

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Kiel [Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Jores].)

Veränderungen im Hypophysengebiete bei Hydrocephalus und ihre Folgeerscheinungen.

Ein Beitrag zur Frage der Beziehungen zwischen Hypophyse und Diencephalon.

Von

Dr. Arthur Schultz,
Assistent am Institut.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Juli 1923.)

Pathologisch-anatomische, klinische und experimentelle Erfahrungen der neueren Zeit haben mehr und mehr zu der Schlußfolgerung gedrängt, daß gewisse Abschnitte der Hypophyse, Infundibulum und Diencephalon eine nicht zu trennende funktionelle Einheit darstellen. Es zeigte sich, daß Symptome, die früher als rein hypophyseogenen Ursprungs angesehen wurden, auch im Anschluß lediglich an Alterationen des Zwischenhirns auftreten konnten, ja daß es in gewissen Fällen genügte, den vollen Symptomenkomplex hervorzurufen, wenn nur die Verbindung zwischen Hirnanhang und Gehirn unterbrochen war. Die in der Gegend des Tuber cinereum mit Sicherheit nachgewiesenen vegetativen Zentren (*Aschner, Karplus-Kreidl, Krehl-Isenschmid, Müller-Glaser, Leschke*) bedürfen offenbar der regulierenden Hormonwirkung des Hypophysensekretes, um ihre Funktion in normaler Weise ausüben zu können. Unter denjenigen Veränderungen, die in der menschlichen Pathologie Störungen im Hypophysengebiete verursachen, nehmen, was Häufigkeit anlangt, Tumoren bei weitem die erste Stelle ein — sei es, daß sie primär von der Hypophyse oder dem Gehirn ausgehen, sei es, daß sie metastatischen Ursprungs sind. Ihnen gegenüber stellen andere Prozesse, wie Traumen, Entzündungen, Blutungen, embolische Vorgänge, Mißbildungen, sehr seltene Vorkommnisse dar. Auch *Hydrocephalus* als solcher ist in nur wenigen Fällen als Ursache hypophysärer Krankheitssymptome beschrieben worden. Gerade diese Fälle sind aber nun, wie *Stumpf* mit Recht hervorhebt, besonders geeignet, dem Pathologen über die Art des Zusammenwirkens von Hypophyse und Zwischenhirn Aufschlüsse zu geben, weil „hier die räumlichen Bedingungen leicht zu

übersehen sind“ und sich bestimmte Strukturveränderungen der Hypophyse am deutlichsten zeigen müßten — im Gegensatz zu den Fällen, bei denen Tumoren im Spiele sind, da letztere infolge ihrer meist beträchtlichen Größe die Verhältnisse unübersichtlich gestalten.

Stumpf hat das Verhalten des Hirnanhangs bei Hydrocephalus verschiedensten Grades untersucht und ist dabei zu etwas anderen Resultaten gelangt als vor ihm *B. Fischer*, der die Schädigung des Hinterlappens besonders betont. Bei geringerem Grade von Hirndruck wird, wie *Stumpf* feststellte, durch Vortreibung der Lamina terminalis zunächst die vordere Wand des Türkensattels ausgebuchtet; die Hypophyse kommt somit mehr in den hinteren Abschnitt seiner Höhlung zu liegen. Bei weiterer Zunahme des Druckes vermehrt sich auch der Abstand zwischen den vorderen und hinteren Proc. clinoidei; die vordere Lehne flacht sich mehr und mehr ab. Hierbei erfährt nun in erster Linie der Hypophysenvorderlappen eine Kompression. Es entsteht eine konkave Eindellung, in deren Tiefe der Stiel entspringt. Der Hinterlappen bewahrt in diesem Stadium noch seine fast kugelige Form. Erst bei sehr hochgradigem Hydrocephalus ändert sich das Bild, indem nunmehr die Hypophyse in ihrer Gesamtheit zu einem platten, mitunter nicht mehr als einen Millimeter dicken Gebilde zusammengedrückt wird. In einem eigenen, ausführlicher mitgeteilten Falle von Dystrophia a.-g. bei einem 17jährigen Mädchen mit hochgradigem Hydrocephalus fand *Stumpf* die Hypophyse nur „in sehr unerheblichem Grade“ komprimiert, mikroskopisch nicht mit Sicherheit verändert. Er zieht daraus den Schluß, daß hier das Krankheitsbild durch eine Beeinträchtigung der Beziehungen zwischen Hypophyse und Zwischenhirn ausgelöst worden sei. Bekanntlich stellt die Dystrophia a.-g. die konstanteste und weitaus am häufigsten beobachtete Folgeerscheinung bei raumbeengenden oder destruierenden Prozessen im Hypophysengebiete dar. In *Gottliebs* Tabelle finden sich unter seinen 58 „sicheren Fällen“ außer dem von *Stumpf* nur zwei, in denen ein Hydrocephalus den Fröhlichschen Symptomenkomplex verursacht hatte; sie sind beide von *Marinesco-Goldstein* mitgeteilt worden. Da mir die Originalien nicht zugänglich waren, entnehme ich den Angaben *Gottliebs*, daß in dem einen Falle, in dem ein Kleinhirntumor bestand, der Vorderlappen stark komprimiert und auch mikroskopisch verändert war, indem die Eosinophilien vorherrschten und z. T. keine Granula besaßen. In dem anderen Falle war die Hypophyse nicht untersucht worden. *Goldstein* hat an anderer Stelle drei klinische Fälle beschrieben, die männliche Individuen von 12, 17 und 18 Jahren mit den Erscheinungen der Wachstums-hemmung, Fettsucht und Genitalhypoplasie, ferner der Sehnervenatrophie betreffen und bei denen er keinen Tumor, sondern eine Menin-gitis serosa bzw. Hydrocephalus annimmt. Die Frage, ob in solchen

Fällen das hypothetische Zentrum *Erdheims* in der Infundibulargegend oder die Hypophysenfunktion geschädigt ist, wird offengelassen, das Zurückbleiben im Wachstum aber mit Bestimmtheit auf eine Schädigung der Hypophyse zurückgeführt. Autoptische Befunde für diese drei Fälle fehlen. Schließlich berichtet *Marburg* über einen Fall von Hydrocephalus bei einem 9jährigen Mädchen, bei dem ein Mischtumor der Vierhügelgegend mit Übergreifen auf die Epiphyse zur Fettsucht geführt hatte. Die von *Erdheim* näher untersuchte Hypophyse war makroskopisch und mikroskopisch intakt. Die Adipositas wird auf einen Hyperpinealismus zurückgeführt. Über feinere Veränderungen der Kerngebiete am Boden des 3. Ventrikels wird nichts Näheres ausgesagt.

Die anatomische Durcharbeitung der Fälle von Hydrocephalus mit hypophysären Symptomen ist im ganzen also noch eine recht lückenhafte und auch von *Stumpf* in nicht ausreichendem Maße durchgeführt worden. Insbesondere vermißt man mikroskopische Untersuchungen des Zwischenhirns. Auch die Analyse der Strukturbilder der Hypophyse ist nicht erschöpfend. Forschungsergebnisse der letzten Jahre, unter denen ich besonders die Arbeiten *Berblingers* hervorheben möchte, setzen uns in den Stand, gewisse Hypophysenveränderungen klarer zu beurteilen, als dies früher möglich war. Ebenso sind unsere Kenntnisse über die sympathischen Zentren des Zwischenhirns gerade in letzter Zeit durch die Untersuchungen von *Leschke*, *Levy* und *Dresel* u. a. weiter ausgebaut worden, sei es durch das Experiment am Tier, sei es durch klinische und anatomische Studien am Menschen. Unter möglichster Berücksichtigung aller neueren Ergebnisse möchte ich im folgenden einen Fall von Hydrocephalus mitteilen, der in mancher Beziehung die oben gekennzeichneten günstigen Verhältnisse bot und daher geeignet erscheint, uns einige Aufschlüsse über die Beziehungen zwischen Hypophyse und Diencephalon zu geben.

Der Krankengeschichte, für deren Überlassung ich Herrn Prof. *Schittenhelm* zu Dank verpflichtet bin, entnehme ich folgende Angaben:

Der bei seiner letzten Aufnahme 18jährige Meiereigehilfe A. P. hat zum ersten Male vor 10 Jahren, also als 8jähriges Kind, die Klinik aufgesucht wegen meningitischer Symptome, die in unmittelbarem Anschluß an eine Parotitis (Mumps) aufraten und vor allem in Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit, Müdigkeit und Schlafsucht bestanden. Die Diagnose wurde auf postinfektiösen Meningismus gestellt, der Patient in Wohlbefinden nach 14 Tagen entlassen. Ausdrücklich wird hervorgehoben, daß es sich um einen zarten, schlank gebauten Jungen handele. 8 Jahre später erneute Aufnahme in die Klinik, da Pat. seit einigen Wochen an starken Kopfschmerzen, Ohrensausen und Schwindel leidet. Er gibt an, seit der ersten Erkrankung viel Kopfschmerzen gehabt zu haben. Ein vor 7 Jahren erlittener Unfall durch Überfahrenwerden mit Verletzungen an Bauch und Rücken, sowie eine vor 4 Jahren durchgemachte Bauchoperation wegen „Darmverschlingung“ scheinen mit dem jetzigen Leiden in keiner Beziehung zu stehen. Die Untersuchung stellt bei dem nunmehr Sechzehnjährigen fest, daß er für sein Alter im

Wachstum zurückgeblieben ist. Vor allem ist das *Genitale wenig entwickelt.* Der Penis wird als klein, die Testes als kirschkerngroß bezeichnet. Bart-, Achsel- und Schamhaare fehlen. Das *Fettpolster* ist *reichlich entwickelt*, besonders an der Brust und in der Symphysengegend. Augenbefund: *Neuritische Opticusatrophie* (nach Stauungspapille); Visus $\frac{1}{6}$, beiderseits. Nervensystem: Reflexe erhöht. Lebhafte Dermatographie. Lumbalpunktion: Anfangsdruck 135, Enddruck 100. Wa.R., Nonne, Pandy: negativ. Röntgenologisch wird eine *deutlich vergrößerte Sella turcica* festgestellt. 2 Jahre später, 14 Tage vor seinem Tode, sucht Pat. wieder wegen der gleichen Beschwerden die Klinik auf. Bei der Arbeit (Melken) hat er des öfteren Ohnmachtsanfälle gehabt. Der Status hebt außer den im Sektionsprotokoll gleich zu besprechenden Veränderungen des äußeren Habitus hervor, daß keine Störungen von seiten der Hirnnerven bestehen, Patellar- und Achillessehnenreflex stark gesteigert sind. Sensibilität ungestört. Sensorium frei. Augenhintergrund: Totale Stauungspapille rechts (3—4 D), partielle links (2—3 D). Rechte Papille zeigt leicht atrophische Verfärbung, keine Blutung. Gesichtsfeld ohne grobe Störung. Lumbalpunktion: Anfangsdruck 190 mm Wasser. Nach Ablassen von 6 $\frac{1}{2}$ ccm Enddruck: 120 mm. Blutzucker: 0,096%. Nach Eingabe von 100 g Lävulose nach 1 Stunde Trommer positiv, im Blute 0,383% Zucker. Nach 2 Stunden Trommer negativ. In den letzten Lebenstagen Zunahme der Kopfschmerzen. Plötzlicher Tod. Auf Grund des Röntgenbildes, das eine stark erweiterte Sella zeigt, wird die Diagnose *Hypophysentumor* und *Dystrophia adiposogenitalis* gestellt.

