

(Aus dem Pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses Moabit in Berlin
[Direktor: Geh. Rat Prof. *Benda*]).

Beiträge zur Kasuistik der Hypophysentumoren.

Von

Dr. **Rinaldo Rinaldi.**

(Eingegangen am 21. Juli 1923.)

Die übersichtliche Schilderung der die Hypophysenanlage bildenden Elemente, ihrer Genese bis zum normalen morphologischen Ausdruck und der biologischen Bedeutung, welche ihnen zugeschrieben wird, erleichtert das Studium der anatomisch-pathologischen Eigentümlichkeiten einiger Tumoren der Hypophyse, die Herr Professor *Benda* in liebenswürdiger Bereitwilligkeit zu unserer Verfügung gestellt hat.

Die Hypophyse besteht aus drei anatomisch, physiologisch und embryologisch scharf unterschiedenen Teilen: einem Vorderlappen oder Drüsenhypophyse, einem Hinterlappen oder Neurohypophyse und einer Pars intermedia.

Der drüsige Vorderlappen wird durch ein zartes, bindegewebiges und gefäßreiches Gerüst, das sich von der fibrösen Kapsel abzweigt, gebildet, und indem es sich zu einem Reticulum verflechtet, grenzt es zahlreiche kleine Alveolen ab. Das drüsige Parenchym, das also in ineinander-mündende Stränge, in Drüsenläppchen und Follikel geordnet ist, stellt Zellenelemente von drei deutlichen Typen dar: die Hauptzellen oder Chromophoben von *Flesch*, mit spärlichem, undeutlichem Cytoplasma, bläschenförmigem Kern mit sehr deutlichem Chromatinnetz; die eosinophilen Zellen mit reichlichem Cytoplasma, scharfen Grenzen und mit durch Eosin hochrot gefärbten Körnchen von verschiedener Größe, kleinem, rundem und nicht selten pyknotischem, exzentrisch liegendem Kern; die cyanophilen Zellen, mit ebenfalls gut begrenztem Cytoplasma, großen Fettvakuolen und durch Hämatoxylin blau gefärbten Körnchen, rundem, hellem, ebenfalls exzentrischem Kern, der durch Verdickung der metaplasmatischen Körnchen zuweilen wenig sichtbar ist. Eosinophile und cyanophile Zellen bilden zusammen die chromophilen von *Flesch*. Diese drei Zellarten, von *Benda* als verschiedene histologische Erscheinungen desselben Elements in aufeinanderfolgenden Phasen der funktionellen Tätigkeit aufgefaßt, werden von anderen Autoren als differenzierte, feste und im Erwachsenen, schon in der ontogenetischen

Entwicklung zu deutlichen und verschiedenen Funktionen bestimmte Zellarten betrachtet. Die topographische, fast konstante und charakteristische Anordnung dieser Elemente, die Möglichkeit, Adenome von einem ausschließlichen Zelltypus zu bilden und die autonomen Rückwirkungen, welche sie gegenüber verschiedenartigen Zuständen (Schwangerschaft, Kastration, kompensatorische Hyperplasie in partiellen Abtrennungen) erregen, werden als ausschlaggebende Argumente gegen die funktionelle, cyclische Evolution des Hypophysenepithels angesehen. Aber die Gleichmäßigkeit der Zellart im Neugeborenen, die strukturelle Analogie mit anderen Drüsen von innerer Absonderung, wie die Parathyreoidea, in welchen der Zellumwandlungsprozeß vom chromophoben in den chromophilen Prozeß deutlicher ist (*Pepere*), neigt man logischerweise zur ersten Auffassung, auch wenn es schwer ist, die Stadien dieser vielgestaltigen, funktionellen Tätigkeit histologisch zusammenzufassen. Bestätigen ferner diese Zellmodifikationen, die in den verschiedenen physiologischen und pathologischen Verhältnissen auftreten und, wenn der modifikatorische Reiz entfernt wird, verschwinden, nicht etwa besser die einheitliche Auffassung der Hypophysenzellen vorbehaltlich der verschiedenen histologischen Umwandlungen nach Maßgabe der Funktion?

Der Hinterlappen der Hypophyse oder Nerventeil ist aus einem lockeren Stroma, in dem man zwischen spärlichen Bindegewebelementen, Nervenfasern in reichem Geflecht, zahlreiche vereinzelte runde Kerne, Neurogliazellen vielleicht mit sekretorischer Tätigkeit bemerkt, gebildet. Ganglienzellen scheinen zu fehlen, die Gefäße sind sehr spärlich. In dem Protoplasma der Neurogliazellen und in den Zwischenräumen dieses Gewebes, also einer ursprünglichen Glia ähnlich, sieht man zahlreiche Pigmenthaufen, die sich mit dem Alter vergrößern. *Pende* hält sie für ein Produkt des Metabolismus von den ursprünglichen Zellen derselben Glia, andere bringen sie in Zusammenhang mit dem Eindringen von Zellen des Vorderlappens in den Hinterlappen.

Die Pars intermedia der Hypophyse befindet sich an der Stelle, wo der Vorderlappen mit dem Hinterlappen in Berührung kommt. Während sie bei einigen Tieren eine vollständige Entwicklung zeigt, ist sie beim erwachsenen Menschen auf eine einfache Spalte oder auf eine Reihe von ovalen, mit Kolloid erfüllten Bläschen, welche die Reste der ursprünglichen Hypophysenhöhle vorstellen, reduziert. Die Wand dieser Höhlen ist von kubischen Zellen mit großem chromatinarmen Kern und hellem Protoplasma umkleidet. Im ganzen sehen diese Zellen stark den Hauptzellen, aber einen deutlicheren embryonalen Charakter bewahren, ähnlich, doch finden sich manchmal auch einwandfreie eosinophile und seltener auch cyanophile Zellen in dem Epithel der Cystenwand. Auch sind die Cysten nicht nur auf die Gegend der Pars

intermedia beschränkt, sondern finden sich auch in anderen Partien des Vorderlappens. In der Nähe der Zwischenregion oder eigentlich mehr in der Nähe ihrer seitlichen Ränder bemerkt man ferner manchmal Cysten oder Kanäle mit abgeplattetem Epithel, Kernhaufen und Haufen oder Nester von platten, übereinanderliegenden Zellen, die *Erdheim* als Rückstände des Pflasterepithels und des Rachendivertikels ansieht.

Die Gehirnhypophyse ist demnach ein aus der Verbindung von mindestens zwei struktural und physiologisch durchaus verschiedenen Teilen gebildetes Organ. Ihre Entwicklung ist um das vierzigste Lebensjahr vollendet (*Cagnetto*). Von dieser Beobachtung ausgehend, rät *Löwenstein*, um die Häufigkeit der Hyperplasie und der Tumoren in der Hypophyse zu verstehen, nicht bei dem Befund des ontogenetischen Prozesses bei der Geburt des Individuums stehenzubleiben, sondern ihn bis zur vollkommenen Entwicklung zu verfolgen. Wir werden jedoch die Hypophysenanlage mit den gesamten Formationen, die in ihren aufeinanderfolgenden Evolutionen von ihr herrühren, nicht ausführlich beschreiben. Wir erinnern nur daran, daß an ihrer Bildung sowohl das Ekto- als das Entoderm des Rachens teilnehmen, ebenso der Zwischenhirnboden. Wir werden die wichtigste Rolle, die das Mesenchym an der Schädelbasis spielt, nicht vergessen. Es durchbricht, sich verknorpelnd, den Zellstrang zwischen Mundbucht und Hauptorgan und läßt so eine Gehirnhypophyse und die sog. Rachendachhypophyse innerhalb der knöchernen Schädelbasis entstehen. Dem Rachenepithel angehörende Elemente folgen oft der Hypophysenanlage in ihrem Aufstieg und bilden jene vereinzelt Anhäufungen der *Malpighi*-Zellen, die man an den Seiten der Mittelzone bemerkt. Die Neubildungen, die von ihnen herrühren können, werden natürlich, wie in den Tumoren des Zahnkeims, verschiedene histologische Eigentümlichkeiten, je nach dem Alter des abgelösten Keims, annehmen.

