Fall 2 im Hämatoxylin-Eosinpräparat. x=Lymphocytennester. Mikroph.

Von den Untersuchungsergebnissen des *Zentralnervensystems* sind folgende Befunde erwähnenswert:

Weder an der Pia noch im Nervengewebe zeigen sich irgendwelche infiltrative Erscheinungen noch Gefäßveränderungen. Die Pia ist normal.

Die Rindenarchitektonik ist im allgemeinen gewahrt, doch finden sich an *zahlreichen Stellen der Großhirnrinde Verödungsherde* (Abb. 8), die ganz vornehmlich in der dritten Rindenschicht sich entwickelt haben. Viel seltener trifft man sie auch in der fünften. Die übrigen Rindenschichten lassen in ihrem architektonischen Aufbau keine gröberen Störungen erkennen.

Diese kleinen Verödungen sind charakterisiert durch einen umschriebenen Ausfall von Ganglienzellen, bei ganz schwacher Gliareaktion; sie grenzen sich unscharf gegen die geschlossene Umgebung ab und scheinen in Zusammenhang mit den Gefäßen zu stehen, wenigstens trifft man ganz regelmäßig in ihnen kleine Capillaren oder auch

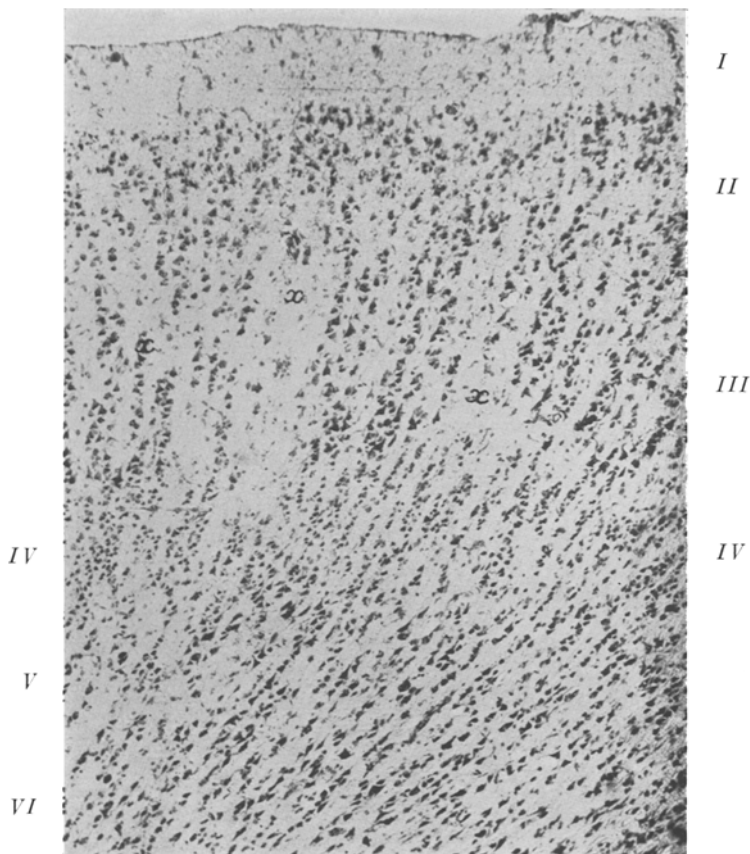


Abb. 8. Fall 2. Area temporalis, Verödungsherde (x) in Lamina III. Nisslfärbung, Mikroph.

mittelgroße Gefäße, die aber keine Veränderungen aufweisen. Abbauprodukte, namentlich auch fettige sind in solchen Herden nicht festzustellen. Eine besondere Bevorzugung bestimmter Rindenbezirke ist nicht zu erweisen.

Etwas größere Verödungen mit kräftigerer protoplasmatischer Gliareaktion finden sich im lockeren Pyramidenband der Ammonshornformation (Abb. 9).

Mit stärkeren Vergrößerungen erkennt man in der Rinde zunächst als auffälligsten Befund eine ganz allgemeine, die ganze Rindenbreite durchsetzende rein *protoplasmatische Gliawucherung*. Die Gliakerne sind durchweg vergrößert, enthalten reichlich feingekörntes Chromatin und reichgestippte plasmatische Ausstrahlungen (vgl. auch Abb. 11). Eine Gliafaservermehrung ist nirgends festzustellen. Nicht zu selten trifft man dabei auch *Gliakernformen durchaus ungewöhnlicher Art* (Abb. 10). Die Gliakerne (Abb. 10 a, *gl'*) sind vergrößert, tragen eine kräftige Chromatinkugel und haben häufig ovale Formen. Daneben finden sich Gliazellen, die um das 3—4fache vergrößert sind, ziemlich blaß erscheinen,