Die wenige Stunden post mortem vorgenommene Sektion ergab folgenden wesentlichen Befund:

1,45 m lange männliche Leiche von kräftigem Körperbau und gutem Ernährungszustand (vgl. Abb. 1). Ausgesprochen infantiler Habitus. Der Hals auffallend kurz. Das Unterhautfettgewebe im allgemeinen reichlich, nirgends jedoch besonders stark entwickelt. Auffallend ist der *Fettansatz* oberhalb der Symphyse sowie am Ansatz des Scrotums. Es besteht ferner eine ziemlich starke, fast feminine Hüftschweifung. Die Mammae treten nicht besonders hervor. Auch im Gesicht ist der Fettansatz nur gering; es zeigt vorzeitig gealterte, aber durchaus nicht stumpfe Züge. Die Gesichtshaut ist etwas gedunsen. Die Nasenwurzel ist nicht breiter als gewöhnlich, nicht eingezogen. Weder am Kopf noch an den Extremitäten finden sich Anzeichen akromegalien Wachstums. Das Verhältnis zwischen Rumpf und Extremitäten entspricht den kindlichen Proportionen. *Barthaar, Achsel- und Schamhaare fehlen gänzlich.* Die Sektion der Brust- und

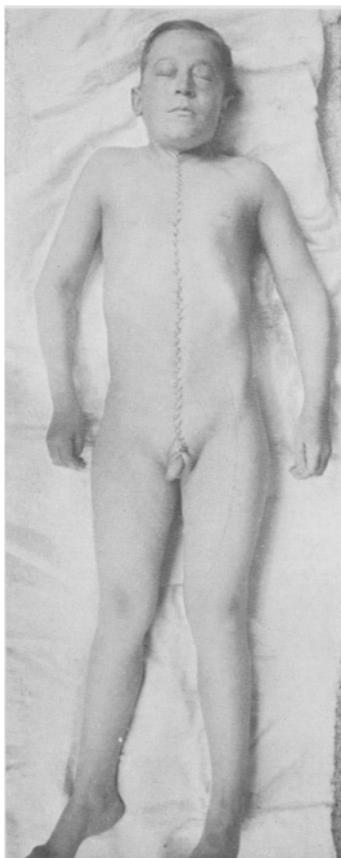


Abb. 1.

Bauchhöhle ergibt, abgesehen von einer Hyperämie der Bauchorgane, keine Besonderheiten. Das Fettgewebe an den inneren Organen zeigt nirgends eine auffallende Zunahme. Die Gewichte der inkretorischen Drüsen, die in ihrem makroskopischen Verhalten nichts Auffälliges zeigten, sind folgende: Schilddrüse 20 g, Pankreas 60 g, Nebennieren links 5 g, rechts 4 g, Thymus 17 g. Epithelkörperchen fanden sich beiderseits je 2 von etwa Hirsekorngröße. Das *Genitale* ist durchaus kindlich und entspricht in seiner Entwicklung etwa einem Alter von 10—12 Jahren. Der Penis ist 4 cm lang, die Glans wird vom Präputium weit überragt. In dem entsprechend kleinen Scrotum finden sich die beiderseits gleich großen, vollkommen herabgetretenen, nur etwa haselnußgroßen Hoden mit einem Gewicht (einschließlich Nebenhoden) von je 3 g und den Maßen 20 : 15 : 12 cm. Samenblasen und Prostata sind ebenfalls von außerordentlicher Kleinheit.

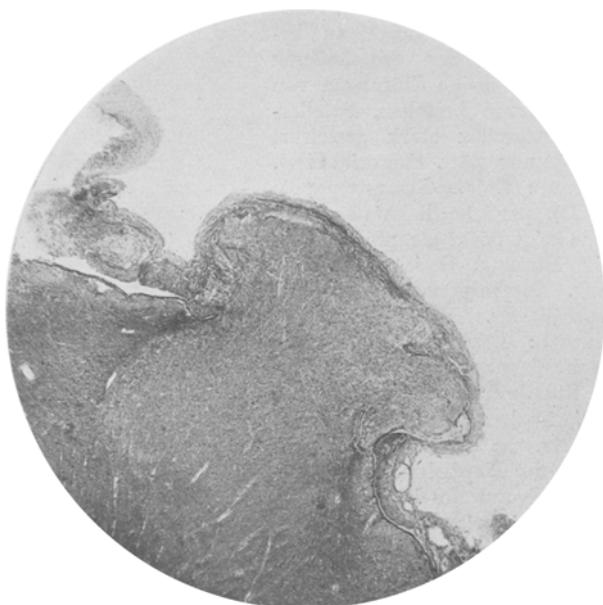


Abb. 2. Sogenannte „Hirnhernie“.

Sektion der Kopfhöhle: Der Hirnschädel ist nicht besonders auffallend groß. Die weichen Kopfbedeckungen sind unverändert. Das hellblonde Haupthaar reicht weit in die Stirn, ist etwas struppig. Das knöcherne Schädeldach ist sehr dünnwandig und leicht; der stark durchblutete und poröse Knochen lässt eine eigentliche Diplöe nicht erkennen. Die Innenfläche zeigt stark ausgeprägte *Impressiones digitatae* und eine auffallende Rauhheit. Außer den von *Pachhionischen* Granulationen ausgefüllten Grübchen finden sich gleiche, wie ausgestanzt erscheinende Einsenkungen, ja sogar den Knochen perforierende Kanäle in der Stirn- und Scheitelgegend, welchen knopfförmige Ausstülpungen der Dura mater entsprechen. Letztere ist stark gespannt, sehr dünn, die Innenfläche sehnig glänzend. Beim Ausziehen der Dura zeigt sich, daß die erwähnten Ausstülpungen Hirnsubstanz enthalten (vgl. Abb. 2). Die weichen Hämpe sind zart, vollkommen trocken; ihre Gefäße enthalten wenig Blut. Die größeren Gefäße an der Hirnbasis sind makroskopisch unverändert. Die Windungen des Großhirns sind vollkommen

verstrichen. Beim Einschneiden der Seitenventrikel zeigen sich diese sehr stark erweitert, mit klarer Flüssigkeit gefüllt. Das Ependym ist glatt und zart. Der III. und IV. Ventrikel sind ebenfalls stark dilatiert. Beim vorsichtigen Anheben des Stirnhirns sieht man die Lamina terminalis sich blasenartig über dem Chiasma opticum vorwölben. Die Epiphyse ist von gewöhnlicher Größe, unverändert. Um den Zusammenhang zwischen Hypophyse und Zwischenhirn nicht zu zerstören, werden jetzt die Großhirnhemisphären *in situ* abgetragen, der Hirnstumpf mit dem herausgemeißelten Türkensattel zusammen der Leiche entnommen und zunächst in Formalin gehärtet. Nach Herauslösung der Hypophyse aus ihrem

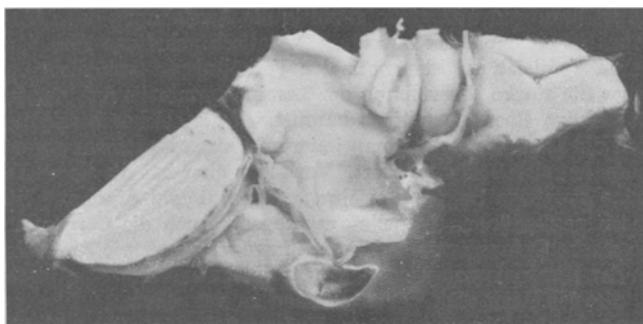


Abb. 3. Medianschnitt durch die Zwischenhirnbasis bei hochgradigem Hydrocephalus.