Diese ganze Beschaffenheit des Organs ist jedoch nur ein Stadium seiner Entwicklung. Seine Parenchymelemente erreichen erst später die Grenze, zu der sie auf ihrer Evolutionsskala hinstreben. In den ersten Monaten des Extrauterinlebens bewahren die epithelialen Zellen des Vorderlappens und der Pars intermedia tatsächlich noch den indifferenten embryonalen Typus. Allmählich führen sie dann ihre Differenzierung in chromophile und chromophobe aus. Aber auch bei vollständiger Differenzierung bleibt der embryonale Charakter der ursprünglichen Zellen gewahrt, wenigstens teilweise in den Hauptzellen, welche den Typus und daher die Potenz der indifferenten Zelle beibehalten: Wachstums- und Anpassungspotenz, die sich nicht nur in den fortgesetzten morphologischen Veränderungen, sondern auch in der Art ihres Verhaltens zur unmittelbaren organischen Umgebung äußert. Zellen des Vorderlappens durchbrechen ohne besonderen Antrieb oder

Anaplasie die Grenzen desselben Organs und bilden an den Stellen, wo die Kapselwand einen geringeren Widerstand zeigt, Brüche (Hernien), wandern in den Hinterlappen und bewahren, vom Muttergewebe isoliert, Lebens-, Entwicklungs- und Funktionsmöglichkeiten. Der Vorderlappen ist daher kein sich auf dem Involutionswege befindender Gehirnanhang, sondern ein Organ in voller und tätiger Entwicklung. Auch die Phylogenese, welche uns die Hypophyse nur in den höheren Wirbeltieren zeigt, bestätigt mit ihrer Lehre diese Anschauung. Aber ein noch deutlicheres Zeichen dieser Tätigkeit, dieser unbestimmten Wachstumspotenz der Epithelialelemente ist uns durch den charakteristischen und häufigen Befund von Hyperplasien gegeben, die auch auf einen einzigen Alveolus beschränkt, in der Folge der Ausgangspunkt einer Neubildung werden können. Das Wachstum der Hypophysenadenome zeigt einige bemerkenswerte Eigentümlichkeiten. Wie im Adenom der Leber, sehen wir auch in der Hypophyse einen direkten Übergang und eine Fortpflanzung des Gewebes zwischen Drüse und Tumor. Die Drüse bietet ihr alveoläres Stroma dem atypisch wuchernden Epithel dar und leitet es in seiner Entwicklung. Es ist unmöglich, scharfe Grenzen in diesem allmählichen und fortschreitendem Wachstum, das von der einfachen Hyperplasie bis zum bösartigen Adenom gelangt, festzustellen. Wenn die Zunahme der Epithelialelemente sich auf eine einzige Alveole beschränkt, haben wir die sogenannte adenomatöse Hyperplasie nach *Löwenstein*. Ihr folgt das alveoläre Adenom, welches jedoch, wenn es keine Wiederholung und Weiterbildung des Muttergewebes ist, im allgemeinen durch das Vorkommen in den Alveolen einer einzigen Zellart charakterisiert wird. Wenn das Stroma vorherrscht, haben wir das Bild des Fibroadenoms, und wenn das Epithel vorherrscht, den Typus des bösartigen Adenoms. Der fast ausschließlich aus Epithelialelementen gebildete Tumor stellt sich dann als ein ungeheurer Haufen von ungeordneten Zellen dar, weil die bindegewebigen Elemente in ihrer Funktion ungleich werden. Nur die Gefäße bleiben, und um ihre Wand, oftmals auf einen dünnen Schlauch von endothelialen, hyalinen Zellen beschränkt, versuchen sich die Elemente des Tumors zu ordnen. Und dann bemerken wir um einige Capillarsprossen die sogenannten Sternformen. Die Zellen verlieren ihre Körnchenausscheidung und nehmen ein fötales Aussehen an. Entartungserscheinungen und Cystenbildung treten hin und wieder auf. Das Bild des bösartigen Adenoms vervollständigt sich später. Das normale Gewebe ist vollständig ersetzt, die Kapsel, unfähig, die wuchernden Elemente zurückzuhalten, wird durchbrochen, und zu den Symptomen der Dysfunktion kommen bedeutendere des Herdes und der Kachexie hinzu.

Das infiltrierende Wachstum, welches das bösartige Adenom in der Nähe der Strecke der Normaldrüse annimmt, kann nicht in Erwägung

gezogen werden, um eine Diagnose über Bösartigkeit festzustellen, weil sich auch im gutartigen Adenom, das makroskopisch wie ein scharf begrenzter und umschriebener Knoten erscheint, die normalen Alveolen mit den neoplastischen ohne Unterbrechung weiterbilden.

Zum Studium des uns zur Verfügung gestellten Materials haben wir, außer den gewöhnlichen Färbemethoden mit Hämatoxylin, Eosin und van Gieson, die Methode von *Cagnetto* zum Nachweis der fuchsinophilen Granula, Modifikation der bekannten *Altmann*schen Methode, die Methode von *Mallory* — Säurefuchsin — Anilinblau — Goldorange — und die von *Erdheim* mit Kresofuchsin und die von *Heidenhain* mit Hämatoxylin angewandt. Die Kernfärbung wird nach der Methode von *Benda* mit Eisenhämatoxylin ausgeführt.

Ein besonderes interessantes Resultat gab uns die Methode von *Cagnetto* in den Versuchsfärbungen gewöhnlicher Hypophysen. Mit einer nicht übermäßigen Differenzierung in Pikrinsäure zeigt es in schöner Klarheit fuchsinophile Granula, auch in den Zellen mit stark cyanophilem Protoplasma. Diese beiläufigen Resultate führen wir zur Bestätigung der Hypothese *Bendas* an. Mit Kresofuchsin erzielten wir kein Resultat. Die besten Färbungen erhielten wir jedoch durch die *Mallory*-Methode, indem wir der Färbung mit Fuchsin eine ergänzende Fixierung von zwei Stunden in einprozentigem Sublimat der schon auf den Deckgläsern aufgezogenen Schnitte vorangehen ließen.

I. Fall. Puschmann 88. 2. III. 1918.

Die Hypophyse ist in eine regelmäßig runde, teigige, weiche, nußgroße Masse verwandelt, in welcher es nicht möglich ist, die verschiedenen Teile, die das Organ normalerweise bilden, zu unterscheiden. Die bindegewebige Kapsel umkleidet nur zum Teil diese Masse, wo sie fehlt, erscheint die äußere Oberfläche des Tumors faltig und zerbrechlich. Auf dem Durchschnitt zeigt er ein gleichmäßig grauweißes Gewebe mit markigem Aussehen.

Zwei Scheiben von 4 mm Stärke, durch das ganze Organ in sagittaler Richtung geschnitten, werden zur mikroskopischen Untersuchung genommen.