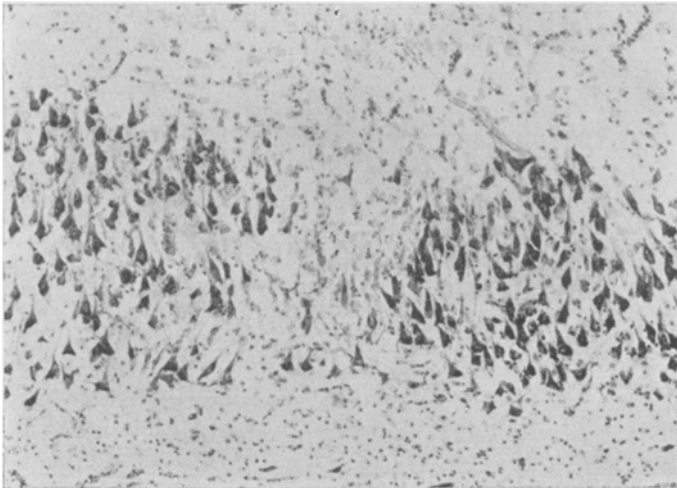


Abb. 9. Fall 2. Verödungsherde im lockeren Pyramidenband der Ammonshornformation. Nisslfärbung, Mikroph.

unregelmäßige Kernkonturen besitzen und durch mehrere Chromatinkugeln auffallen (Abb. 10 b, *gl''*). Derartige Gliiformen, die zweifellos atypisch sind, sind nicht nur in der Rinde zu sehen, sondern auch im Striatum, im Thalamus und in den Ponganglien.

Die *Ganglienzellen* sind ganz allgemein in deutlicher, aber wenig charakteristischer Weise verändert. Völlig normale Ganglienzellen trifft man im Nisslbilde so gut wie nirgends. Dabei herrscht jene Ganglienzellveränderung vor, welche in Abb. 10 b, *ga* zeichnerisch wiedergegeben ist: Der Kern ist gebläht, ziemlich hell, das Chromatingerüst färbt sich nicht scharf, das Kernkörperchen ist exzentrisch verlagert, um den Kern liegen verbackene, dunkel sich färbende Chromatinschollen, während das weitere Protoplasma der Ganglienzellen einen diffusen, körnigen Zerfall der Nisslschollen aufweist. Gut gezeichnete Nisslschollen trifft

man nirgends an. Der Kern ist häufig exzentrisch verlagert und zumeist auch als eine auffallend blasse, helle Scheibe gekennzeichnet. Dazwischen liegen ab und zu Zellformen (Abb. 10a, *ga*), die im ganzen geschrumpft einen dunklen diffus gefärbten Kern besitzen, bei diffus dunkler Protoplasmazeichnung. Manchmal trifft man auch stark geblähte Zellformen mit exzentrischer Kernverlagerung und zentraler Chromatolyse.

Die intrazellulären Fibrillen sind durchschnittlich verklumpt, manchmal auch körnig zerfallen, wobei nicht selten reticuläre Strukturen zur Darstellung gelangen; *eine besondere Argentophilie ist nicht*

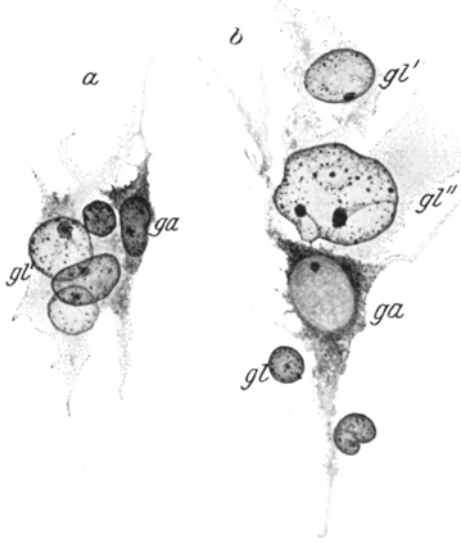


Abb. 10. Ganglienzelldegenerationen (*ga*) und atypische Gliaproliferationen (*gl'*, *gl''*). *gl*=normal große Gliazelle. Großhirnrinde von Fall 2. Nisslfärbung, Zeichnung bei Zeiss-Ölimmersion $\frac{1}{12}$. Kompensations-Okular 4.

zu sehen, ebenso fehlen alle BildereinerFibrillenverdickung oder -verfälschung im Sinne der Alzheimerschen senilen Fibrillenveränderung. In vielen Ganglienzellen sind im übrigen noch recht gute Fibrillen nachzuweisen, ganz vornehmlich in der Peripherie. Auch im Biel-schowsky-Präparate ist die Blähung der Ganglienzellkerne, die sich auch hier als helle, scharf konturierte Scheiben deutlich hervorheben, besonders auffällig.