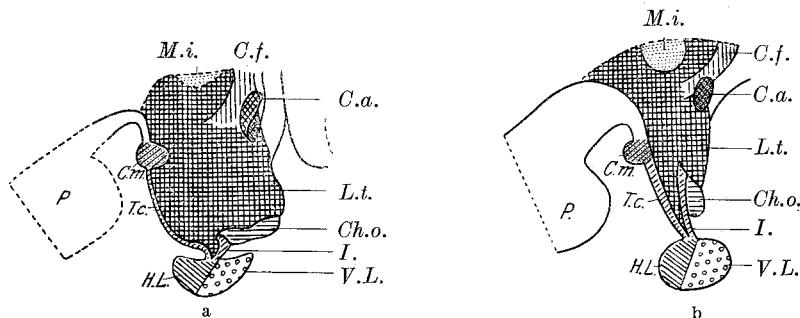


Abb. 4. Medianschnitt durch die Zwischenhirnbasis und die Hypophyse bei hochgradigem Hydrocephalus (a) und unter normalen Verhältnissen (b). Schematisch: P. = Pons; C.m. = Corpus mamillare; T.c. = Tuber cinereum; H.L. = Hinterlappen; V.L. = Vorderlappen; I. = Infundibulum; Ch.o. = Chiasma opticum; L.t. = Lamina terminalis; C.a. = Commissura ant.; C.f. = Columna fornicis; M.i. = Massa intermedia.

knöchernen Bett wird nunmehr durch Medianschnitt ein äußerst instruktives Präparat gewonnen (vgl. Abb. 3). Was zunächst die Veränderungen am *Türkensattel* betrifft, so ist seine Aushöhlung beträchtlich tiefer als für gewöhnlich. Die Entfernung vom Sattelgrunde bis zur Höhe des Proc. clin. post. 15 mm. Die Sattellehne ist in hohem Grade druckatrophisch, in der Mitte papierdünn. Die Proc. clin. anteriores sind nur mehr in Form je zweier parallel verlaufender, scharfkantiger Leisten vorhanden, die einen Hohlraum zwischen sich lassen, den Anfang des Canalis opticus. Der Keilbeinkörper erreicht nur eine Dicke von 5 mm; infolgedessen ist auch die Keilbeinhöhle sehr klein. Die Hypophyse nimmt nur die untere Hälfte der Höhlung des Türkensattels ein; sie ist in der Richtung von oben nach

unten *etwas platt gedrückt*; die obere Fläche erscheint ein wenig kahnförmig eingezogen. Die Maße betragen: sagittaler Durchmesser 12,5 mm, Höhe 5 mm, Breite 11 mm, woraus sich ergibt, daß das Organ gegenüber der Norm eine wenn auch nicht beträchtliche Verkleinerung erfahren hat. Der Vorderlappen hebt sich durch seine dunklere Färbung deutlich ab; er ist durch den von oben her einwirkenden Druck offenbar mehr betroffen worden als der nahezu kugelförmige, anscheinend völlig intakte Hinterlappen. Stark in Mitleidenschaft gezogen durch den Hydrocephalus ist das *Infundibulum*. Der normalerweise schlanke und nur im oberen Abschnitt eine sehr enge Höhlung aufweisende Trichter ist hier kurz und plump; ein eigentlicher Hypophysenstiel ist kaum vorhanden. Der Recessus infundibuli ist kurz und weit. Wie gewaltig die Ausdehnung des *III. Ventrikels* ist, lehrt am besten ein Blick auf die schematisch gehaltene Abb. 4, die einen unmittelbaren Vergleich mit den normalen Verhältnissen ermöglichen soll. Einmal fällt hier die starke Vorwölbung der Lamina terminalis auf, der zufolge der sonst spitzwinklige Recessus opticus kaum noch als solcher bezeichnet werden kann. Auch die Lage des stark komprimierten Chiasma opticum gegenüber dem Infundibulum hat sich völlig geändert. Vor allem aber hat die Gegend des *Tuber cinereum* eine gewaltige Dehnung erfahren. Der unterste Abschnitt ist zu einer fast nur noch papierdünnen Lamelle ausgezogen. Auch die Corpora mamillaria haben eine starke Deformierung erfahren, indem sie nicht wie sonst als kugelige Gebilde an der Hirnbasis vorspringen, sondern mehr linsenförmige, platte Gebilde darstellen, die sich nach dem Ventrikellumen zu vorwölben.

Die anatomische Diagnose lautet: *Hydrocephalus internus. Multiple Hirnhernien. Geringe Atrophie der Hypophyse. Hypoplasie der Genitalien. Infantiler Habitus. Adipositas geringen Grades.*

Es handelt sich also im vorliegenden Falle um einen 18jährigen jungen Mann, der vor 10 Jahren nach Mumps unter meningo-encephalitischen Symptomen erkrankte und seit dieser Zeit viel an Kopfschmerzen gelitten hat. Nach einigen Jahren machte sich eine allgemeine Wachstumshemmung bei ihm bemerkbar, die insbesondere in einer beträchtlichen Unterentwicklung der Genitalien zum Ausdruck kam. Auch vermehrter Fettansatz zeigte sich. Als Ursache der klinischen Erscheinungen und des plötzlich erfolgten Todes wird durch die Sektion ein hochgradiger Hydrocephalus festgestellt, der wohl sicher nicht konnatalen Ursprungs ist (dagegen spricht u. a. der geringe Umfang des Schädels), sondern wahrscheinlich im Anschluß an eine postinfektiöse Meningitis serosa mit Beteiligung der Plexus chorioidei (*Quincke*) entstanden ist. Infolge der starken Erweiterung des *III. Ventrikels* ist die Sella turcica tiefer ausgehöhlt, die Hypophyse komprimiert.

Bevor ich auf die Veränderungen am Zwischenhirn und der Hypophyse näher eingehe, möchte ich kurz die reichlich vorhandenen und sehr auffallenden „*multiplen Hirnhernien*“ besprechen. *v. Recklinghausen* hat sie als erster beschrieben. Später wurden von *Beneke* und seinem Schüler *Blasius* im ganzen vier Fälle unter einem Material von 80 Kopfsektionen, bei denen vermehrter Hirndruck vorlag, mitgeteilt. Die Affektion stellt also immerhin einen ziemlich seltenen Befund dar und dürfte, wie auch *Beneke* hervorhebt, häufig übersehen werden, da

die Verwechslung mit gewöhnlichen *Pacchionischen* Granulationen sehr auf der Hand liegt. In der Tat bestehen auch, wie die Autoren hervorheben, zu den letzteren nahe Beziehungen, indem sie Orte geringeren, Widerstandes gegenüber der unter hohem Drucke stehenden Hirnsubstanz darstellen. Auch in meinem Falle fanden sich stets in nächster Nachbarschaft der mitunter eigentlich pilzartigen Ausstülpungen (vgl. Abb. 2) noch Reste von Zotten oder Endothelhaufen. Die ausgepreßten, manchmal scheinbar völlig abgeschnürten Rindenteile zeigen z. T. Anzeichen regressiver Metamorphose, indem massenhaft fettbeladene Körnchenzellen auftreten, Markscheidenzerfall und schwere Veränderungen an den Ganglienzellen zu beobachten sind. Bemerkenswert ist noch die hauptsächliche Lokalisation in der Stirn- und Scheitelgegend gegenüber dem weit häufigeren Vorkommen in den Schädelgruben, besonders der mittleren.

Zwecks *mikroskopischer Untersuchung* der Hirnbasis möglichst an Serienschnitten mußte eine Technik angewandt werden, die verschiedene Färbungen zuließ, vor allem auch die Feststellung lipoider Substanzen gestattete. Nach zahlreichen Vorversuchen entschloß ich mich zur Anwendung folgender Methode, die vielseitigen Anforderungen gerecht wird, und die ich im folgenden näher beschreiben möchte, da sie vielleicht ein allgemeineres Interesse beanspruchen dürfte. Die eine Hälfte der Hirnbasis wurde, nachdem sie in natürlicher Größe photographiert war, in toto nach der *Gräß*schen Methode in Gelatine eingebettet und in Scheiben zerlegt durch frontale Schnitte, deren Richtung auf dem Lichtbild markiert wurde. Die so gewonnenen Blöcke ließen sich gut mit dem Gefriermikrotom in Stufenschnitte zerlegen. Die Schnitte wurden gefärbt mit Hämatoxylin-Eosin, Hämatoxylin-Scharlachrot, Kresylechtviolett, nach der *Spielmeierschen* Methode der Markscheidenfärbung und auf Neurofibrillen nach *Bielschowsky*. Zwecks Darstellung der Ganglienzellen hat sich mir folgende Modifikation des Verfahrens nach *Bielschowsky-Plien* als recht brauchbar erwiesen. Die Gefrierschnitte kommen aus 50 proz. Alkohol in eine 5 proz. wäßrige Lösung von Kresylechtviolett R extra (*Grübler*), in der sie etwa 15—20 Minuten stark überfärbt werden. Danach Differenzieren in stark verdünnter Essigsäure, bis keine Farbwolken mehr abgehen und die Gelatine vollkommen farblos ist. Abspülen in Wasser. Die Schnitte werden nunmehr auf einem eigens präparierten Objektträger aufgefangen und mit trockenem, glattem Fließpapier angepreßt. Diese Präparation besteht darin, daß man einen kleinen Tropfen einer erwärmt, etwa 5 bis 10 proz. Gelatinelösung mit großer Schnelligkeit und äußerst dünn mit dem Finger auf dem Objektträger verstreicht und antrocknen läßt, was rasch vor sich geht. Es entsteht ein ganz feiner, kaum noch erkennbarer Gelatineüberzug auf dem Glase, der beim Eintauchen in Wasser jedoch etwas

quillt und klebrig wird, so daß die angepreßten Gelatinegefrierschnitte fest an ihm haften. Das Präparat soll gut mit Fließpapier abgetrocknet sein, der Objektträger noch eine ganz kurze Zeit über an der Luft stehen, wobei jedoch ein völliges Eintrocknen durchaus vermieden werden muß. Nunmehr erfolgt die sehr wichtige Differenzierung in aufsteigendem Alkohol, die so lange fortzusetzen ist, bis der anfangs intensiv blau-violette Schnitt nahezu entfärbt ist; auch im Xylol gibt der Schnitt meist noch Farbe ab. Das in neutralem Balsam eingeschlossene Präparat zeigt in sehr schöner, distinkter Weise die *Nissl-Schollen* der Ganglien-zellen, die Glia- und Bindegewebs-kerne violett gefärbt, während der Grund entweder farblos oder dort, wo reichlich Markscheiden vorhanden sind, nur schwach bläulich ange-färbt erscheint. Ausdrücklich betone ich, daß ich mir durchaus klar darüber bin (schon infolge der Formolfixierung), kein „Äquivalentbild“ vor mir zu haben. Das Aufziehen der Schnitte in der oben beschrie-benen Weise ist ferner sehr zu emp-

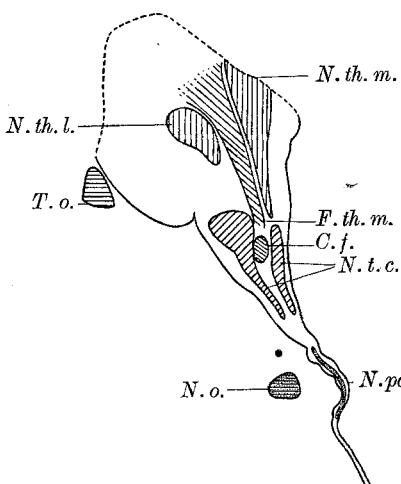


Abb. 5. Frontalschnitt durch die rechte Hälfte der Zwischenhirnbasis in der Ebene $b-b'$ der Abb. 7. Schematisch. $N.th.l.$ = Nucl. thalamilat.; $T.o.$ = Tractus opticus; $N.o.$ = Nucl. oculomotorius; $N.pa.$ = Nucl. parahypophyseos; $N.t.c.$ = Nucl. tuberis cinerei; $C.f.$ = Columna fornicis; $F.th.m.$ = Fasciculus thalamo-mamillaris; $N.th.m.$ = Nucleus thalami med.

an den Gelatineschnitten, wenn Pyridin vorbehandelt waren. Die mit H.-E. und auf Fett gefärbten Schnitte wurden unter Vermeidung stärkeren Alkohols in Glycerin-gelatine eingeschlossen. Gliafärbungen nach der Holzerschen und der Merzbacherschen Methode gelangen nicht, da sich stets die Gelatine mitfärbte.