Einbettung in Paraffin. — Angegebene Färbungen. Histologischer Befund: Mit schwacher Vergrößerung bemerkt man, teilweise von einer starken Bindegewebskapsel umgeben, eine große Anhäufung von epithelialeem Gewebe, das unregelmäßig angeordnet und um kleine Gefäße und spärliche Capillarsprossen gruppiert, den Aufbau keines Organs zeigt. Bindegewebige Balken, offenbar degenerierend, sind hin und wieder anzutreffen. Die epithelialen Elemente zeigen sich in ihrer großen Mehrheit voneinander isoliert. Der Protoplasmaleib ist wie zusammengeschrumpft, die Grenze des Cytoplasmas sehr scharf, jedoch von den verschiedensten Formen. Nur um die Capillarsprossen versuchen sich die Zellen zu ordnen, und indem sie sich unmittelbar an der Endothelialwand in einfachen oder doppelten Schichten lagern, geben sie zu den sogenannten Sternbildungen Anlaß, während sie sich um die größeren Gefäße wie ein Mantel legen.

Das atypisch gewucherte Epithel beherrscht voll das ganze Gebiet. Nur auf einer kurzen Strecke, wahrscheinlich dem hinteren Teil des Vorderlappens entsprechend, finden wir einen kleinen Rest der hervorragend atrophischen Drüse. Der Druck hat das Lumen ihrer Alveolen ungeheuer reduziert, während die sich

einander genäherten bindegewebigen Balken vergrößert erscheinen. In den engen parallelen Spalten, die sich abgrenzen, entdecken wir eine einzige Schicht von kleinen, kubischen oder auch abgeplatteten chromophilen Zellen. Jedoch stellen sich die Alveolen, die mit der Masse des Tumors in direkte Berührung kommen und den Ausgangspunkt zur Neubildung bezeichnen, vergrößert und auseinanderklaffend dar. Eine Strecke ihrer Bindegewebsgrenze ist durchbrochen, und dem drüsigen Parenchym angehörige Zellen und atypische Zellen erfüllen sie wirr durcheinander. In der Nähe dieser Strecke der normalen Drüse, aber zwischen den Elementen des Tumors liegend, bemerkt man zahlreiche cystische Bildungen. Ihre Größe ist verschieden. Der zum Teil homogene Inhalt wird manchmal durch Eosin, manchmal durch Hämatoxylin gefärbt; wenn er gekörnt ist, nimmt er scharf und ausschließlich Farbsäuren an. Diese beiden Absonderungsarten sind oft in derselben Cyste vereinigt. Die Wand wird von einer einzigen, meist auf eine dünne, bindegewebige Membran gestützte Epithelschicht gebildet. Abgelöste Epithelialelemente sind oft dem Kolloid beigemischt. Kein Rest der Neurohypophyse. Ein zylindrisches Flimmerepithel grenzt äußerlich jene Strecke des schon beobachteten normalen Vorderlappens ab.

Mit stärkerer Vergrößerung sieht man einige interessante morphologische Veränderungen: das Epithel des Tumors geht von der rundlichen, kleinen zur polygonalen und Spindelzelle über, während das Protoplasma, meist spärlich, zuweilen auch reichlich, eine regelmäßige oder ausgefrante Grenze zeigt. In der größten Anzahl der Zellen körnchenfrei, färbt es sich vorzugsweise mit Hämatoxylin und Anilinblau. Die Kerne sind bisweilen groß, bläschenförmig, mit sichtbarem Chromatinnetz, bisweilen klein, stark gefärbt, pyknotisch und exzentrisch im Verhältnis zum Protoplasma. Im letzteren Falle stimmen sie mit den Zellen von reichlicherem Protoplasma überein, während sie im ersteren den kleinen, rundlichen Elementen angehören. Man kann keine Spuren von Kernteilungen bemerken. Aber diese cyanophilen Elemente, die man in großer Menge im Zentrum des Tumors, wo die Blutversorgung geringer ist, bemerkt, sind nicht die einzigen Vertreter der atypisch gewucherten Zellart, wie es zu erwarten wäre. In einigen Strecken des Tumors, wo eine größere Dichtigkeit zu bemerken ist, zeigt sich das Epithelialgewebe aus großen, polygonalen Elementen, mit exzentrischem, pyknotischem Kern und acidophilem, granulaerfülltem Protoplasma gebildet. Manchmal gehen diese Körnchen ineinander über, und in dem Protoplasma bilden sich mit Kolloid erfüllte Vakuolen. Diesen acidophilen Zellen, jedoch in kleiner Menge beigemischt, sieht man auch Elemente mit stark basophilem Protoplasma. Der Gegensatz zwischen den beiden Zellarten wird hauptsächlich bei Malory- und der van Gieson-Färbung offenbar.

Die erste Anlage der Cysten wird durch volle Follikelformationen gebildet. Die kugelförmigen Elemente mit deutlichem Kern und blassem, undeutlichem Protoplasma, welche sie bilden, wandeln sich beim Erscheinen und beim Vermehren der Ausscheidung nach und nach in zylindrische, kubische und platte um. In den großen inhaltsleeren Cysten wird das Epithel wieder kubisch und an manchen Stellen zylindrisch. Das Epithel, welches mit einer einzigen Schicht von zylindrischen Zellen, die scheinbar äußere Oberfläche des Tumors bedeckt auf der Strecke, wo wir noch einen Rest der normalen Hypophyse voranden, ist mit einem deutlichen Cuticularsaum und zahlreichen Härchen versehen. Es liegt auf einem Bindegewebshäutchen. Das Zellprotoplasma ist stark acidophil und fein granuliert; der teils abgeplattete, teils längliche basale Kern liegt in der Längsrichtung der Zelle. Einige spärliche Elemente dieser Epithelschicht haben helles, durchscheinendes Protoplasma und rundlichen, zentralen Kern. Wir sehen hier, daß der Tumor bis an die Schleimhaut der Keilbeinhöhle vorgedrungen ist.

Das Stroma des Tumors, auf das geringe Bindegewebe, welches die Gefäße umgibt, reduziert, neigt zur Hyalinisierung. Auch die Gefäße zeigen eine Verdickung und Homogenisierung ihrer Wände. Der Blutgehalt ist gering. Man findet jedoch keine nekrotischen Herde im Tumor. An der Übergangsstelle zwischen Tumor und Hypophyse und noch genauer in den letzten Alveolen, die noch ihre Bindegewebsgrenze bewahren, überwiegen schon jene kleinen, rundlichen Gebilde mit bläschenförmigem Kern und hellem Protoplasma, die wir auch im Tumor vorfinden. Wir dürfen diese Elemente nicht mit den Hauptzellen, denen sie sich jedoch nähern, oder mit den basophilen vergleichen; sie können nur als embryonale, höchst anaplastische Formen aufgefaßt werden.

Zusammenfassend haben wir einen epithelialen Tumor vor uns, der, von einer Drüse mit alveolärer Struktur herrührend, ohne in seinem Wachstum irgendein strukturelles Schema zu wiederholen, die Grenzen des Organs, in dem er sich entwickelte, durchbrochen hat. Die gewucherten Elemente, die fortschreitend ihre Entdifferenzierung erlangen, haben nach und nach ihre spezifische, funktionelle Eigenschaft verloren und zeigen daher kein einheitliches histologisches Aussehen. Wir befinden uns demnach einem charakteristischen, bösartigen Hypophysenadenom von gemischtem Typus gegenüber.

II. Fall. K. S. 818, Fehmer 347, 14. VI. 1918.

Hypophyse stark vergrößert. Die Vermehrung des Volumens tritt nur im Vorderlappen, der regelmäßig, rundlich und kugelig, die Größe einer Nuß erreicht, auf. Die Bindegewebekapsel ist auf einer kurzen Strecke des vorderen Teiles, wahrscheinlich durch Quetschen während der Herausnahme, durchbrochen. Beim Durchschnitt zeigt sie eine trübe, peripherische, verhältnismäßig zusammenhängende derbe Schicht, während das Zentrum in ein gleichmäßig grauweißes glänzendes Gewebe von breiähnlicher Konsistenz verwandelt ist. Ein Teil dieses zentralen, erweichten Herdes zerbröckelt und geht beim Schneiden eines Stückes für die Einbettung verloren.