Eine Verfälschung der Ganglienzellen ist nirgends festzustellen, selbst nicht in Anfängen.

In der Großhirnrinde fand ich noch — und zwar nur in ihr — an ziemlich reichlichen Stellen *corpusculäre Einla-*

gerungen (Abb. 11) von schöner runder Form, die im Nisslbilde sich blaßblau anfärben mit einer etwas dunkleren Färbung im Zentrum. Eine typische Jodfärbung geben sie ebensowenig wie sie sich mit Bestschem Carmin nachweisen lassen. Sie ermangeln auch einer Fettreaktion, während sie sich mit Hämatoxylin dunkelblau darstellen. Sie stehen in ihrer Erscheinungsform den Corpora amylacea nahe, geben aber nicht die für diese typische Jodreaktion und übertreffen jene Gebilde um das Drei- bis Vierfache der Größe. Häufig sind sie von protoplasmatisch gewucherten Strukturen eingeschlossen. In den Ganglienzellen traf ich sie nie.

Während sich diese Körperchen nur in der Großhirnrinde finden, zeigen sich die übrigen besprochenen Veränderungen im ganzen Zentral-

nervensystem, ohne daß sich irgendein Kerngebiet durch eine schwerere Degeneration auszeichnet. Dies gilt namentlich für die ganzen basalen Stammganglien, für die infundibulären Zentren, für den gesamten Hypothalamus und für die Medulla oblongata und spinalis.

Nur das *Dentatum* und die *untere Olive* machen eine Ausnahme. Hier finden sich fast sämtliche Ganglienzellen im Zustande äußerst schwerer Degeneration (Abb. 12). Die Protoplasmazeichnung ist völlig verwaschen, die zentralen Teile um den Kern zumeist aufgeheilt, die Ganglienzellen im ganzen sind geschrumpft und der Kern sehr häufig

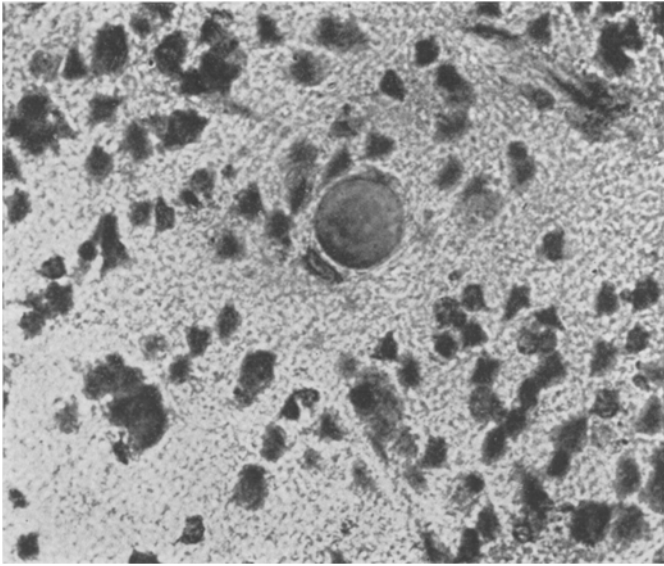


Abb. 11. Corpusculäre Niederschlagsbildung mit protoplasmatischer Gliawucherung und Ganglienzelldegeneration in der Großhirnrinde von Fall 2. Nisslfärbung. Mikroph. bei stärkerer Vergrößerung.

exzentrisch verlagert, färbt sich ganz dunkel, so daß kaum mehr ein Kernkörperchen deutlich wird. Sehr häufig bietet der Kern unregelmäßige Konturen und die Zeichen körniger Auflösung. Andere Ganglienzellen mit ähnlichen Erscheinungen im Protoplasmaleib (Abb. 12x) tragen noch einen exzentrisch gelegenen helleren Kern von annähernd normaler Erscheinungsform. Die Glia macht auch hier einen protoplasmatisch gewucherten Eindruck, doch überwiegen kleine runde dunkle pyknotische Kernformen.