Als wichtigste Veränderung, die sich aus der Untersuchung einiger hundert Schnitte ergeben hat, fasse ich die ja schon am makroskopischen Präparat auffallende hochgradige Dehnung und Verdünnung des Infundibulums und der unteren Abschnitte des Tuber cinereum auf, von der uns die Abb. 5 eine gute Vorstellung gibt. Dieselbe stellt einen Frontalabschnitt in der auf Abb. 7 mit $b-b'$ bezeichneten Ebene dar

fehlen für die *Spielmeyer-Färbung*, wo es vor der Beizung in violettem Eisenalaun angewandt wird. Die Schnitte haften so dem Objektträger absolut fest an; das sehr störende Zusammenkrullen in der Beize und noch mehr im Hämatoxylin wird ver-mieden. Mit der *Bielschowskyschen* Silberimprägnation der Neurofibrillen erhielt ich brauchbare Resultate diese zuvor 24 Stunden lang mit H.-E. und auf Fett gefärbten

und ist mit Hilfe des *Edingerschen* Zeichenapparates nach einem Mikrotomschnitt angefertigt worden.

Die mikroskopische Untersuchung der stark verdünnten Partien ergibt, daß die einzelnen Gewebsbestandteile überraschend gut erhalten sind. Die Ganglienzellen sind zwar klein und nicht immer mit Sicherheit von Gliazellen zu unterscheiden, sonst aber intakt. Man kann eine in den seitlichen unteren Abschnitten gelegene, gut abgrenzbare Gruppe wohl mit dem Nucleus parahypophyseos identifizieren. Markhaltige Nervenfasern lassen sich bis in das Infundibulum hinein verfolgen; mit Fettkörnchen beladene Gliazellen finden sich nur äußerst spärlich. Gelbbraunes, weder Eisen- noch Fettreaktion gebendes Pigment findet sich teils im gliösen Protoplasma, teils in Zellen nur in verschwindend geringer Menge. Die „Gliamaschen“ sind auffallend weit; zartwändige, prall gefüllte Capillaren sind reichlich vorhanden. Vom Ependym des III. Ventrikels ist an manchen Stellen nichts zu erkennen; ab und zu begegnet man kleinen, dicht an der Oberfläche gelegenen, mit Ependym ausgekleideten, cystenartigen Hohlräumen. Aufgefallen sind mir an zahlreichen Stellen (auch oberhalb des Infundibulums) nahe dem Ventrikellumen reihenartig angeordnete, längliche Kerne, die mir Herr Kollege *Creutzfeldt*, dem ich für mancherlei Ratschläge sehr zu Dank verpflichtet bin, als subependymäre Gliawucherungen deutete. Unter den Kerngebieten des Tuber cinereum trat eine Gruppe von Ganglienzellen besonders deutlich und gut abgrenzbar hervor. Sie liegt lateral von der Pars tecta columnae forniciis und ist dadurch ausgezeichnet, daß die z.T. ziemlich großen Ganglienzellen in großen Mengen sudanophile Körnchen enthalten. Dieselben bilden teilweise nur umschriebene Haufen, füllen aber mitunter den ganzen Protoplasmaleib der Zelle an und drängen den Kern beiseite. Eine Eigenfarbe in nicht auf Fett gefärbten Präparaten lassen sie vermissen. In der gleichen Gegend fand ich im Gehirn eines gleichaltrigen Individuums ebenfalls lipoidhaltige Ganglienzellen; allerdings waren hier die Fetttröpfchen erheblich kleiner und spärlicher. Da in diesem Falle eine septische Allgemeininfektion vorlag, ist auch hier vielleicht schon mit einer Vermehrung der Lipoide zu rechnen. Einen für das jugendliche Alter unseres Falles ganz ungewöhnlich starken Lipoidgehalt fand ich auch in anderen Kerngebieten, so besonders im Nucleus basalis und an einigen Stellen der Rinde. Sonstige Zeichen der Degeneration waren nicht vorhanden, *Nissl*-schollen und Kerne unverändert. Ich möchte es zum mindesten als sehr zweifelhaftinstellen, ob es sich hier um eine vermehrte Bildung von „Abnutzungspigment“ handelt, wie wir es im Alter und bei gewissen Degenerationszuständen auftreten sehen. Ich glaube vielmehr, daß die allgemeine Störung des Fettstoffwechsels zu der gesteigerten Lipoidablagerung in solchen Zellen, die wir mit *Obersteiner* als „lipophil“ bezeichnen müssen, geführt hat. Andere Zellgruppen der Nuclei tubericis cerebri, so namentlich eine vorn seitlich gelegene, zeigen deutliche Kompressionserscheinungen, indem die einzelnen Zellen wie plattgedrückt und in die Länge gezogen aussehen. Eigentliche Anzeichen der Degeneration konnte ich jedoch auch an ihnen nicht beobachten. Das *Ganglion supraopticum*, das durch seine großen Zellen mit dicken, massigen, meist randständigen *Nissl*-schollen und seine typische Lage oberhalb des Tractus opticus gut charakterisiert ist, wurde völlig intakt gefunden. Besondere Aufmerksamkeit habe ich dem Nucleus periventricularis zugewandt, da durch die Untersuchungen von *Lewy* und *Dresel* als wahrscheinlich anzusehen ist, daß er zum Kohlenhydratstoffwechsel in besonderer Beziehung steht. Dieses Kerngebiet ließ sich in meinen Präparaten sehr gut abgrenzen; es liegt in der Hauptsache medial vom Anfangsteil der Pars tecta columnae forniciis (vgl. Abb. 6) und fällt auf durch seinen großen Reichtum an capillaren Blutgefäßen. Seine Ganglienzellen sind z.T. von beträchtlicher Größe und liegen dicht gedrängt beieinander. Die *Nissl*-substanz ist reichlich in

Form intensiv gefärbter, plumper Schollen vorhanden, die oft gleichmäßig über den ganzen Zelleib verstreut liegen, mitunter aber in charakteristischer Weise randständig bipolar angeordnet sind. Andererseits finden sich aber auch zahlreich sehr kleine Zellformen, bei denen man im Zweifel sein kann, ob es sich um Ganglienzellen oder Gliazellen handelt. Von einem Teile dieser kleinen Zellen, die sich zudem durch pyknotische Kerne und reichlichen Fettgehalt auszeichnen, möchte ich annehmen, daß es sich um pathologische Veränderungen handelt. Dafür sprechen auch sudanophile Tröpfchen in einzelnen Gliazellen und zahlreichen Adventitialzellen der Gefäße. Es scheint mir somit die Annahme berechtigt, daß eine wenn auch nur geringfügige Schädigung dieses Kerngebietes vorliegt. Das auffallend starke Hervortreten mesodermalen Gewebes (zahlreiche Capillaren!)

würde ebenfalls für einen Schwund nervösen Parenchyms sprechen. Einige kleine Blutextravasate scheinen unmittelbar ante mortem entstanden zu sein. Die Erklärung für sie ist in dem vermutlichen Erstickungstod zu suchen, bei welchem bekanntlich kleinste Blutungen zu regelmäßigen Vorkommnissen im Zentralnervensystem gehören. Reste älterer Blutungen fehlen vollkommen. Zarte markhaltige Nervenfasern sind ziemlich spärlich vorhanden. Die Markscheiden zeigen vereinzelt Quellung und ballonartige Aufreibungen, die ich jedoch nicht mit Sicherheit als pathologisch bezeichnen möchte, da man sie, wie auch *Spielmeyer* betont, mitunter als künstlich durch die Fixierung hervorgerufen ansprechen muß. Das Bielschowskypräparat zeigt reichliche, meist sehr zarte Fibrillen, die häufig allerdings geschlängelt aussehen. Sichere Veränderungen lassen sich nun an Faserzügen nachweisen, die von oben her in den Nucleus periventricularis einstrahlen. Das Spielmeyerpräparat zeigt hier zunächst eine deutliche Aufhellung. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt

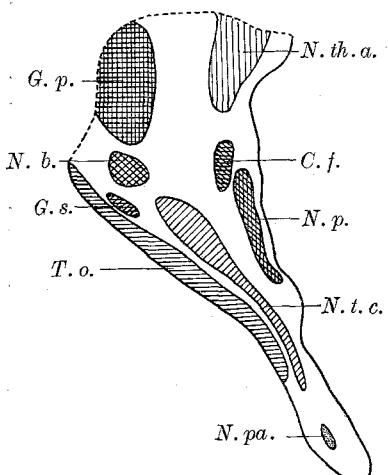


Abb. 6. Frontalschnitt in der Ebene $a-a'$ der Abb. 7. Schematisch. G. p. = Globus pallidus; N. b. = Nucl. basalis; G. s. = Ganglion supra opticum; T. o. = Tractus opticus; N. pa. = Nucl. parahypophyseos; N. t. c. = Nucl. tuberis cinerei; N. p. = Nucl. periven-tricularis; C. f. = Columna fornici; N. th. a. = Nucl. thalami ant.