Einbettung in Paraffin. — Angegebene Färbungen. H. B. Die wichtigsten Veränderungen finden wir im Vorderlappen, dessen Zentrum gänzlich von einer reichlichen atypischen, epithelialen Wucherung in Anspruch genommen ist. Kleine Elemente mit kugeligem Kern, geringem und undeutlichem Protoplasma sind unregelmäßig in mehreren konzentrischen oder parallelen Schichten um die Capillaren geordnet. Andere sind vereinzelt und hin und wieder mit zahlreichen ausgeschiedenen Blutkörperchen gemischt. Das Stroma ist sehr spärlich, noch spärlicher als in dem vorher beschriebenen Tumor. Die Gefäße mit ihren Capillarsprossen bilden fast allein das Stützgewebe. Dagegen ist die Peripherie durch eine mehr oder weniger abgeplattete Strecke der normalen Drüse zwischen Bindegewebekapsel und Tumor gedrängt, ausgezeichnet. In ihr sind manchmal Zeichen von Atrophie, manchmal von Hyperplasie zu bemerken. An einer Stelle der Vorderwand ist die Kapsel, die sich nach und nach verdünnt hat, durchbrochen, und zwischen ihren auseinandergebreiteten Lamellen brechen sich die Tumorelemente nach außen Bahn. Die Grenze zwischen Tumor und normaler Drüse ist an einigen Stellen sehr deutlich. Zuweilen ist sie durch einen reichlichen Bluterguß, der das Tumorparenchym zerreißt, die Elemente isoliert und in ihnen Rückbildungserscheinungen hervorruft, gekennzeichnet. Zuweilen ist die Grenze unscharf und von kleinen, mit Kolloid erfüllten Cystenbildungen begleitet. Der Hinterlappen der Hypophyse zeigt keine bemerkenswerte Veränderung. Die Pars intermedia ist auf eine dünne, kolloiderfüllte und teilweise mit einschichtigem, plattem Epithel

bekleidete Spalte reduziert. Der Tumor besteht aus einer einzigen Zellart. Es handelt sich um kleine Epithelialelemente mit sehr geringem Protoplasma, die zum größten Teil einen großen, rundlichen, manchmal sogar bläschenförmigen Kern mit sehr deutlichem Chromatinnetz zeigen. Das Volumen dieser Kerne verändert sich innerhalb ziemlich weiter Grenzen. Die Zellen mit großen Kernen finden sich meist in der Nähe der Capillaren. Mit der Mallory-Färbung färben sich sowohl die Kernmembran als das Chromatinnetz in einem schönen, glänzenden Orangerot. Der Protoplasmaleib färbt sich gleichmäßig rot mit Eosin und blau mit Mallory und zeigt keine Art Körnelung. Wo die Kerne die Säurefärbung schärfer angenommen haben, sieht man kleine freie Kolloidtröpfchen.

Zusammenfassend haben wir einen epithelialen Tumor des Vorderlappens der Hypophyse vor uns, der in der fortschreitenden Entdifferenzierung seiner Elemente zu einer Zellform gelangt ist, die schwer zu klassifizieren ist, die wir aber wegen der Spärlichkeit ihres Protoplasmas und der Kerncharakteristik mehr den chromophoben als den chromophilen Zellen näher stellen müssen. Diese epitheliale Wucherung nimmt an der Berührungsstelle mit dem angrenzenden Gewebe eine auffallende Bösartigkeit an. Die Kapsel des Organs wird durch den beständigen Druck verdünnt, zuletzt durchbrochen. Von einer Zellsekretion ist schwer zu sprechen, stellenweise bemerkt man zwar Spuren von Kolloid, aber Zellen, in denen die charakteristischen, metaplasmatischen Granula nachweisbar sind, fehlen, und die Affinität, welche die Kerne für Farbsäuren zeigen, läßt vielmehr auf eine Entartungserscheinung schließen. Es handelt sich demnach auch hier um ein bösartiges Adenom der Hypophyse, dessen hoher Grad von Zellanaplasie uns nicht gestattet, eine sichere morphologische Diagnose zu stellen.

III. Fall. P. 324, Milster. 30. X. 1917.

Hühnereiergroßer Tumor mit zerstörendem Wachstum.

Die Sella turcica ist überwuchert, die Wand des linken Sinus cavernosus angegriffen. Beim Durchschnitt zeigt er ein gleichmäßiges, festes, grauweißes Parenchym. Es werden zwei Stücke geschnitten — eins vom Zentrum des Tumors und eins seitlich, um die Wand des Sinus cavernosus mitzufassen.

Einbettung in Paraffin — angegebene Färbung. Schon mit geringerer Vergrößerung bemerkt man, daß der ganze Vorderlappen aus einem Epithelialgewebe von eosinophilen Elementen, die von einer kleinen Strecke der drüsigen Hypophyse herkommen, gebildet ist. Ein zartes, bindegewebiges Stroma, das dem Tumor auf einigen Stellen ein alveoläres Aussehen gibt, stützt sie. Die sehr zahlreichen Gefäße, im Zentrum des Tumors, verbreitern sich in wahre Blutseen. In der Übergangszone zwischen Tumor und normaler Drüse bemerken wir abwechselnd die gewöhnliche Druckatrophie, Hyperplasie und Dehiscenz, aber keine Cystenbildungen. Die stark reduzierte Neurohypophyse ist von Gefäßen und Bindegewebe umgeben. Der Kern der den Tumor bildenden Elemente zeigt kein deutliches Chromatinnetz. Es ist keine Zellteilung vorhanden. Der Protoplasmaleib ist mehr oder weniger gering, jedoch mit scharfen Grenzen und stark eosinophil. In zahlreichen Elementen sind die charakteristischen Granula nachzuweisen. Die Zellenform verwandelt sich von runden polygonalen in spindelförmige Elemente. In der Nähe der normalen Hypophyse findet man, mit Elementen des Tumors gemischt, anscheinend Rückbildungsprozessen preisgegebene basophile und

Hauptzellen. Dann zeigt die bindegewebige Wand der angrenzenden normalen Alveolen oft eine Verdickung. Das Stroma des Tumors ist außer aus den Resten des Gerüsts der Normaldrüse, aus neuen, an jungen Elementen reichen Bindegewebssprossen gebildet, die besonders in der Nähe der Gefäße zahlreich auftreten. Die Strecke des Tumors, die im Zusammenhang mit dem Sinus cavernosus steht, zeigt keine bemerkenswerte Eigentümlichkeit. Die Elemente infiltrieren in das angrenzende Bindegewebe, trennen und isolieren dessen Fasern und erreichen die Adventitia. Einige Nester von chromophilen Zellen finden sich auch in derselben Adventitia. Die Media ist nicht durchbrochen. Die Elastica, die mit der Mallory-Färbung ein feines, glänzendes Rot annimmt, und die Intima sind normal. Interessant ist der Befund von schönen, großen eosinophilen Zellen mit körnchenreichem Protoplasma und ebenfalls von einigen basophilen im Zentrum der Neurohypophyse. Diese Zellen finden sich vereinzelt in der Glia und in der Nähe der seltenen Capillaren, die sie durchqueren. Im ganzen haben wir es demnach hier mit einem etwas atypischen, eosinophilen Adenom der Hypophyse zu tun, das wegen seiner zerstörenden Entwicklung, weniger wegen des morphologischen Aussehens seiner Elemente für bösartig gehalten werden muß. Ob in diesem Fall, wie man vermuten müßte, Akromegalie vorgelegen hat, ist nicht bekannt, da die Sektion in einem Reservelazarett von nicht fachmännischer Seite vorgenommen wurde und eine Krankengeschichte nicht zu erhalten war.