Zusammenfassend sind folgende wesentliche Punkte hervorzuheben: Im Anschluß an eine schwere Geburt — die 7. — mit noch einige Zeit fortbestehenden uterinen Blutungen kam die Frau mit 33 Jahren in

Krankenhausbehandlung wegen allgemeiner Mattigkeit und anämischen Erscheinungen. Seitdem schwinden die Menses, trotzdem macht die Frau ein und 3 Jahre später (1918 und 1920) noch zwei weitere Partus durch; hiernach tritt eine völlige Entkräftung ein. Seit Beginn 1922 steht die Kranke fast dauernd in Krankenhaus- und ärztlicher Behandlung wegen des schweren allgemeinen Erschöpfungszustandes. Körperlich fällt vor allem die blaßgelbe Hautfarbe auf, die trockene, kalte und stellenweise schuppende Haut, das Fehlen der Achsel- und Schambehaarung,

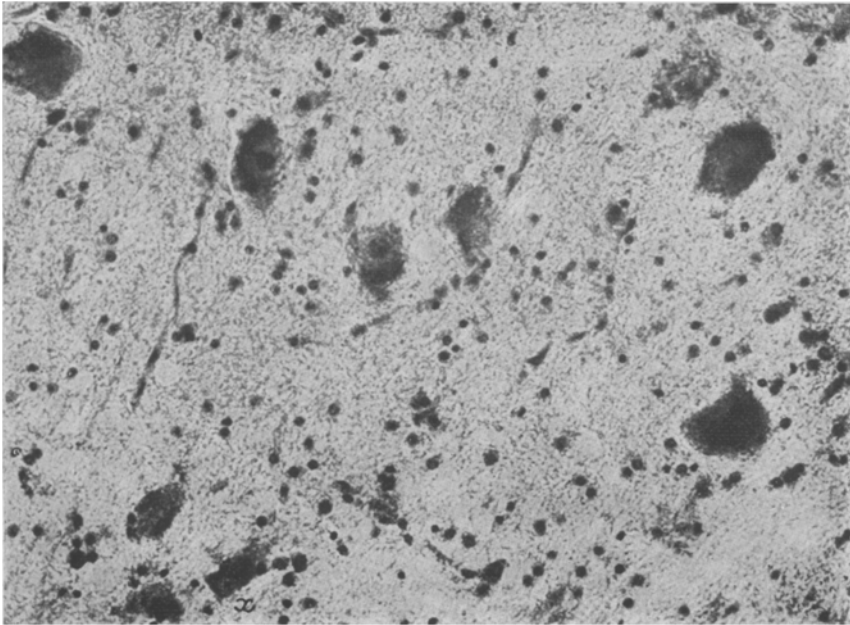


Abb. 12. Schwere Ganglienzelldegeneration von Fall 2 im Dentatum. α = besser erhaltene Ganglienzelle. Nisslfärbung. Mikroph. bei stärkerer Vergrößerung.

der zahnlose Mund und das schwere körperliche, an das Senium erinnernde Siechtum. Die Menses treten nur noch einmal, Januar 1922, auf. *Psychisch* besteht eine allgemeine Apathie, in den letzten Monaten vor dem Tode gesellen sich noch ausgesprochene Störungen hinzu: Die Kranke ist leicht benommen, schläft viel, ist zeitweise unruhig, hat optische und akustische Halluzinationen. Ihre Auffassung und das Denken ist deutlich erschwert, ihre sämtlichen psychischen Reaktionen äußerst verlangsamt, sie zeigt gar keine Spontaneität. Die Sprache ist verwaschen und schleppend, die Schrift ataktisch und zitterig, der Gang auffallend steif und schwankend; der *Oppenheimsche* Reflex ist zeitweise positiv. Dazu treten Ohnmachtsanfälle, Untertemperatur und Ödeme

an den Augenlidern und an den Fußgelenken. Im Blute zeigt sich eine Eosinophilie.

Anatomisch handelt es sich um eine auffallend blasse Leiche von *senilem Gesamthabitus* bei gut entwickeltem *subcutanem Fettpolster*, um einen so gut wie *völligen Schwund der Drüsenhypophyse* bei *relativ gut erhaltener Pars intermedia* und *gliösen Proliferationserscheinungen in der Pars posterior*. Ferner um einen *leichteren Schwund der Schilddrüse* mit *Lymphocyten-Infiltraten* und *fibröser Entartung*, um *fibrösen Schwund leichteren Grades in den Ovarien*, um *auffallend kleine aber sonst normale Nebennieren*. Im Gehirn findet sich eine *diffuse, uncharakteristische, vornehmlich mit Blähung der Zellkerne und Verwaschenheit der Protoplasmastrukturen einhergehende Ganglienzellerkrankung*, um *diffuse protoplasmatische Gliawucherungen zum Teil atypischer Art*, in allen grauen Gebieten um viele *Verödungsherde* ganz vornehmlich in der dritten Rindenschicht, seltener in der fünften, auch im Ammonshorn und um die *Einlagerung eigenartiger corpusculärer Elemente in die Großhirnrinde*.