man an zahlreichen Fasern Quellung und Aufreibungen sowie scholligen Zerfall, Veränderungen, die hier sicher nicht nur als Kunstprodukt aufzufassen sind, zumal auch das Silberpräparat deutliche Veränderungen zeigt. Im ganzen besteht eine relative Faserarmut. Die Schlängelung zahlreicher Fibrillen ist eine sehr auffallende; vereinzelt bemerkte man geradezu korkzieherartige, spirale Aufrollung. Die Imprägnierbarkeit ist eine sehr wechselnde. Einzelne Fasern treten durch ihre Dicke und tiefschwarze Färbung deutlich hervor, während andere äußerst zart erscheinen. Einzelne Fibrillen sind nicht drehrund, sondern machen einen mehr bandartig verbreiterten Eindruck. Die Konturen sind dabei sehr unregelmäßige; die Faser sieht aus wie angenagt. Stellenweise ist auch die Kontinuität vollkommen unterbrochen, das Axoplasma in körnigem Zerfall begriffen. Auch vakuolige Aufreibungen sieht man vereinzelt. Von den gleichen Veränderungen sind auch quer verlaufende, vielleicht der Massa intermedia zugehörige commissurale Fasern betroffen. Leider war es nicht möglich, die eben besprochenen Bahnen weiter zu verfolgen, da ihr weiterer

Verlauf außerhalb des eingebetteten Stückes fällt. Kurz fassen kann ich mich über das *Corpus mamillare*. Es stellt eine flache, linsenförmige Scheibe dar. Auch hier ist man überrascht, wie gering die histologischen Veränderungen gegenüber der starken Deformierung sind. Kleine verkümmerte Formen von Ganglienzellen finden sich zwar in größerer Anzahl; aber die eigentlichen Zeichen der Degeneration, etwa im Sinne der „chronischen Zellveränderung“ *Nissls*, werden überall vermißt. Markscheiden- und Fibrillenfärbungen zeigen nichts Auffälliges. Lipoide Abbauprodukte in Glia- oder Adventitialzellen fehlen ebenfalls. Im Gebiete des Nucl. medialis thalami fiel mir die schon von *Nissl* erwähnte, nicht als pathologisch zu bewertende Tatsache auf, daß manche Ganglienzellen von außerordentlich zahlreichen Trabanzellen umgeben, ja regelrecht „umklammert“ sind. Im Globus pallidus fand sich ein ungewöhnlich reichlicher Eisengehalt. Das feinkörnige, die Schwefelammoniumreaktion gebende Pigment liegt größtenteils im Plasma der Gliazellen, teils aber auch scheinbar frei im gliösen Gewebe. Bei dem langen Verweilen des Präparates in Formol sind jedoch die Eisenfärbungen wohl nicht als ganz einwandfrei anzusehen. Der unzweifelhafte, reichliche Gehalt an Eisenpigment, den zahlreiche Adventitialzellen aufweisen, läßt wohl auf Abbauvorgänge schließen, während für das Pigment in den Gliazellen *Lubarsch* und *Spatz* nachgewiesen haben, daß es physiologischerweise im Globus pallidus vorkommt. In pathologischen Fällen wird es mitunter vermehrt angetroffen. Ein besonders starker Eisengehalt liegt, glaube ich, auch in unserem Falle vor. Allerdings enthalten die Ganglienzellen, die *Spatz* ebenfalls mitunter eisenhaltig fand, kein derartiges Pigment. Hellgelbes, weder Fett- noch Eisenreaktion gebendes Pigment fand sich vielfach in unmittelbarer Nachbarschaft des hämosiderinartigen frei in der Glia, stellenweise auch im adventitiellen Gewebe der Gefäße außerhalb von Zellen. In den größeren nervösen Bahnen wie Capsula interna, Columna forniciis, Fasciculus thalamo-mamillaris, Commissura anterior und am Tractus opticus konnte ich weder an Markscheiden- noch an Fibrillenpräparaten irgendwie greifbare Veränderungen feststellen.

Das Ergebnis der histologischen Untersuchung der Hirnbasis läßt sich also etwa in folgendem zusammenfassen. Infundibulum und unterer Abschnitt des Tuber cinereum weisen eine hochgradige Kompression und Verdünnung auf. Im Nucl. periventricularis sind Anzeichen für einen geringfügigen Untergang von Ganglienzellen und Fasern vorhanden. Der Lipoidgehalt der Ganglienzellen, besonders im Nucl. basalis und einem Kern der Nuclei tuberis cinerei, ist ein für das jugendliche Alter auffallend hoher. Das Corpus mamillare ist stark deformiert, seine Zellen sind z. T. sehr klein und kümmerlich. Der Globus pallidus zeichnet sich durch ungewöhnlich hohen Eisengehalt aus. In den größeren nervösen Bahnen sind keine Ausfälle zu erkennen; nur einige in den Nucl. periventricularis einstrahlende Faserzüge zeigen degenerative Veränderungen. Infolge der starken Dehnung, die die gesamte Ventrikelsewand erfahren hat, gestaltet sich die Topographie der einzelnen Kerngebiete besonders übersichtlich. Sie liegen weiter auseinander und lassen sich im allgemeinen gut abgrenzen. Die Abb. 7, die die Projektion der Kerne auf die Ventrikelsewand in schematischer Weise darstellt, ist mit Hilfe eines vereinfachten Plattenmodellverfahrens hergestellt worden. Die Abb. 5 und 6 geben einige der zahlreichen hierfür ver-

wandten Frontalschnitte wieder, die mit dem *Edingerschen* Zeichenapparate gewonnenen wurden.

Ich wende mich nunmehr der histologischen Beschreibung der *Hypophyse* zu, die, wie gesagt, in ihren Maßen reduziert, als plattgedrücktes Gebilde nur etwa die unteren zwei Drittel der Höhlung des Türkensattels ausfüllte, während der obere Abschnitt von dem mächtig erweiterten Infundibulum und auch einem Teil des Chiasma eingenommen

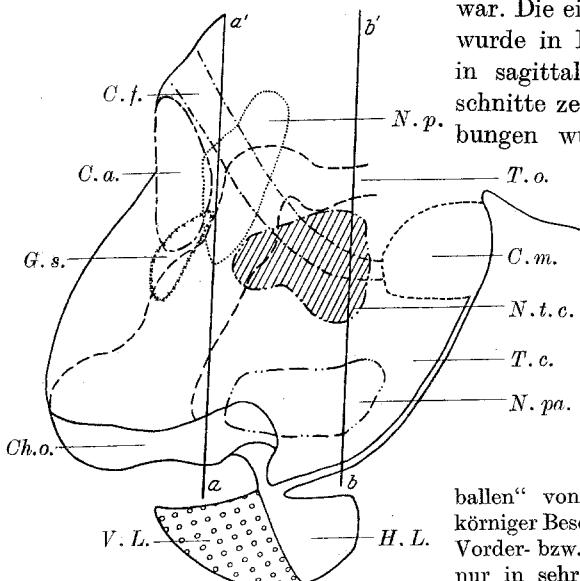


Abb. 7. Projektion einiger Kerngebiete der Zwischenhirnbasis auf die Medianebene in einem Falle von hochgradigem Hydrocephalus. *C.f.* = Columna forniciis (*pars recta*); *C.a.* = Commissura ant.; *G.s.* = Ganglion supra opticum; *Ch.o.* = Chiasma opticum; *V.L.* = Vorderlappen; *H.L.* = Hinterlappen; *N.pa.* = Nucl. parahypophyseos; *T.c.* = Tuber cinereum; *N.t.c.* = Nucl. tuberis cinerei; *C.m.* = Corpus mamillare; *T.o.* = Tractus opticus; *N.p.* = Nucl. periventricularis.

Sie sind umgeben von unregelmäßig in Reihen oder kleinen Haufen angeordneten, vorwiegend basophilen Zellen mit meist dunklen, randständigen Kernen. Granula sind mehr oder weniger deutlich fast immer erkennbar. Dazwischen liegen auch große, helle Kerne mit spärlichem Protoplasma. Man hat nicht den Eindruck, als lägen hier von der Norm irgendwie abweichende Verhältnisse vor. Solche bestehen hingegen unzweifelhaft im *Vorderlappen*. Was einem hier in erster Linie auffällt, ist ein Mangel an typischen Hauptzellen, d. h. ausgesprochen chromophoben Zellen mit wenig färbbarem, gering entwickeltem Protoplasma. Die chromophilen Elemente, wozu ich hier auch nicht granulierte, aber mit deutlich färbbarem Plasma versehene Zellen rechne, überwiegen bei weitem. Unter ihnen wiederum überwiegen die *Eosinophilen* in

die eine Hälfte der Hypophyse wurde in Paraffin eingebettet und in sagittaler Richtung in Stufenschnitte zerlegt. Außer H.-E.-Färbungen wurden auch solche mit Kresofuchsin angestellt.

