

(Aus dem Laboratorium der II. Med. Klinik der Charité, Berlin.)

Pathologisch-anatomische und experimentelle Untersuchungen zur Frage des Diabetes insipidus und der Beziehungen zwischen Tuber cinereum und Hypophyse.

Von

Dr. Clara Kary,

z. Z. Assistent am Patholog. Institut der Universität Berlin.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. März 1924.)

In den fast 25 Jahren, die seit der Aufstellung des Krankheitsbildes der Dystrophia adiposogenitalis durch *Fröhlich* vergangen sind, haben die Anschauungen über den Angriffspunkt dieser Erkrankung sich wesentlich gewandelt. Ging *Fröhlich* noch von der Voraussetzung aus, daß alle Symptome seines Krankheitsbildes von der Hypophyse ausgelöst würden, so zeigen heute bereits manche Autoren dazu (*Bailey*), eine Beteiligung der Hypophyse gänzlich abzulehnen. Zwei Wege sind in der Hauptsache beschritten worden, um experimentelle Beweise für und gegen die genannten Theorien zu erbringen. *Camus* und *Roussy* haben in systematischen Untersuchungen über 10 Jahre nachgewiesen, daß wenigstens die Mehrzahl der Krankheitszeichen des *Fröhlichschen* Syndroms allein vom Hypothalamus ausgelöst werden könne. Zu derselben Anschauung sind teils auf experimentellem Wege, teils auf Grund klinisch-anatomischer Befunde am Menschen *Aschner* und *Leschke* gekommen. Schließlich haben neuere Untersuchungen von *Bailey* und *Bremer* es wahrscheinlich gemacht, daß mit Ausnahme der Wachstumsstörungen und der Polyurie kein einziges Symptom unbedingt an die Hypophyse selbst geknüpft ist.

Aber gerade die *Polyurie* stellt ein heiß umstrittenes Glied dar, das in seiner Lokalisation offenbar viel schwieriger zu beurteilen ist als die übrigen Symptome. Es sind nämlich in der Literatur z. B. von *Marañón* 32 Fälle von Diabetes insipidus festgestellt worden, bei denen umschriebene Sklerosen oder kleinste Herde, wie Tuberkel, Gummen usw., im Hinterlappen der Hypophyse nachweisbar waren, während Infundibulum und Hypothalamus keine Störungen aufwiesen. Andererseits haben *Lhermitte* und *F. H. Lewy* unabhängig voneinander

Fälle von *Diabetes insipidus* beschrieben, bei denen die *Hypophyse* *völlig unversehrt*, dagegen bestimmte *Kernsysteme im Tuber cinereum und Hypothalamus schwer erkrankt* gefunden wurden. In neuester Zeit hat *Alpern* durch experimentelle Untersuchungen festgestellt, daß die Ursache des sog. idiopathischen *Diabetes insipidus* im Zwischenhirn zu suchen ist, da Reizung des Infundibulum allein zu seinen Erscheinungen führen kann.