Nur das Dentatum des Kleinhirns und die untere Olive bieten besonders schwere Ganglienzellerkrankungen.

Hervorzuheben sind dabei noch folgende Punkte:

Die Veränderungen im Zentralnervensystem sind recht diffus entwickelt und zeigen, abgesehen von der besonders schweren Affektion des Dentatum und der unteren Olive keine Bevorzugung bestimmter grauer Zentren.

Die Veränderungen, an sich uncharakteristischer und unspezifischer Art, bieten bei dem Fehlen jeglicher Neigung zu Parenchymverfettung, bei dem Fehlen von Drusenentwicklung und Neurofibrillenverfärbung und -verdickung keine Verwandtschaftsbeziehung zu jenen Veränderungen des Zentralnervensystems, die wir heute als charakteristisch für den senilen Involutionsprozeß im Zentralnervensystem ansehen müssen.

Die protoplasmatische Gliawucherung fällt an einigen Stellen durch die Bildung großer atypischer Kernformen auf.

Die Ätiologie der Hypophysenerkrankung bleibt unklar, ich möchte sie aber ebenfalls wie Simmonds und E. Fraenkel als den Ausgang einer embolischen Nekrose ansehen, welche sich bei dieser Frau an das 6 Jahre vor ihrem Tode durchgemachte schwere Puerperium angeschlossen hat; wenigstens bestehen seitdem die ersten auf unser Krankheitsbild hinweisenden Erscheinungen, die in allmählichem Fortschreiten zum Tode führten. Von besonderem Interesse ist dabei, daß trotz des Aufhörens der Menses noch zwei Schwangerschaften sich entwickelten, nach denen die schon vorher bestehende Entkräftung einen reißenden Fortschritt machte. Da die fibröse Atrophie der Prähypophyse in unserem Falle ganz entsprechend den bisher in der Literatur niedergelegten Beobachtungen anatomisch einen abgeschlossenen älteren Narbenzustand aufweist, müssen wir wohl annehmen, daß der lange zurückliegende

funktionelle Ausfall der Prähypophyse zunächst kompensatorisch durch die Tätigkeit der anderen endokrinen Drüsen bis zu einem gewissen Grade überdeckt wurde, bis schließlich das allmähliche funktionelle Versagen des ganzen neuroendokrinen Systems den für den Körperhaushalt notwendigen hormonalen Gleichgewichtsspiegel nicht mehr aufrechterhalten konnte und unter rascher Progression der Krankheitserscheinungen den tödlichen Ausgang bedingte. Wir sehen ja bei den meisten der bis jetzt beobachteten Fälle dieser Krankheit, daß sich nach einem längeren symptom-schwächeren Vorstadium häufig recht plötzlich der völlige psychische und körperliche Verfall einstellt.

So bringen uns *diese beiden Fälle eine volle Bestätigung der Simmonds-schen Feststellungen*, wobei ich nur noch folgende Punkte hervorheben möchte:

Für gewöhnlich spricht man bei unserem Krankheitsbilde von *hypophysärer Kachexie*, aber schon *Lichtwitz* hat auf Grund seiner klinischen Erfahrungen eine solche Bezeichnung als zu enge zurückgewiesen, und wir sehen auch in den beiden obigen Fällen, daß ein hervorstechendes Symptom der allgemeinen Kachexie, der *Fettschwund*, *fehlen kann*. Bei beiden Kranken bot sich noch eine recht gute Entwicklung des subcutanen Fettpolsters, und als ich den zweiten Fall klinisch sah und untersuchte, fiel mir das gut erhaltene Fettpolster der Kranken im Gegensatz zu dem sonstigen kachektischen Aussehen vor allem auf. *Zondek* hat ja gleichfalls auf ähnliche Verhältnisse aufmerksam gemacht, und auch in dem *Fahrschen* Fall fehlte der Fettschwund. Hier fanden sich in dem geschrumpften und fibrös veränderten Vorderlappen noch Inseln von funktionstüchtigem Gewebe, und *Fahr* meint, daß hier vielleicht kausale Zusammenhänge bestehen könnten. Mein neuer Fall zeigte wohl auch noch Inseln von Drüsenparenchym im Vorderlappen, aber in so schwerer Veränderung, daß hier kaum mehr eine normale Funktion anzunehmen ist; im zweiten Fall bestand eine völlige Prähypophysenatrophie, und dennoch war in beiden Fällen von einem allgemeinen Fettschwund nicht die Rede. Es müssen also wohl kompliziertere Bedingungen hier vorliegen. Jedenfalls scheint es mir zweckmäßiger, den Ausdruck Kachexie für unser Krankheitsbild fallen zu lassen und ganz allgemein, wie dies auch *Lichtwitz* hervorgehoben hat, von *Simmondsscher Krankheit* zu sprechen.