Was zunächst den *Hinterlappen* betrifft, so zeigt er keine auffallenden Veränderungen. In seinem lokaleren, ziemlich gefäßreichen, faserigen Gewebe sieht man an der Grenze des Zwischenlappens, besonders in unmittelbarer Nähe kolloidhaltiger cystischer Spalträume, reichliche „Sekretballen“ von teils kolloider, teils mehr körniger Beschaffenheit. Immigration von Vorder- bzw. Zwischenlappenzellen findet nur in sehr beschränktem Maße statt. Damit hängt es wohl zusammen, daß, wie die Untersuchungen von *Stumpf*, *Vogel* und *Berblinger* ergeben haben, Pigment nur in verschwindend geringer Menge anzutreffen ist. Der *Zwischenlappen* hebt sich wenig deutlich ab. Cystische, mit kubischem Epithel ausgekleidete, meist schmale Spalte, Reste der Hypophysenhöhle, die reichlich Kolloid enthalten, sind in fast allen Schnitten zu finden.

einigen Gebieten, die vorzugsweise dem hinteren Abschnitte des Vorderlappens angehören. Ihre Gesamtzahl kann man indessen als nicht vermehrt, eher wohl als herabgesetzt gegenüber der für das vorliegende Alter zu erwartenden Menge bezeichnen. Im allgemeinen zeigen sie gut färbbare Granula und, wie gewöhnlich, teils chromatinreichere, dunklere, teils hellere, größere Kerne wie die Basophilen. Es gibt unter ihnen jedoch auch auffallend kleine Formen, deren Protoplasma sich mehr diffus rot färbt und deren Kerne oft hell und groß sind. Eine fast verwirrende Mannigfaltigkeit begegnet uns unter den sehr zahlreichen Zellen, deren Protoplasma sich mit Hämatoxylin färbt. Typische *Basophile* mit deutlichen Granulis sind relativ spärlich; in der sogenannten Mantelzone und den zentralen Partien des Vorderlappens sind sie am häufigsten, stellenweise sogar ganze Acini bildend, anzutreffen. Dazwischen liegt eine ringförmige Zone, in der sie fast vollkommen fehlen. Färbungen mit Kresofuchsin geben dieses Verhalten sehr anschaulich wieder. Ein nicht unbeträchtlicher Teil dieser Zellen befindet sich offensichtlich im Stadium der Entgranulierung und des Protoplasmazerfalls; insbesondere möchte ich das von auffallend großen, unscharf begrenzten Zellen annehmen, die nur spärliche, blasse Granula aufweisen. Unter diesen begegnet man auch den von *Creutzfeldt* fast ausschließlich bei älteren Individuen beobachteten „Riesenformen“ mit sehr großen, blassen Kernen. Andererseits finden sich auch sehr kleine Zellen mit spärlichen Granulis. Kleine Vakuolen im Protoplasma trifft man nur selten an. Schwer einzureihen sind nun eine große Anzahl von namentlich im vorderen oberen Abschnitt des Vorderlappens gelegenen Zellen, deren Protoplasma sich zwar basophil, selten nur amphophil verhält, — die aber deutliche Granula vermissen lassen. Trotzdem möchte ich sie für den Chromophilen näherstehend halten als den Chromophoben. Ein Teil von ihnen ähnelt den Hauptzellen bezüglich des großen hellen Kernes und des spärlichen Protoplasmas. Ich möchte indessen annehmen, daß letzteres oft nur durch den Fixierungsprozeß geschrumpft ist, wofür die fädige Gerinnung, unscharfe Begrenzung, Lücken im Gewebe und weiter Abstand der Kerne sprechen. Andere Zellen wiederum sind scharf begrenzt, besitzen ein ziemlich reichliches, homogenes, ausgesprochen basophiles Cytoplasma und dunkle Kerne. Sie haben große Ähnlichkeit mit den *Krausschen* „Übergangszellen“. Schließlich gibt es eine große Anzahl von Zellen, die Zwischenformen der genannten Typen darstellen und außerdem verbleiben immer noch Zellgebilde, von denen es ganz zweifelhaft erscheint, welcher Kategorie sie zuzurechnen sind. Schwierigkeiten dieser Art sind ja immer wieder von fast allen Hypophysenforschern betont worden. Kolloid findet sich in spärlicher Menge innerhalb der zahlreichen, sehr weiten, prall mit roten Blutkörperchen gefüllten Capillaren, ab und zu auch in den Acini.

Das Wesentliche am Strukturbild der Hypophyse läßt sich also etwa dahin zusammenfassen, daß Hinter- und Zwischenlappen keine nachweisbaren Veränderungen aufweisen, hingegen der Vorderlappen in seinem Aufbau nicht unerheblich von der Norm abweicht. Typische Hauptzellen sind in auffallend geringer Anzahl vorhanden. Unter den granulierten Zellen überwiegen die Eosinophilen, deren absolute Menge jedoch etwas herabgesetzt erscheint, ein Teil von ihnen ist von ungewöhnlicher Kleinheit. Die voll ausgeprägten basophilen Elemente mit reichlicher Granulierung sind relativ spärlich. Zahlreich vorhanden sind basophile ungranulierte Zellen, teils mit scharf abgegrenztem, teils mit undeutlich konturiertem Protoplasma, die ich als unvollkommen ausgebildete Basophile ansprechen möchte, wobei ich von der *Krausschen*

Anschauung ausgehe, daß letztere aus den Hauptzellen auf dem Wege über „Übergangszellen“ entstehen. Der Hypophysenvorderlappen bietet also das Bild *mangelhafter Ausreifung*, insbesondere der basophilen Zellen. Der Gedanke liegt nahe, in der großen Anzahl „unreifer Basophiler“ den Ausdruck eines Regenerationsbestrebens zu erblicken, das aber nicht zum Ziele führt. Ein erhöhter Bedarf in Basophilen muß ja wohl vorliegen, zumal wir an den relativ wenigen unter ihnen, die zur Ausreifung gelangen, auch noch häufig Zeichen der Hinfälligkeit und regressiven Metamorphose, wofür ich die Körnerelimination und den Protoplasmaverfall anspreche, wahrnehmen.

In welcher Weise läßt sich nun ein Zusammenhang zwischen den geschilderten Veränderungen im Hypophysenzwischenhirngebiet und dem gesamten Krankheitsbilde konstruieren? Dieses ist zunächst kein einheitliches; denn das Zurückbleiben im Wachstum, der infantile Gesamthabitus gehört streng genommen nicht zum typischen *Fröhlich-schen Syndrom*. Wie *Biedl* vor allem betont hat, weisen die hierher gehörigen „Fettkinder“ und Adolescenten keine Hemmung des Längenwachstums auf; im Gegenteil, sie sind oft für ihr Alter besonders groß. Ebenso wie ja auch primäre Hypoplasie der Genitalien oder Schädigung derselben im präadolescenten Alter von „eunuchoidem Hochwuchs“ gefolgt ist. Hier müssen also besondere ätiologische Momente zugrunde liegen, die wir in den Veränderungen des Hypophysenvorderlappens als gegeben ansehen dürfen. Er stellt nach *Biedl* eine echte Wachstumsdrüse dar. Kommt es bei Überfunktion zur Wachstumsanregung und zum Bilde der Akromegalie, so hat andererseits funktionelle Minderwertigkeit Wachstumshemmung, in ausgesprochenen Fällen Nanosomia pituitaria zur Folge (*Erdheim, Benda, Biedl, Simmonds, Kraus*). Eine Unterentwicklung des Genitales ist stets damit vergesellschaftet. Zweifellos liegt nun eine Schädigung der Prähypophyse in unserem Falle vor; sie ist offenbar hervorgerufen durch den Druck des Hydrocephalus, der, wie nachgewiesen wurde, besonders den Vorderlappen in Mitleidenschaft gezogen hat. *Stumpf* hat das generell nachgewiesen. Über die histologischen Befunde der Adenohypophyse sagt er, daß sie „vom gewöhnlichen Bilde nur wenig verschieden“ seien und zu wenig konstant, als daß man auf eine „durch den Druck bewirkte, stets gleichmäßige Beeinträchtigung oder Änderung der Funktion jedenfalls nicht mit völliger Bestimmtheit“ schließen könne. Auch bei anderen Autoren finden wir kaum detaillierte Angaben darüber, in welcher Weise sich das Strukturbild der Hypophyse bei Kompression von der Nachbarschaft verhält. In einem seiner Fälle, in dem ebenfalls Zwergwuchs vorlag, betont *Kon* ein Zurückgehen der Basophilen. Auch *Pick* und neuerdings *Husten* verzeichnen Mangel an Basophilen bei Druck durch Tumor. Somit scheint es, als besäßen gerade diese Zellen eine besondere Emp-

findlichkeit gegenüber raumbeengenden Einflüssen. Allerdings lagen in den zuletzt zitierten Fällen ganz erhebliche Kompressionserscheinungen an nur noch spärlichen Vorderlappenresten vor. Es wird weiterer genauer cytologischer Analysen bedürfen, um vollständige Klarheit über das der Wachstumshemmung und dem Hypogenitalismus zugrunde liegende Strukturbild der Hypophyse in Fällen wie dem von *Stumpf* und mir zu bringen. Wenn ich die von mir beobachtete mangelhafte Ausreifung der basophilen Elemente in erster Linie dafür verantwortlich machen möchte, so stütze ich mich auf folgende Tatsachen. Gerade von den Basophilen wissen wir, daß sie erst im postembryonalen Leben entstehen (*Berblinger*) und zusammen mit den Eosinophilen zur Zeit der Pubertät eine ausgesprochene Zunahme erfahren. Nach *Berblinger* bestehen ferner zwischen ihnen und den Keimdrüsen besondere chemische Beziehungen. Die Vorderlappenveränderung als abhängig von der Hypoplasie des Genitales anzusehen, geht nicht an, weil eben das Bild der „Kastrationshypophyse“ ein anderes ist. Nach *Rössle* u. a. finden sich hier die Eosinophilen vermehrt, was für unseren Fall sicher nicht zutrifft. Eine Beobachtung, die sich in vielen Punkten ausgezeichnet mit der meinigen deckt, finde ich bei *Berblinger*, dem wir sehr genaue Studien über die Beziehungen zwischen genitaler Dystrophie und Hypophysenveränderungen und den sicheren Nachweis rein hypophysär bedingter Genitaldystrophie verdanken. Er sezerte einen 19jährigen, 144 cm großen Mann mit infantilem Habitus, Hypoplasie der Hoden und mangelhaft ausgeprägten sekundären Geschlechtsmerkmalen. Der Beschreibung des Strukturbildes der Prähypophyse entnehme ich, daß es in weitgehendem Maße dem von mir beobachteten entspricht. *Berblinger* kommt zu dem Schluß, daß eine primäre Insuffizienz der Hypophyse infolge mangelhafter Reifung der Vorderlappenepithelien vorliegt und sein Fall somit als „leichteste Form pituitären Zwergwuchses mit genitaler Dystrophie“ aufzufassen wäre. Ob bei dieser unvollkommenen Ausreifung vorzugsweise die Basophilen betroffen sind, wird dabei nicht gesagt. *Klaproth* hat weiterhin bei einem $15\frac{1}{2}$ -jährigen Knaben mit Infantilismus und Genitalhypoplasie einen ähnlichen Hypophysenbefund erhoben, dessen Beurteilung freilich durch ein gleichzeitig vorhandenes Teratom der Epiphyse, kombiniert mit Adenom, bedeutend erschwert wird. Der Tumor füllte den III. Ventrikel aus und hatte Hydrocephalus hervorgerufen; es wird jedoch ausdrücklich betont, daß die Hypophyse makroskopisch unverändert, nicht komprimiert war. In der Arbeit wird auf eine weitere, noch nicht veröffentlichte Beobachtung *Berblingers* hingewiesen, die der oben erwähnten sehr ähnlich ist.