IV. Fall, 247 Schorbogen 1917.

Hypophyse stark vergrößert. Die Vergrößerung betrifft nur den Vorderlappen, der die Größe eines Taubeneies erreicht, während der Hinterlappen auf einen kleinen atrophischen Rest beschränkt ist. Die Kapsel ist erhalten, die Oberfläche des Tumors glatt. Im Querschnitt zeigt der Vorderlappen den deutlichen Unterschied zweier Substanzen: eine hintere feste mit parallelen Streifen und ziemlich widerstandsfähig beim Schneiden, und eine vordere weiche, gleichmäßige, markige. Die Farbe ist einformig grauweiß.

Einbettung in Paraffin — angegebene Färbung.

Histologischer Befund. Ein festes, an kleinen, unregelmäßig angehäuften Zellen reiches Epithelgewebe erfüllt das Zentrum und den vorderen Teil des drüsigen Lappens. Die Gefäße und das Stützbindegewebe, die dessen Stroma bilden, sind spärlich. Ein dickes, fibröses Band grenzt es von der normalen drüsigen Hypophyse ab, die an den dem Tumor näheren Stellen die gewöhnlichen Zeichen von Druckatrophie und an den entfernteren Zeichen von cystischer Entartung der Alveolen zeigt. Die Neurohypophyse ist sehr stark verkleinert. Das Parenchym des Tumors besteht aus rundlichen, entweder spindelförmigen oder zylindrischen Elementen, deren Protoplasma gleichmäßig hell und scharf begrenzt ist. Nur in einigen Zellgruppen ist es granuliert und für die Säurefärbung sehr empfindlich. Dort zeigt es ferner mit großer Deutlichkeit die charakteristischen Körnchen. Die Kerne sind meist rund, mit deutlichem Chromatinnetz. Die Pseudokapsel, die es begrenzt, ist augenscheinlich ein Rest des ehemaligen Drüsenstromas. Tatsächlich zeigt sie, mit stärkerer Vergrößerung, in ihren Bündeln einige chromophile atrophische Zellen. Das feinfaserige feste Bindegewebe, das sie bildet, wuchert, durch den Druck gereizt, an einigen Stellen und zeigt junge spindelförmige Elemente mit großem, hellem, ovalem Kern. Auch das Stroma der darüber liegenden Normaldrüse stellt sich hyperplastisch und verdickt dar. In den Alveolen, die, wie schon erwähnt, die cystische Umwandlung frühzeitig erleiden, bemerkt man das Entstehen einer Zellart mit hellem, gleichmäßigem und reichlichem Protoplasma, großem und bläschenförmigem Kern. Zusammenfassend haben wir auch hier ein eosinophiles Adenom der Hypophyse, welches, auch ohne in seiner Entwicklung einen normalen morphologischen Ausdruck zu erreichen, durch die

deutliche Abgrenzung seines Wachstums biologisch für gutartig gehalten werden muß. Die spezifische sekretorische Tätigkeit seiner Elemente ist nur auf einigen Strecken des neoplastischen Parenchyms beschränkt.

V. Fall. 604 Honicke, 29. XI. 1918.

Lympho-Sarkom des Mediastinums, mit vielfachen Metastasen. Ein großer metastatischer Knoten umgibt die Hypophyse und den Hypophysenstiel. Beim Durchschnitt zeigt sich dieser Knoten aus einem gleichmäßig festen, grauweißen Gewebe mit dunklen, trockenen und konsistenten Flächen zusammengesetzt. Makroskopisch kann man keine Spur des Hypophysen-Parenchyms unterscheiden.

Einbettung in Paraffin — angegebene Färbung.

H. B. Ein Gewebe von polymorphen Zellen, die in einem feinfaserigen Gerüst liegen und sich in große, rundliche, stellenweise Zeichen von Nekrose zeigenden Knoten zusammenziehen, umgibt und preßt von jeder Seite einen kleinen Rest des drüsigen Hypophysenlappens. Die Zellen, welche dieses Parenchym bilden, sind zum Teil kleine, kugelförmige Elemente, die meist einen sehr schmalen und durchsichtigen Protoplasmarand um einen dunklen und granulierten Kern haben. Der Kern liegt oft exzentrisch, nahe der Seitenwand der Zellen, so daß der umgebende Protoplasmaleib, ein halbmondförmiges Aussehen bekommt. Die Größe der Zellen ist durchaus nicht gleichmäßig; neben den kleinen, runden Zellen, die vollkommen den einkernigen Lymphocyten ähnlich sehen, zeigen sich auch größere runde Formen. Es kommen noch hier und da spindelförmige, ganz den Fibroblasten ähnliche Elemente und andere protoplasmareiche und polygonale vor. Die Kerne sind farbiger, das Chromatinnetz dicht und granuliert. Diese Zellanhäufungen sind von wenigen Blutgefäßen durchzogen. Die größeren Äste sind endotheliale Schläuche mit dünnen Wänden, die durch das Stützbindegewebe laufen. Dieses Stroma ist an einigen Stellen so gut entwickelt, daß es durch die Verdickung seiner Fäserchen zur Bildung von wirklichen, kleinen, runden Alveolen führt. Verästelte und sternförmige Zellen des Reticulums schicken Ausläufer zwischen die runden Zellen, und in den Alveolen enthaltene und meist an der Peripherie liegende Elemente zeigen sich ihrerseits mit vielfachen protoplasmatischen Ausläufern versehen, welche in Verbindung mit den Fasern des verdickten Reticulums treten. Mit Mallory wie mit Gieson treten diese äußerst dünnen, bindegewebigen Interzellularbrücken gut hervor. Im Zentrum der Anhäufungen, wo die Blutversorgung geringer ist, treten Rückbildungserscheinungen auf, die man besonders in der Grenzzone Schritt für Schritt bis zur Nekrose verfolgen kann. Zuerst vergrößert sich das Chromatingerüst, lagert sich unregelmäßig und bringt rissige voluminöse und dicke Kerne hervor, dann wird das Zentrum des Kerns nach und nach hell und die Zellmembran zeigt sich verdickt, pyknotisch. An anderen Stellen zerbricht er und zerfällt in kleine, staubartige Haufen, die langsam verschwinden. Der Zelleib wird zu einem Schatten, und zuletzt löst sich alles in eine einzige amorphe Masse auf. Aber nicht nur Strecken des Tumors erleiden diese Rückbildungserscheinungen, auch innere vereinzelte Strecken der Hypophyse werden davon betroffen. Der Tumor zeigt ein expansives Wachstum, und seine Grenze zur Drüse hin ist meist sehr scharf. An einigen Stellen sind jedoch die Drüsenzellen mit denen des Tumors gemischt. Das alveoläre Gerüst des Vorderlappens scheint sich mit dem des Tumors zu vereinigen und gibt so Anlaß zu schwer zu erklärenden Bildern. Aber die Tumorelemente stehen in keinem epithelialen Verbande und zeigen da, wo man sie gut individualisieren kann, überall zwischen sich feine Fasern, so daß man eine epitheliale Bildung unbedingt ausschließen kann. Es ist wohl richtig, daß man unter den Elementen des Tumors einige große polygonale und protoplasmareiche Eosinophile antrifft, aber in ihnen sind keine Körnchen nachzuweisen. Die Zellen mit granulareichem Protoplasma, die

man in der Nähe des Hypophysenrestes findet, sind nur vereinzelte chromophile Elemente, in denen Rückbildungserscheinungen, wie Pyknose, Karyorhexis und Karyolyse, offenbar werden. In einigen Alveolen der Hypophyse bemerkt man das Überwiegen der Hauptzellen, in anderen das der Eosinophilen.