Das Krankheitsbild ähnelt in seinen Erscheinungen weitgehend den Fällen der *Faltaschen Blutdrüsen-sklerose* und zeigt *anatomische Übergänge zu jenen Krankheitsfällen*, bei denen anatomisch die Erkrankung mehrerer endokriner Drüsen mit Einschluß der Hypophyse vorliegt, und die man als *pluriglanduläre Insuffizienz* bezeichnet. Auch *Zondek*, der interessante Beobachtungen solcher Fälle mit anatomischem Befunde mitgeteilt hat, betont die Schwierigkeiten der klinischen Differentialdiagnose gegen-

über der *Simmondsschen* Krankheit. Doch unterscheiden sich die Fälle der *Simmondsschen* Krankheit prinzipiell von jenen der pluriglandulären Insuffizienz dadurch, daß bei ersterer die Hypophysenveränderung weit aus das anatomische Bild beherrscht. Schon aus den von *Simmonds* veröffentlichten Beobachtungen erkennen wir, daß der *gesamte Symptomenkomplex sich anatomisch auf eine reine und ausschließliche Prähypophysenatrophie* zurückführen läßt. In vielen anderen Fällen, z. B. auch in den jüngst aus dem *E. Fraenkelschen* Institute von *E. Müller* dargestellten Falle, zeigte sich neben der völligen Atrophie des Vorderlappens auch ein Fehlen der Pars intermedia bei wechselnden Veränderungen im Hinterlappen.

In unseren beiden Fällen fanden sich neben der das anatomische Bild beherrschenden Hypophysenveränderung noch deutliche Entartungsvorgänge in der *Schilddrüse und den Ovarien bei auffallender Kleinheit der Nebennieren*. Auch in dem *Fahrschen* Falle, bei dem bereits klinisch die Braunfärbung der Haut auf die Nebenniere hinwies, fand sich eine Rinde und Mark ziemlich gleichmäßig betreffende Atrophie der Nebennieren, und in der *Müllerschen* Beobachtung waren die Ovarien fibrös-atrophisch und in der auffallend kleinen Schilddrüse ließen sich nur sehr wenige kleine Follikel mit schlecht färbbarem Kolloid erkennen, alles übrige war durch Bindegewebe und zellreiches lymphatisches Gewebe ersetzt. Die Schilddrüsenveränderung dieses Falles ist zweifellos noch hochgradiger wie in meinem zweiten Fall. Solche Beobachtungen bilden *klinische und anatomische Übergänge zu den Fällen der pluriglandulären Insuffizienz*. Bemerkenswert ist die *therapeutische Beeinflussung unseres Krankheitsbildes durch Hypophysenvorderlappenpräparate*, wie es zuerst von *E. Fraenkel* vorgeschlagen und von *Reye, Nonne, Zondek, Büchler, Lichtwitz* mit Erfolg durchgeführt wurde.

Es läßt sich zunächst schwer entscheiden, wie sich die Veränderungen in der Schilddrüse, den Nebennieren und Geschlechtsdrüsen zu jenen der Hypophyse genetisch verhalten. Immerhin ist es denkbar, daß die *primäre Hypophysenstörung in dem ganzen endokrinen System nicht nur funktionelle, sondern auch anatomische Störungen sekundär setzt, auf die dann die allmähliche Progression der klinischen Erscheinungen und das schließliche Versagen des ganzen neuroendokrinen Systems zu beziehen ist*.

Nur unter Berücksichtigung der funktionellen Zusammenhänge im ganzen neuroendokrinen System werden auch jene Beobachtungen unserem Verständnis näher gerückt, bei denen sich *als Nebebefund bei der Sektion hochgradige Veränderungen in der Hypophyse zeigen, ohne daß entsprechende Erscheinungen klinisch deutlich aufgefallen wären*. So beobachtete ich bei einer Gehirnarteriosklerose an Stelle der Hypophyse eine mit kalkigem Inhalt angefüllte Cyste, in der sich mikroskopisch keine Reste von Drüsengewebe mehr feststellen ließen. Nur eine gewisse

Fettsucht kann epikritisch auf die Hypophyse bezogen werden. Nebenbei sei bemerkt, daß sich im Gehirne dieses Kranken typische arteriosklerotische Veränderungen fanden, ohne die *Alzheimersche* Fibrillenverdickung und ohne Drusenentwicklung.