Für die hypphyseogene Hodenatrophie sieht *Berblinger* als charakteristisch an „die geringe Zahl der Zwischenzellen und die fehlende Zwischen-

zellenwucherung selbst in Frühstadien“. Auch in diesem Punkte besteht in meinem Falle weitgehende Übereinstimmung mit den Befunden *Berblingers*, insbesondere hinsichtlich seiner oben zitierten Beobachtung.

Die Samenkanälchen beider *Hoden* (vgl. Abb. 8) sind außerordentlich eng, von einem wenig differenzierten Epithel ausgekleidet, das allenfalls noch Spermato-*gonien*, aber keine höheren Reifungsformen derselben erkennen läßt. Die meisten gleichen den *Sertolischen Stützzellen*. Die Membrana propria ist zart, zeigt keine hyaline Verbreiterung. Elastische Fasern werden sowohl in unmittelbarer als auch weiterer Umgebung der Kanälchen vollkommen vermißt. Das aus zarten kollagenen Fasern bestehende interstitielle Bindegewebe ist sehr reichlich entwickelt, so daß die Kanälchenquerschnitte oft weit auseinanderliegen. An einigen

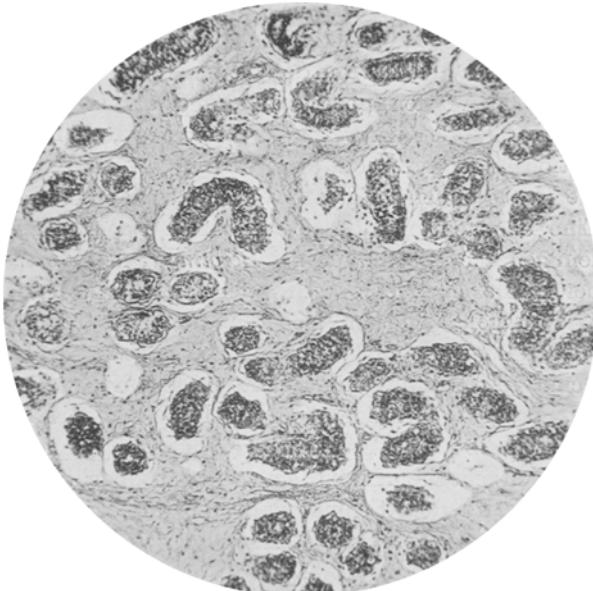


Abb. 8. Hypoplastischer Hoden.

Stellen nur findet eine unmittelbare Berührung statt. Die Kerne des Zwischen-*gewebes* sind überwiegend von spindeliger Form; in der Umgebung der Kanälchen ordnen sie sich konzentrisch um diese herum. Nur ab und zu begegnet man größeren eiförmigen, blassen Kernen mit äußerst spärlichem, kaum erkennbarem Protoplasma. *Nirgends finden sich typische Zwischenzellen*. Bei Sudanfärbung zeigen die Epithelien einiger weniger Kanälchen Lipoidtropfen; ab und zu weisen auch interstitielle Zellen solche auf.

Wir haben es also, da die hypophyseogene Schädigung den Hoden bereits in einer ziemlich frühen Periode der Entwicklung getroffen hatte, im wesentlichen mit einer *Hypoplasie*, weniger mit einer Dystrophie zu tun. Dafür spricht das Fehlen der hyalinen Verdickung der Kanälchenwand und anderer Zeichen der Degeneration, wie z. B. der stärkeren Verfettung, die bei Schädigung (gleichviel welcher Art) eines in der

Entwicklung bereits weiter vorgeschrittenen Hodens wohl stets anzutreffen sind.

Aus dem bisher Gesagten ergibt sich somit, daß man zwangsläufig einen Teil der Krankheitssymptome, nämlich den infantilistischen Wuchs und die Hypoplasie der Geschlechtsorgane, aus den Veränderungen des Hypophysenvorderlappens ableiten kann, wie auch *Erdheim* betont, daß das Zurückbleiben des Körperwachstums im Rahmen der Dystrophia a.-g. seinen besonderen Grund in einer Schädigung des Vorderlappens hat. Mit *Berblinger* möchte auch ich hier von einer abgeschwächten, leichten Form „pituitärer Nanosomie“ oder besser vielleicht von „hypophysärer Ateleiosis“ (*Gilford*) sprechen, bei der die Unterentwicklung der Keimdrüsen, wie *Biedl* hervorhebt, sozusagen etwas Physiologisches darstellt.

Damit ist aber der Krankheitsfall noch nicht erschöpfend erklärt. Die Art der Fettverteilung entspricht zwar in mancher Beziehung der kindlichen (Ansatz des Scrotums, Nates); der übermäßige Fettansatz jedoch auch an anderen Körperteilen läßt auf eine allgemeine Störung des Fettstoffwechsels bzw. Kohlehydratstoffwechsels schließen. Auch der Ausfall des Zuckerversuches, der nach Einverleibung von 100 g Lävulose den Zuckerspiegel des Blutes eine Stunde später bedeutend erhöht zeigte und die *Trommersche* Harnprobe positiv werden ließ, spricht in diesem Sinne. Ob auch andere vegetative Funktionen (Eiweißstoffwechsel, Wasserhaushalt, Wärmeregulation, Schweißdrüsensekretion usw.) gestört waren, dafür ergaben sich keine Anhaltspunkte. Anatomisch zum Ausdruck kommt allein eine Störung des Fettstoffwechsels, und diese muß ihre Ursache haben, soweit unsere Kenntnisse reichen, in einer Veränderung entweder des Hypophysenzwischenlappens oder des Zwischenhirns oder der Wege, die letzteres mit der Hypophyse verbinden, d. h. der Pars nervosa bzw. infundibularis. Aus der anatomischen Untersuchung ergab sich, daß die Pars intermedia und nervosa intakt sind, daß aber das Infundibulum und die untersten Abschnitte des Tuber cinereum eine übermäßige Verdünnung erfahren haben, so daß wir annehmen können, es ist hierdurch eine beträchtliche *Behinderung der Sekretübermittlung* nach dem Zwischenhirn eingetreten. Die Schädigung, die letzteres selbst erlitten hat, ist als ursächliches Moment natürlich sehr schwer in ihrer Bedeutung einzuschätzen, weil unsere Kenntnisse über die Funktionen der einzelnen Kerngebiete am Boden des III. Ventrikels noch zu unsichere sind. Andererseits möchte ich doch annehmen, daß die Alterationen, die ich vor allem im Bereiche des Nucl. periventricularis und an Faserzügen, die offenbar mit ihm im Zusammenhang stehen, nachweisen konnte, nicht als unbedeutend anzusehen sind. Daß in dieser Gegend ein den Kohlehydratstoffwechsel regelndes Zentrum liegt, ist ja wohl über allen Zweifel erhaben. Es fragt sich nur, ob, wie *Lewy* und *Dresel* glauben, tatsächlich das von

ihnen als Nucl. periventricularis bezeichnete Kerngebiet mit jenem Zentrum identisch ist. Mit aller Zurückhaltung möchte ich behaupten, daß meine Befunde die Annahme der genannten Autoren zu stützen geeignet sind.

Gegenüberzuhalten ist diesen Erwägungen, daß in unserem Falle auch ohne die Annahme einer unmittelbaren Schädigung der Zentren im Zwischenhirn das Auftreten der Fettsucht zu erklären wäre, eben durch die bereits erwähnte Behinderung der Sekretübermittlung durch das Infundibulum. Vielleicht ist auch der klinische Befund des Fehlens der Polyurie, die wir ja sonst so häufig mit den Erscheinungen der Dystrophia a.-g. gepaart finden, in dem Sinne zu verwerten, daß die Zentren am Boden des III. Ventrikels keine Beeinträchtigung ihrer Funktion erlitten haben. Nach *Leschke* kommt ja für die Polyurie ausschließlich eine solche in Frage ohne Mitwirkung der Hypophyse. Daß andererseits lediglich Stielunterbrechung zum Symptomenkomplex der Dystrophia a.-g. führen kann — ein Vorgang, den *Bichler* recht treffend mit dem Ausdruck „*infundibularer Block*“ bezeichnet —, beweist am schönsten eine Beobachtung *Verrons*, die in der Literatur wohl ziemlich einzig dasteht. Bei einem 50jährigen Manne stellte sich nach Sturz aus beträchtlicher Höhe Diabetes mellitus, mäßige Fettsucht und Genital-dystrophie ein. Als Ursache dieser Erscheinungen fand sich bei der Sektion eine durch das Trauma hervorgerufene umschriebene Nekrose im Hypophysenstiel. In allen übrigen Fällen von Zerstörung des Infundibulums findet sich, soweit ich die Literatur übersehe, stets eine gleichzeitige Beteiligung der Hypophyse oder der Hirnbasis, so daß man keine eindeutigen Bilder erhält. Ein unmittelbar auf den neuralen Teil und die Pars intermedia wirkender und diese schädigender Druck muß natürlich auch in unserem Falle erwogen werden, zumal ein solcher den Vorderlappen zweifellos geschädigt hat. Ich möchte diese Annahme aus dem Grunde ablehnen, weil anatomisch keine nachweisbaren Veränderungen in den betreffenden Abschnitten zu finden sind, die Anwesenheit reichlicher *Herringscher „Sekretballen“* sogar als direkt sichtbarer morphologischer Ausdruck sekretorischer Tätigkeit anzusehen sind. Man müßte dann schon zu der alles erklärenden „*Dysfunktion*“ seine Zuflucht nehmen.