Im ganzen haben wir ein polymorphzelliges Sarkom von fast alveolärem Aussehen, das es durch die ansehnliche Entwicklung des bindegewebigen Reticulums erlangte, vor Augen. In seinem fortschreitenden Wachstum hat es die Hypophyse von jeder Seite gedrückt und in ihr bald einfache Erscheinungen von Atrophie, bald Nekrose der inneren Abschnitte hervorgerufen. Das Stroma der Drüse nimmt an dem inneren Vorgang keinen tätigen Anteil. Ihre vereinzelten Parenchymelemente entarten langsam. Die Neurohypophyse ist verschwunden. Im übrigen drüsigen Teil bemerkt man eine Vermehrung der Eosinophilen.

Ich habe schon auf die Gegensätze, welche die Hypothese über die andauernde cystische Entwicklung des Hypophysenepithels aufgeworfen hat, hingewiesen. Die stabile Differenzierung der chromophilen in eosinophile und basophile wird von *Erdheim*, außer mit ihrer relativ typischen Lage mit der Tatsache, daß sie, auch unter dem anaplastischen Impuls, Tumoren von einer einzigen Zellart bilden, begründet. Diese Entstehungsart wird sogar als die Regel betrachtet. Jedoch zeigt der von uns zuerst beobachtete Tumor ein etwas anderes Aussehen. Es handelt sich um ein gewöhnliches, bösartiges Adenom mit infiltrierender Entwicklung, aber das anaplastische Epithelialelement gibt keinen einheitlichen Zelltypus. In dem zum großen Teil von basophilen Zellen gebildeten Körper des Tumors und ihm innig und untrennbar zugehörend, finden sich eosinophile Elemente mit ihren charakteristischen Körnchen. Es wiederholt sich hier, natürlich ohne die Ordnung, welche die physiologische Ausscheidung charakterisiert, dieselbe Erscheinung, die wir in der Normaldrüse bemerken. Mehr noch ist die Produktion von cyanophilen und eosinophilen Körnchen den Zellen, die keinen anderen morphologischen Unterschied zeigen, eigen, und sie ist manchmal in demselben Element gemischt. Können wir also aus dem pathologischen Verhalten, wie *Erdheim* sagt, eine Bestätigung der stabilen Differenzierung der beiden Zellarten herleiten?

In den von uns beobachteten Tumoren ist der Befund von Cysten häufig. In der Hypophyse muß man die cystischen Bildungen, welche die Grenze zwischen Vorder- und Hinterlappen bezeichnen, von jenen, die man in der Tumormasse bemerkt, unterscheiden. *Erdheim* vergleicht die ersteren mit den Alveolen des Vorderlappens aus dem Grunde, weil das indifferente Epithel, das sie bekleidet, den Hauptzellen gleich ist. Man leitet sie jedoch gewöhnlich von der embryonalen Hypophysenhöhle ab.

Die zweiten werden gewöhnlich von Abweichungsherden begleitet und als Rückbildungserscheinungen aufgefaßt. Aber in den von uns beobachteten Adenomen zeigen sich die Cysten von einem durchaus anderen Aussehen. Zuerst ist der Sitz, den sie häufig einnehmen, der Übergangspunkt zwischen Normalgewebe und Tumor, da, wo die epitheliale Wucherung lebhafter ist. Dann weisen die Epithelien, welche sie begrenzen, und das Gewebe, welches sie umgibt, einige Eigentümlichkeiten auf, die uns einen anderen Mechanismus der Produktion veranschaulichen.

In der Drüse mit innerer Sekretion haben die Gefäße die Funktion, die Stoffe, welche die Zellen des drüsigen Parenchyms in ihrem Metabolismus bilden, zu absorbieren und in Kreislauf zu bringen. Im pathologischen Wachstum vereinigen sich die Veränderung dieses Metabolismus, die stürmische Unterbrechung der normalen Beziehungen zwischen Epithel und Bindegewebe, die Verwirrung des Stromas und die Spärlichkeit der Gefäße oft zu einer organischen Einheit. Eine regelmäßige Absorption wird anatomisch unmöglich, daher entstehen Stauungen und cystische Bildungen (Fall 1, 2, 4). Im 3. Fall, wo die Übergangsgrenze von einer reichlichen Gefäßneubildung bezeichnet ist, sieht man keine Spur von Cysten.

Zweitens ist das Sekret dieser Cysten gewöhnlich Kolloid. Die sie begrenzenden Zellen weisen keine Art Körnchen auf, im Gegenteil zeigen sie am Anfang, wenn sie noch in einer Art von geschlossenem Follikel zusammengedrängt sind, das Aussehen embryonaler Elemente. Jetzt ist bekannt, daß in dem embryonalen Leben und in den ersten Monaten des unabhängigen Lebens die Zellen des Vorderlappens keine Körnchen zeigen, und es ist auch bekannt, daß in dieser Entwicklungsperiode, in der die definitive Gestalt der Zellen noch nicht erreicht ist, eine Kolloidabsonderung schon vorhanden ist. Ist es daher nicht zulässig, die reichliche Rückkehr dieser Ausscheidung in den dem Tumor näheren und in den schon offenen und mit dem neoplastischen Parenchym verbundenen Alveolen der Hervorhebung des von der Epithelialform übernommenen embryonalen Charakters zuzuschreiben? Das fötale Aussehen der Elemente, die die Wand der Cyste bilden, ist ein Beweis dafür.

Besonders interessant ist in dieser Hinsicht der 4. Fall. Er zeigt uns cystische Anlagen in Alveolen, die noch intakt, der Übergangszone zum Tumor vorangehen. Es handelt sich hier augenscheinlich nicht um Tumorelemente, die sich in einen oben oder unten befindlichen Schnitt der normalen Alveole infiltrieren, sondern es sind die Alveolenzellen selbst, die unter dem Druck jener anplastischen verborgenen Kraft, welche die Ursache des Tumors selbst ist, sich schnell vervielfachen, umwandeln und vermöge des Wachstums die sekretorische Tätigkeit der embryonalen Zellen wieder aufnehmen.

Daraus folgernd sind Zellaplasie und mechanisch-anatomisches Hemmnis bei der Absorption die wesentlichen Faktoren der von uns beobachteten cystischen Bildungen.

Der letzte von uns beschriebene Fall (5) bietet kein großes Interesse. Die Hypophyse leistet gegenüber dem atypisch gewucherten Gewebe, welches sie umgibt und drückt, mit einer leichten Verdickung der Alveolenwand Widerstand. Von großem Interesse würde in diesem Fall die klinische Geschichte, die leider, wie in den anderen Fällen, fehlt, gewesen sein.

Die biologischen Eigentümlichkeiten der von uns beobachteten Adenome zeigen nur unbedeutende Abweichungen.