Was schließlich die *Veränderungen im Zentralnervensystem* solcher Fälle angeht, so kann für diese Frage nur der zweite oben mitgeteilte Fall Verwendung finden. *Das Zentralnervensystem bot hier eine zweifellos bestehende diffuse Parenchymerkrankung, die, an sich uncharakteristisch, immerhin eine deutliche Erkrankung des zentralen Nervengewebes anzeigt.* Die ganze Art und Ausdehnung des Prozesses erinnert mich am meisten an den Gehirnbefund, den ich in einem Falle *Addisonscher Krankheit* erheben konnte¹⁾. Wie die *corpusculären Niederschlagsbildungen* zu bewerten sind, kann ich zunächst nicht entscheiden. Jedenfalls sind sie nicht zu identifizieren mit den charakteristischen von *Lafora* und *Westphal* und *Sioli* bei der Myoclonusepilepsie beschriebenen Niederschlagsbildungen und Einschlüssen in den Ganglienzellen, die mit dem *Bestschen* Carmin eine deutliche Reaktion geben. Die Feststellung, daß der erste Fall solcher corpusculärer Bildungen ermangelte, läßt sie mehr als zufälligen Nebebefund erscheinen.

Die übrigen Gehirnveränderungen, die sich in dem zweiten beschriebenen Falle nachweisen ließen, möchte ich beim Fehlen jedes anderen pathogenetischen Momentes als *sekundäre Folgen der Hypophysenveränderungen und pluriglandulären Stoffwechselstörung* ansehen im gleichen Sinne, wie ich ähnliche Zusammenhänge für die bei der *Addisonschen Krankheit* im Zentralnervensystem erhobenen Befunde betont habe. Diese Veränderungen im zentralen Nervenparenchym sind offenbar in Parallele zu setzen mit den auffallenden *psychischen Störungen und nervösen Ausfallerscheinungen* (Gang- und Sprachstörungen, Romberg, Schwindel, angedeutete Pyramidenbahnsymptome u. dgl.) dieser Fälle.

Zu betonen ist dabei, daß die grauen Zentren des Zentralnervensystems in ziemlich gleicher Schwere erkrankt sind, und daß sich keine auffallende Prädilektion einzelner Teile oder Systeme erkennen läßt. Nur das Dentatum und die untere Olive war im 2. Falle deutlich schwerer betroffen im Gegensatz zu den infundibulären Kerngebieten, die keineswegs eine Ausnahmestellung einnehmen. An den Gefäßwänden ließen sich keine sicheren Störungen nachweisen.

Von besonderem Interesse erscheint mir die Feststellung, daß *die gefundene Parenchymentartung des Zentralnervensystems durchaus nicht jenen Veränderungen entspricht, die wir als den typischen Befund im Zentralnervensystem beim normalen und pathologischen senilen Involutions-*

¹⁾ Vgl. auch den oben zitierten Fall *Lange-Creutzfeld*, bei dem die Eigenart der diffusen Parenchymerkrankung des Zentralnervensystems in vielen Zügen mit diesen Befunden übereinstimmt.

vorgänge ansehen müssen. Es fehlt jede Verfettung des Parenchyms namentlich der Ganglienzellen, jede Fibrillenverdickung und die senile Drusenentwicklung. Dabei ist zu berücksichtigen, daß der Prozeß bei unseren Kranken nachweislich jahrelang bestand, also Zeit hatte, sich spezifisch im Zentralnervensystem auszuwirken.

So sehen wir, daß *den oben angeführten Theorien, die zwischen bestimmten Hirnveränderungen nach tierexperimenteller Ausschaltung endokriner Drüsen und senilen Parenchymstörungen im menschlichen Gehirn gewisse Analogien aufzufinden glauben, in unseren Befunden an recht beweiskräftigem menschlichen Material keine Stütze erwächst. Der allgemeine senile Aufbrauch und Involutionvorgang im menschlichen Gehirn wird mit dem Schlagwort einer pluriglandulären Insuffizienz keineswegs erschöpfend erklärt.*

Immerhin betonen die obigen Fälle *die Wichtigkeit der mikroskopischen Untersuchung des Zentralnervensystems bei diesem Krankheitsbilde.* Im ersten Falle konnte eine begleitende beginnende tuberkulöse Meningoencephalitis nachgewiesen werden, die sich makroskopisch dem Blicke entzogen hatte; im zweiten Falle fanden sich *bemerkenswerte Veränderungen im Zentralnervensystem, welche die für die menschliche Pathologie so bedeutungsvolle Frage beleuchten, wie das Zentralnervensystem auf eine länger bestehende Hypophysenerkrankung und Insuffizienz des endokrinen Systems reagiert.*

Literaturverzeichnis.