Die experimentelle Bearbeitung dieser Fragen stößt auf Schwierigkeiten, die bisher in der Literatur noch nicht recht beachtet zu sein scheinen. Die meisten Autoren haben die Verletzungen blind von der Konvexität durch das Gehirn hindurch bis an die Basis ausgeführt und sich mit der makroskopischen Kontrolle der Schnittführung begnügt. Diese Methode krankt an der Schwierigkeit, mit Sicherheit anzugeben, daß die Ergebnisse gerade auf Verletzung der infundibulären Kerne und nicht solcher, die auf der Passage durch Großhirn, Thalamus, zentrales Höhlengrau usw. berührt worden sind, beruhen. Außerdem fehlt meist der exakte histologische Nachweis, daß es nicht im Stiel der Hypophyse oder in dieser selbst zu einer kollateralen oder resorptiven Entzündung gekommen ist. Dieser letzte Punkt spielt eine ungleich wichtigere Rolle bei denjenigen Autoren, die von der Hirnbasis aus operiert haben. Wir haben uns in den vorliegenden Versuchen zu unserem Leidwesen immer wieder davon überzeugen müssen, daß bei Verletzungen, die anscheinend oder auch tatsächlich bei histologischer Serienuntersuchung sich ausschließlich auf die Hypophyse selbst beschränkten und selbst den Stiel ganz unverletzt ließen, eine bemerkenswert starke Infiltration im ganzen Infundibulum aufgetreten war, die zu lymphocytärer und selbst eitriger Ausschwitzung in den dritten Ventrikel geführt hat, ohne daß gleichzeitig eine Meningitis bestand. Dieses Ergebnis zeigt, daß es nicht zulässig ist, Funktionsstörungen, die nach sicher isolierter Verletzung der Hypophyse auftreten, nur auf diese zu beziehen, wenn man sich nicht gleichzeitig an Serienschnitten durch das Infundibulum überzeugt hat, daß es hier nicht zu kollateralen Entzündungen gekommen ist.

Bevor es also möglich sein wird, diesen Fragen experimentell-pathologisch näher zu kommen, schien es uns deshalb erwünscht, *über die rein anatomischen Beziehungen der Infundibularkerne zur Hypophyse Klarheit zu gewinnen*. Der Hypophysenhinterlappen stellt bekanntermaßen ein in die Peripherie verlagertes Gehirnstück dar, in ähnlicher Weise wie das bei der Retina, der Schnecke und der Epiphyse der Fall ist. Während aber in der Retina und der Cochlea kein Zweifel über die receptorische Natur der Nervenendigungen und damit über die Leitungsrichtung in Opticus und Cochlearis besteht, sind die Anschauungen über die nervösen *Verbindungen zwischen Infundibularkernen und Hypophysenhinterlappen* sehr geteilt. Fußend auf Untersuchungen von

Koelliker wird vielfach auch jetzt noch angenommen, daß der Hypophysenstiel überhaupt keine Nervenfasern, sondern nur Glia enthielte. Diese Anschauung kann heute unmöglich aufrechterhalten werden. Schon *Cajal* hatte mit seiner Methode nachgewiesen, daß die *Mehrzahl der Fasern des Hypophysenstiels Achsenzyylinder* darstellen, und auch die *Bielschowsky'sche* Methode hat uns das gleiche Resultat ergeben. Man kann sich aber ferner mittels der neuen sehr empfindlichen Gliafaser-methode von *Holzer* davon überzeugen, daß, abgesehen von einer etwas dickeren Gliarandschicht, *im Inneren des Hypophysenstiels bei jüngeren Leuten nur ganz vereinzelt* und selbst bei älteren nur spärliche *Gliafasern* verlaufen (Abb. 1). Daß also durch den Hypophysenstiel Achsen-

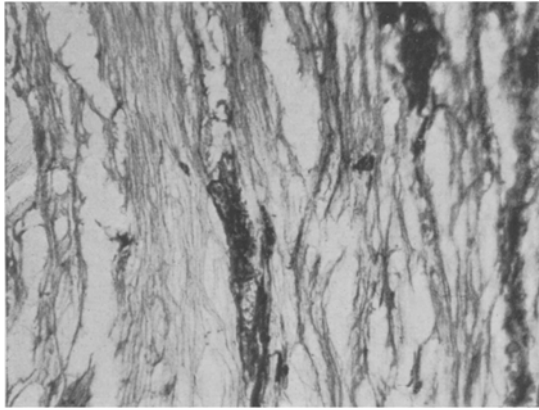


Abb. 1. Längsschnitt durch den menschlichen Hypophysenstiel. Mesenchymale und Gliafasern tief dunkel gefärbt, Achsenzyylinder ganz matt. Rechts: äußerer Rand des Stiels mit Bindegewebsüberzug. Holzersche Gliafärbung.

zyylinder vom oder zum Hypophysenhinterlappen verlaufen, kann heute nicht mehr zweifelhaft sein.