An die anatomisch-pathologischen Veränderungen der Hypophyse und mehr noch an ihr pathologisches Wachstum knüpfen sich Stoffwechselveränderungen und bedeutende trophische Störungen, welche in den Syndromen der Akromegalie, des Hypophysendiabetes und des Morbus von *Fröhlich* unterschieden werden. Der Zusammenhang zwischen dem Syndrom der Akromegalie und den Tumoren der Hypophyse wurde schon von den ersten Forschern veranschaulicht, aber mit verschiedenen pathogenetischen Auslegungen. *Pierre Marie* spricht von einem Hypopituitarismus, *Benda*, *Massalongo* und *Tamburini* bezeichnen dagegen als wesentlichen Faktor eine Hyperaktivität der Hypophyse. Diese zweite Hypothese wird heute allgemein angenommen. Die alten gegensätzlichen Beobachtungen von Akromegalie ohne Tumor, die auf die Möglichkeit der Mitwirkung der Rachenhypophyse im Krankheitsbilde kein Gewicht legen, haben ihren Wert verloren. Nur der Fall von Akromegalie ohne anscheinende Veränderungen des Hypophysengewebes, den *Cagnetto* beschreibt, kann nicht in Zweifel gezogen werden. Aber von diesem Fall auf die Theorie der Endogenese (*Cagnetto*, *Vassale*, *Arnold*, *Kollaritis*), die im Hypophysentumor nur ein mögliches Krankheitssymptom und nicht ein ätiologisches Moment sieht, zurückzugehen, scheint uns nicht zeitgemäß. Kann die Hypophyse wie die anderen endokrinen Drüsen nicht Syndrome von Hyper- oder Hypofunktion, ohne cytologische und strukturelle Modifikationen der einzelnen, drüsigen Gewebe bieten? (*Pepere*). Die Theorie der Endogenese hat jedoch, sich auf keinen anatomischen Befund stützend, im Augenblick nicht viele zu ihren Gunsten sprechende Beweise und behält nur geschichtlichen Wert. Dasselbe kann man von jener, die als ursprüngliche Ursache der Krankheit die Veränderungen der Geschlechtsdrüsen betrachtet, sagen (*Stumme*).

Hypophysentumoren ohne Akromegalie wurden oft beschrieben, aber es handelt sich dabei meist um bösartige Gewächse mit rapidem Wachstum, die zur Auflösung der Drüse führen. Bei diesen Fällen kann man sicherlich nicht von Hyperpituitarismus sprechen, weil die spezifische sekretorische Tätigkeit der Zellen vollständig fehlt.

Benda legt in der Pathogenese der Krankheit die größte Wichtigkeit den aus den Zellen abgesonderten Körnchen bei. Ob diese Ausscheidungsvermehrung von einer qualitativen Veränderung der normalen hormonischen Sekretion begleitet wird, ist nicht bekannt, aber diese Dysfunktion scheint wenig wahrscheinlich, wenn wir die anatomischen Veränderungen, die diese Makrosomie charakterisieren, beobachten. In den Knochen wird die Schädigung durch eine vermehrte Osteogenese charakterisiert. An der Periostoberfläche und in den *Haverschen* Kanälen wird die Apposition von Knochensubstanz übermäßig, aber die Resorption läßt nicht nach, und dem funktionellen Bau des normalen Wachstums folgt die Neubildung. In den weichen Teilen verdickt sich die Epithelialschicht der Schleimhäute und der Haut, die Papillen verlängern sich, die Unterpapillarschicht verbreitert sich, die elastischen Fasern vermehren sich. Das Unterhautbindegewebe wuchert und kapselt Schweißdrüsen, Nervenenden und Fettträubchen ein. Das Zwischenmuskelbindegewebe vermehrt sich ebenfalls, aber die Muskelfasern entarten nicht. Wir haben hier daher ein Übermaß, aber keine Entwicklungsentartung.

Die Krankheit ist einem Alter, wo der Organismus noch eine gewisse Formplastizität bewahrt, eigen. *Brissaud* und *Meige* halten daran fest, daß die Störungen in der Hypophyse im kindlichen Alter Gigantismus, bei Erwachsenen Akromegalie und bei Greisen nur trophische Störungen der Weichteile ergeben. Der Zusammenhang zwischen Akromegalie und Gigantismus ist augenscheinlich. In 40% der Fälle kommt sie bei großen Personen vor. Dagegen spricht man bei einer besonderen Art von Zwergwuchs von Hypopituitarismus. Bei einem Zwerge fand *Hutchinson* ein Fibrom der Hypophyse mit dem Verschwinden der funktionellen Elemente. Auch bei einem anderen Zwerge entdeckte *Benda* ein die Hypophyse zusammenpressendes Teratom der Sella turcica, deren granulierten Zellen sehr spärlich waren.

Die Hyperfunktion der Hypophyse wird fast immer von Störungen in den anderen endokrinen Systemen begleitet: Atrophie der Zwischenzellen des Hodens, Sklerose des Ovariums und des Pankreas, Adenome der Nebenniere, Struma der Schilddrüse usw.

Dadurch können wir uns gegenüber einer Mischung von Syndromen, bei denen auch die Dysfunktion anderer Drüsen betrachtet werden muß, befinden, wie bei Diabetes, der so oft eine Begleiterscheinung der Akromegalie ist. *Borchardt*, der in einer Statistik über Akromegalie 30,5% Diabetiker findet, schreibt die Kohlenhydratintoleranz ohne weiteres der Hyperfunktion der Hypophyse zu.

E. J. Kraus, der die gesamten eosinophilen Zellen des Vorderlappens für einen regulierenden Ersatzapparat des Zuckerstoffwechsels hält, beschränkt die Auffassung von *Borchardt* auf die Fälle, wo die Funktion

der Pankreasinseln so herabgemindert ist, daß sie durch andere Organe ersetzt werden müssen. Er führt an, daß bei dem Diabetes melitus auf die Entartung des pankreatischen Inselsystems fast beständig charakteristische Gesamtveränderungen der Hypophyse folgen. Die eosinophilen Zellen vermindern sich an Zahl, ihr Protoplasma wird spärlich und schwach granuliert. Der Zelleib wird zylindrisch, der Kern pyknotisch, während sich die Hauptzellen verhältnismäßig vermehren. Auch entstehen zahlreiche Übergangszellen zwischen chromophoben und chromophilen. Die eosinophilen ordnen sich dann oft, wie in der fötalen Periode, an den Gefäßen zu Pallisaden an. Diese, zu denen des Pankreas stets sekundären Veränderungen, würden nach *E. J. Kraus* der Ausdruck einer entsprechenden Hypofunktion der Hypophyse sein. Er führt ferner einen Fall von Nanosomie und Adipositas mit Hyperplasie der Neurohypophyse und ungeheurer Verarmung an eosinophilen Zellen des Vorderlappens an, um daraus zu folgern, daß der eosinophile Zellapparat mit der Hypofunktion eine Vermehrung der Kohlenhydrattoleranz und daher Adipositas verursacht. Die Hyperfunktion könnte indessen diese Toleranz vermindern und, wenn das Pankreas beschädigt ist, Diabetes hervorrufen. *Benda* bemerkt jedoch bei einem seiner Fälle von Akromegalie mit Diabetes keine Veränderung des Pankreas und in einem anderen ohne Diabetes Zeichen von Fibrosis des Inselapparates. Andere Autoren (*Kamus*, *Ramsay* usw.) halten den Diabetes, welchen die Akromegalie begleitet, für eine Folge der mechanischen, durch den Druck des Tumors auf die benachbarten Hirnregionen hervorgerufenen Aktionen.

Zuweilen sind die Hypophysentumoren, die Beschädigung an irgendeinem Teile des Organs und mit großem Hydrocephalus verlaufende Hirntumoren, zuletzt von Erscheinungen der Adipositas begleitet. Die Fettablagerung wählt besondere Sitze und ist von einer Hemmung der Spermatogenese mit fortschreitender Atrophie der Keimdrüsen begleitet. Die ersten Beobachtungen sind alt (*Mohr* 1840), aber erst im Jahre 1902 zeichnet *Fröhlich* genau dieses Syndrom und, indem er bei den zahlreichen, von ihm gesammelten, ursprünglichen oder metastatischen Hypophysentumoren das absolute Fehlen von Struma pituitaria anführt, bezeichnet er als ersten pathogenetischen Faktor die Hypofunktion der Hypophyse. *Erdheim* spricht sich zuerst gegen die Auffassung *Fröhlichs* aus und, indem er drei Fälle von Adipositas mit absolutem Fehlen von Zerstörungen in der Hypophyse mitteilt, bezeichnet er die Störung des vegetativen trophischen Zentrums der in der Nähe des Infundibulums gelegenen Hirnbasis als wahrscheinlich. *Aschner* suchte, diesen Weg verfolgend, durch Experimente dieses Zentrum nachzuweisen, aber mit wenig überzeugenden Resultaten. Zu der mechanischen Ätiologie der Adipositas neigt auch *Pick*, welcher die Akromegalie genetisch von

der Dysfunktion des Hypophysentumors und die Adipositas von der intrakraniellen Lokalisation der Neubildung selbst abhängig erklärt. *Fischer* hält eine Kompression der Neurohypophyse oder des Stiels, ohne daß der Vorderlappen beteiligt ist, für genügend. Es würden so die Resorptionsvorgänge erschwert bleiben, und man würde Adipositas haben. Jedoch *Berblinger*, welcher der Glia und dem Bindegewebe des Hinterlappens keine eigene sekretorische Tätigkeit zuerkennt, meint, es handele sich um eine sekundäre Störung des Vorderlappens, dessen Sekret durch ein Hindernis in den Wegen des Stiels nicht vollständig resorbiert werden könne.