- Adler, L., Schilddrüse und Wärmeregulation. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **86**. 1920. Über die Angriffspunkte der Blutdrüsenhormone bei der Wärmeregulation, weitere Untersuchungen an Winterschläfern. Ebenda **87**. 1920. — Balli, Lesioni del reticolo neurofibrillare endocellulare in mammiferi adulti totalmente o parzialmente privati dell'apparechio tiro-paratiroidio e loro rapporti colla temperatura. Riv. sperim. di freniatr., Arch. Ital. per le malatt. nerv. e ment. **32**. — Biedl, A., Physiologie und Pathologie der Hypophyse. I. F. Bergmann, München 1922. — Blum und Marx, Zur Physiologie der Schilddrüse und der Epithelkörperchen. I. Schilddrüse, Epithelkörper und Adrenalinglykosurie. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **159**. 1914. — Büchler, Psychische Störungen im Verlaufe der Hypophysenerkrankungen. Klin. Wochenschr. **2**, Nr. 13. 1923. Beiträge zu den Hypophysenveränderungen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **72**. 1921. — Dresel, K., Der Einfluß des vegetativen Nervensystems auf die Adrenalinblutdruckkurve. Zugleich ein Beitrag zur Erklärung des Wirkungsmechanismus des autonomen und sympathischen Nervensystems. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **22**. 1921. — Fahr, Th., Beiträge zur Pathol. der Hypophyse. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 8. — Fraenkel, E., Kachexie hypophysären Ursprungs. Ebenda 1916, Nr. 44. — Froment, J., Les syndromes hypophysaires. Rev. neurol. **19**, Nr. 6. 1922. — Hart, Berlin. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 21. — Jakob, A., Über atypische Gliareaktion im Zentralnervensystem. Zugleich ein Beitrag zur Frage nach den Hirnveränderungen bei der Addison'schen Krankheit. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **69**. 1921. — Josephy, H., Über einige seltene klinisch

und anatomisch interessante Hirntumoren. Verhandl. dtsch. Nervenärzte. Vogel, Leipzig 1922. — *Kestner*, Über den Gaswechsel bei Hypophysenerkrankungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1921. — *Leschke, E.*, Beiträge zur klinischen Pathologie des Zwischenhirns. I. Mitt.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über Diabetes insipidus, seine Beziehungen zur Hypophyse und zum Zwischenhirn. — *Lewy, F. H.*, Zur Lehre vom Tonus und Bewegung. Monographiensammlung. Julius Springer, Berlin 1923. — *Meggendorfer*, Über Vortäuschung verschiedener Nervenkrankheiten durch Hypophysentumoren. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **55**. 1916. — *Müller, E.*, Fall von hochgradigem Schwund der Schilddrüse und Hypophyse. Demonstration im biologischen Verein Hamburg, Mai 1923. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. — *Nonne*, Über die hypophysäre Form der Hirnlues. Verhandl. d. Ges. dtsch. Nervenärzte. Vogel, Leipzig 1922. — *Plaut, R.*, Über den respiratorischen Gaswechsel bei Erkrankungen der Hypophyse. Dtsch. med. Wochenschr. 1922. — *Simmonds, M.*, Über Hypophysisschwund mit tötlichem Ausgang. Dtsch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 7. — *Simmonds, M.*, Über embolische Prozesse in der Hypophysis. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **217**. 1914. — *Simmonds, M.*, Atrophie des Hypophysisvorderlappens und hypophysäre Kachexie. Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 31. — *Simmonds, M.*, Zwergwuchs bei Atrophie des Hypophysisvorderlappens. Ebenda 1919, Nr. 18. — *Westphal, A.*, Organische Erkrankungen des Zentralnervensystems und ihre Beziehungen zu vorausgegangener operativer Entfernung endokriner Drüsen. Klin. Wochenschr. **2**, Nr. 22. 1923. — *Weygandt, W.*, Psychische Störungen bei hypophysärer Fettsucht. Münch. med. Wochenschr. 1921. — *Zondek, H.*, Über pluri-glanduläre Insuffizienz. Dtsch. med. Wochenschr. 1923. Nr. 11.