Zum Schluß möchte ich noch kurz auf die mikroskopische Untersuchung der übrigen Drüsen mit innerer Sekretion eingehen, die insofern lückenhaft ist, als die Epiphyse leider durch ein Versehen abhanden kam. Ich möchte jedoch annehmen, daß ihr im vorliegenden Falle keine besondere Bedeutung zukam. Sie war makroskopisch unverändert.

Die in ihren Maßen nicht abweichende *Schilddrüse* zeigt gut ausgebildete, zum Teil ziemlich große, mit kubischem Epithel auskleidete Follikel, die ein stark mit Eosin färbbares Kolloid enthalten. Die *Epithelkörperchen* bieten keine

Besonderheiten. Der *Thymus* zeigt zwar kein erhöhtes Gewicht; mikroskopisch findet sich jedoch das Bild der Markhyperplasie und Rindenhypoplasie. Die *Hassalschen* Körperchen sind groß und kernlos. Bemerkenswert erscheint vor allem das Fehlen jeglicher Zeichen der Involution. Das *Pankreas* besitzt gut ausgeprägte *Langerhanssche* Inseln in gehöriger Zahl und Größe. In den Nebennieren findet sich reichlicher Lipoidgehalt der vollkommen normal strukturierten Rinde. Die Marksustanz ist in der gewöhnlichen Weise entwickelt.

Fasse ich das hauptsächliche Ergebnis meiner Untersuchungen noch einmal kurz zusammen, so komme ich zur Aufstellung folgender Sätze:

1. Der auf die Hypophyse einwirkende Druck, welcher durch einen im Kindesalter sich entwickelnden hochgradigen Hydrocephalus zu stande kommt, schädigt, wie auch die Untersuchungen *Stumpfs* bewiesen haben, in erster Linie den Vorderlappen. Das dieser Schädigung zugrunde liegende Strukturbild ist das der mangelhaften Ausreifung der Vorderlappeneipitheliien, insbesondere der basophilen Elemente, als deren Folgeerscheinung eine allgemeine Wachstumshemmung (Ateleiosis) mit Hypoplasie der Genitalien anzusehen ist.

2. Die Pars intermedia und der Hinterlappen der Hypophyse können selbst bei beträchtlichem Hydrocephalus vollkommen intakt bleiben.

3. Das Infundibulum erfährt eine starke Dehnung und Verdünnung, wodurch die Übermittlung des Intermediainkretes nach dem Zwischenhirn erschwert wird. Als mittelbare Folge hiervon stellen sich die Symptome der Dystrophia a.-g. ein.

4. Auch die nervösen Zentren am Boden des III. Ventrikels werden durch den Hydrocephalus geschädigt. Die Frage, inwieweit die Erscheinungen der Dystrophia a.-g. durch diese unmittelbare Schädigung hervorgerufen werden können und insbesondere die Läsion des Nucl. periventricularis (*Lewy*) eine Rolle dabei spielt, muß offen gelassen werden.

Literaturverzeichnis.

- 1) *Aschner*, Über das Stoffwechsel- und Eingeweidezentrum im Zwischenhirn usw. Berl. klin. Wochenschr. **53**, Nr. 28, S. 772. 1916. — 2) *Barkmann*, Beitrag zur Kenntnis der Störungen der Hypophysenfunktion nach der epidemischen Encephalitis. Acta med. scandinav. **56**, H. 2, S. 188. 1922. — 3) *Beneke*, Zwei Fälle von multiplen Hirnhernien. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **199**. 1890. — 4) *Berblinger*, Die genitale Dystrophie in ihrer Beziehung zu Störungen der Hypophysenfunktion. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **228**, 151. 1920. — 5) *Berger*, Ein Fall von Tumor der Hypophysengegend mit Obduktionsbefund. Zeitschr. f. klin. Med. **54**. 1904. — 6) *Bertolani*, Sindrome adipodo-ipo-fisaria consecutiva ad encefalite epidemica. Zit. nach Kongr.-Zentralbl. **24**, 201. 1922. — 7) *Biedl*, Physiologie und Pathologie der Hypophyse. Ref. geh. am 34. Kongr. f. Inn. Med. in Wiesbaden. 26. IV. 1922. — 8) *Blasius*, Ein Fall von Epidermoid usw. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **165**, 504. 1901. — 9) *Büchler*, Hypophyse und Zwischenhirn. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. **80**, H. 3/4, S. 331. 1922. — 10) *Creutzfeldt*, Ein Beitrag zur normalen und pathologischen Anatomie der Hypophysis cerebri des Menschen. Inaug.-Diss. Kiel

1909. — ¹¹⁾ *Edinger*, Die Ausführwege der Hypophyse. Arch. f. mikr. Anat. **78**, 496.
 1911. — ¹²⁾ *Edinger*, Vorlesungen über den Bau der nervösen Zentralorgane. Leipzig 1907. — ¹³⁾ *Erdheim*, Nanosomia pituitaria. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **62**, 302. 1916. — ¹⁴⁾ *Fendel*, Hypopituitarismus nach Gehirngrippe. Dtsch. med. Wochenschr. **47**, Nr. 34, S. 991. 1921. — ¹⁵⁾ *Finkelnburg*, Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **29**, 135. 1905. — ¹⁶⁾ *Fischer*, B., Hypophysis, Akromegalie und Fettsucht. Wiesbaden 1910. — ¹⁷⁾ *Goldstein*, Meningitis serosa unter dem Bilde hypophysären Erkrankung. Arch. f. Psych. **47**, 126. 1910. — ¹⁸⁾ *Gottlieb*, Die Pathologie d. Dystrophia a.-g. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. usw. 19. Jahrg., II. Abt., 1921, S. 575. — ¹⁹⁾ *Höppli*, Über das Strukturbild der menschlichen Hypophyse bei Nierenerkrankungen. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **26**, 22. 1922. — ²⁰⁾ *Husten*, Über zwei Beobachtungen von Hypophysengangstumoren. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **242**, 222. 1923. — ²¹⁾ *Klapproth*, Teratom d. Zirbel kombin. mit Adenom. Zentralbl. f. Pathol. **32**, Nr. 23, S. 617. — ²²⁾ *Kon*, Hypophysenstudien. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **44**, 233. 1908. — ²³⁾ *Kraus*, E. I., Die Zellen des Vorderlappens der menschlichen Hypophyse. Beitr. f. pathol. Anat. u. z. pathol. Pathol. **58**. 1914. — ²⁴⁾ *Kraus*, Zur Kenntnis der Nanosomie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **65**. 1919. — ²⁵⁾ *Kraus*, Die Beziehungen der Zellen des Vorderlappens der menschlichen Hypophyse zueinander unter normalen Verhältnissen usw. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **58**, 159. 1914. — ²⁶⁾ *Kraus*, Zur Kenntnis der Übergangszellen des menschlichen Gehirnanhangs usw. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **62**, 285. 1916. — ²⁷⁾ *Leschke*, Zur klinischen Pathologie des Zwischenhirns. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 35 u. 36. — ²⁸⁾ *Leschke*, Beitrag zur klinischen Pathologie des Zwischenhirns. Zeitschr. f. klin. Med. **87**. — ²⁹⁾ *Lewy*, Das extrapyramidele motorische System usw. Klin. Wochenschr. **2**, Nr. 5, S. 189. 1923. — ³⁰⁾ *Marburg*, Die Adipositas cerebralis. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **36**, 114. 1909. — ³¹⁾ *Morgenstern*, Dystrophia a.-g. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**, 557. 1922. — ³²⁾ *Müller*, E., Über die Beeinflussung der Menstruation durch cerebrale Herderkrankungen. Neurolog. Centralbl. **24**, 790. 1905. — ³³⁾ *Pick*, L., Über Dystrophia a.-g. bei Neubildungen im Hypophysengebiet usw. Dtsch. med. Wochenschr. 1911, S. 1930. — ³⁴⁾ *Plaut*, A., Die Stellung der Pars intermedia im Hypophysenapparat des Menschen. Klin. Wochenschr. **1**, Nr. 31, S. 1557. 1922. — ³⁵⁾ *Priesel*, Ein Beitrag zur Kenntnis des hypophysären Zwergwuchses. — ³⁶⁾ *Rössle*, Das Verhalten der menschlichen Hypophyse nach der Kastration. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **216**. 1914. — ³⁷⁾ *Simmonds*, Zwergwuchs bei Atrophie des Hypophysenvorderlappens. Dtsch. med. Wochenschr. Jahrg. **45**, 1919, H. 18. — ³⁸⁾ *Spielmeyer*, Histopathologie des Nervensystems. I. Bd. Berlin 1922. — ³⁹⁾ *Stra-
da*, Beitrag zur Kenntnis der Geschwülste der Hypophyse usw. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **203**. 1911. — ⁴⁰⁾ *Stumpf*, Zur Histologie der Neurohypophyse. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **206**, 70. 1911. — ⁴¹⁾ *Stumpf*, Untersuchungen über das Verhalten des Hirnanhangs bei chron. Hydrocephalus usw. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **209**, 339. 1912. — ⁴²⁾ *Verron*, Über die Bedeutung der Hypophyse in der Pathogenese des Diabetes mellitus. Zentralbl. f. Pathol. **31**, Nr. 20. S. 521. 1921. — ⁴³⁾ *Vogel*, Das Pigment des Hinterlappens der menschlichen Hypophyse. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **11**. 1912. — ⁴⁴⁾ *Wojno*, Über physiologische Hirnhernien. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **9**, 279. 1912. — ⁴⁵⁾ *Wollstein*, Experimental mumps meningitis. Journ. of exper. med. **34**, Nr. 6, S. 537. 1921.