Wenn die mechanische Ätiologie zuweilen zugegeben werden kann, so wird die Hypopituitariagenese der Adipositas meist durch den Charakter der Beschädigungen der Hypophyse bestätigt. Unter den Tumoren überwiegen jene mit platten, aus den Parahypophysenrückständen herrührenden Zellen, und oft ist die Adipositas von Granulomen, Cysten und zerstörenden, durch die benachbarten Organe verbreiteten Vorgängen und auch von Verletzungen, die das Hypophysengewebe betreffen, begleitet, wie in dem klassischen Fall von *Madelung*. *Bartels* teilte auch einen auf angeborenem Fehlen der Hypophyse und der Geschlechtsdrüsen gestützten Fall von Adipositas mit. Bei der Krankheit von *Fröhlich* ist der fast ständige Befund die Herabminderung oder wenigstens die Spärlichkeit und die Unreife der Zwischenzellen des Hodens. Zu gleicher Zeit entartet das Samenepithel, die Wand der Kanälchen homogenisiert sich, wird hyalin und der Hoden verwandelt sich in eine fibröse Masse.

Gewöhnlich gibt man zu, daß die mangelhafte Reifung des chromophilen Epithels und die Entwicklungshemmungen des Testis miteinander im Zusammenhang stehende Prozesse sind, aber es ist nicht möglich, jetzt festzustellen, ob die verminderte Tätigkeit der Hypophyse einen direkten Einfluß auf die Zwischenzellen oder vielmehr auf das spermatogene Epithel hat.

Noch größerer Schwierigkeit begegnet man, wenn man vom morphologischen Gesichtspunkt aus feststellen will, welche Reduzierung der Rest der Hypophyse haben müsse, um für untätig gehalten zu werden.

Die unübersehbare Literatur, welche die Syndrome der Hypophyse behandelt, zeigt sich auch bei schnellem Überblick so reich an Gegensätzen, so voll von gestellten und nicht gelösten Problemen, daß irgendein Urteil unmöglich wird. Eine einzige Tatsache nur ergibt sich deutlich, daß die Gesamtheit und Verschiedenheit dieser klinischen Syndrome ein sicheres Zeichen der engen und dunklen Beziehungen ist, welche die verschiedenen endokrinen Systeme miteinander verbinden. Die anatomisch-pathologische, auf einen einzigen Apparat beschränkte Forschung ist deshalb gezwungenermaßen immer unzureichend, und die

morphologische Richtung kann allein das ganze Problem der endokrinen Wechselbeziehungen nicht lösen. Wenn auch die Resultate genauer morphologischer, vergleichender Forschungen von sicheren und feststehenden Beziehungen sprechen, so nötigen uns die Eigenschaften der einzelnen Drüsen, die individuellen, besonderen und unabhängigen Zustände in jedem Einzelfall in Betracht zu ziehen.

Literaturverzeichnis.

- Aschner*, Über das Stoffwechsel- und Eingeweidenzentrum im Zwischenhirn. Berl. klin. Wochenschr. **28**. 1916. — *Ascoli und Legnani*, Die Folgen der Exstirpation der Hypophyse. Münch. med. Wochenschr. **10**. 1912. — *Benda*, Beitrag zur normalen und pathologischen Histologie der menschlichen Hypophysis cerebri. Berl. klin. Wochenschr. 1900. — *Benda*, Die Akromegalie. Dtsch. Klinik 1903. — *Berblinger, W.*, Die genitale Dystrophie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **228**. 1920. — *Berblinger*, Diabetes insipidus und Tumor in der Hypophyse. Verhandlung d. 8. Pathol. Ges. Marburg 1913. — *Berblinger*, Zur Basophilienvermehrung im menschlichen Hirnanhang. Zentralbl. f. allgem. Pathol. **30**, 4. 1910. — *Biedl*, Innere Sekretion. 1916. — *Borchardt*, Hypophysäre Glykosurie und ihre Beziehung zum Diabetes. Zeitschr. f. klin. Med. **66**. 1908. — *Cagnetto*, Nuovo contributo allo studio dell' acromegalia. Padova 1906. — *Cagnetto*, Ipofisi ed acromegalia. Arch. per le scienze med. 1907. — *Erdheim, J.*, Über Hypophysengangeschwülste. Sitzungsber. d. Akad. d. Wiss. **113**. 1904. — *Erdheim*, Über das eosinophile und basophile Hypophysäradenomen. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **4**. 1910. — *Erdheim und Stumme*, Über die Schwangerschaftsveränderung der Hypophyse. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1909. — *Fichera*, Sulla ipertrofia della ghiandola pituitaria consecutiva alla castrazione. Policlinico, sez. chirurg. 1905. — *Fröhlich, A.*, Ein Fall von Tumor der Hypophysis cerebri ohne Akromegalie. Wien. klin. Rundschau **42**. 1901. — *Kraus, E. J.*, Zur Kenntnis der Übergangszellen des menschlichen Hirnanhanges. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **62**. 1916. — *Kraus, E. J.*, Die Beziehungen der Zellen des Vorderlappens der menschlichen Hypophyse zueinander unter normalen Verhältnissen und in Tumoren. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **58**. 1914. — *Kraus, E. J.*, Zur Kenntnis der Nasonomie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **65**. — *Levi*, Essay sur la pathogenie des syndr. hypophys. en général et de l'acromegalie en particulier. L'encéphale 1910. — *Löwenstein*, Die Entwicklung der Hypophysenadenome. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **188**. 1907. — *Massalongo*, Sull' acromegalia. Rif. med. 1897. — *Nazari*, Contributo allo studio anat. path. della cisti della ipofisi cerebrale e dell' infantilismo. Policlinico, sez. med. 1906. — *Pende*, Endocrinologia. Vallardi-Milano. — *Pepere*, Trattato di Anatom. Pat. prof. Foà. Torino 1922. — *Pick, L.*, Die Dystrophia adiposogenitalis bei Neubildungen in der Hypophyse. Berl. klin. Wochenschr. **42—45**. 1911. — *Rössle*, Verhalten der menschlichen Hypophyse nach Kastration. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **216**. 1914. — *Simmonds*, Atrophie des Hypophysenvorderlappens und hypophysäre Kachexie. Deutsch. med. Wochenschr. **31**. 1918. — *Strada*, Beiträge zur Kenntnis der Geschwülste der Hypophyse und Hypophysengegenden. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Pathol. 1911. — *Stumme*, Akromegalie und Hypophyse. Arch. f. klin. Chirurg. 1908. — *Tamburini*, Acromegalia. IX. Congr. Fremiatria 1897. — *Zaccarini*, Sull' anatom. pat. dell' ipofisi cerebrale. Boll. della soc. med. di Parma 1912.