Die Frage bleibt nur, *in welcher Richtung diese Fasern leiten*. *Cajal* selbst sagt ganz kurz: „Untersucht man Längsschnitte der Hypophyse, so sieht man, daß die Terminalfasern des Oberlappens aus der einfachen Verzweigung eines Achsenzyinders bestehen, der im Hypophysenstiel oder Infundibulum verläuft. Verfolgt man dieses Bündel bis zu seinem Ursprung, so sieht man seine Fasern in einer grauen Masse hinter der Opticuskreuzung fächerförmig aufsplintern. Aus den Zellen dieser Masse entspringen seine Fasern.“ *Cajal* nimmt also an, daß die Bahn von dem infundibulären Ganglion in den Hypophysenhinterlappen hineinführt. Entspricht diese Vermutung den Tatsachen, so mußte durch Unterbrechung dieser Bahn eine retrograde Degeneration in dem unbekannten Ursprungskern des Hypophysenbündels zu erzielen sein.

Zu diesem Zwecke wurde zunächst der Versuch gemacht, den Hypophysenstiel zu durchschneiden. In Übereinstimmung mit den Literaturangaben folgte jedoch dieser Operation stets in dem Moment der Durchschneidung der Tod. Offenbar ist die Reizung des dichten Sympathicusplexus der Hypophyse hierfür verantwortlich. Nach diesen Erfahrungen beschränkten wir uns darauf, die von der Mundhöhle freigelegte Hypophyse speziell in ihrem Hinterlappen zu zerstören. Da, wie eingangs erwähnt, weitgehende Zerstörungen der Hypophyse, wie sie anfangs mit dem Thermokauter vorgenommen wurden, zu fortgeleiteten Entzündungen des Infundibulum geführt hatten, so beschränkten wir uns schließlich darauf, mit einer gröberen Nadel Zerstörungen im Hinterlappen auszuführen.

Für die folgenden Beschreibungen fanden nur solche Serien Verwendung, in denen Hypophysenstiel und Infundibulum frei von jeglichen Entzündungserscheinungen gefunden wurden.

Bei unseren experimentellen Untersuchungen sind wir auf buccalem Wege an die Hypophyse herangegangen, wobei die Schwierigkeit der *Operation* überwunden ist, wenn es gelingt, die Blutung auf ein Mindestmaß zu beschränken. Zu diesem Zwecke haben wir neben der Äthernarkose Lokalanästhesie mit Novocain-Adrenalin angewandt, sowohl vor Durchschneidung des weichen Gaumens als auch vor Ablösung des Periosts der Schädelbasis. Die Weichteilblutungen waren dann nur ganz gering. Nach Entfernung des Periosts wurde mit dem Meißel in der Mittellinie zwischen Sutura palatina und Sutura palatina transversa eine kleine Öffnung geschaffen. Hierbei muß vermieden werden, den Sinus cavernosus zu verletzen; jedoch schimmert dieser gewöhnlich als bläuliche Stelle durch den Knochen hindurch. Es trat dann eine ziemlich starke Diplöeblutung auf, die wir am besten beseitigen konnten, indem wir mit dem scharfen Löffel die Diplöe rasch entfernten und dann mit dem Meißel die Lamina interna durchbrachen. Durch Kompression mit Tupfern, die wir noch mit Adrenalin tränkten, ließ sich jede weitere Blutung stillen, und wir erweiterten schließlich die Öffnung mit einer kleinen Zange, bis die Hypophyse freilag. Zum Gelingen der Operation ist die Verwendung junger Hunde ein wesentlicher Faktor, da nur bei diesen die Diplöe leicht entfernbar ist.

Jetzt folgte der 2. Abschnitt der Operation: Das Zerstören der Hypophyse. Wie eingangs erwähnt, haben wir nach verschiedenen Versuchen die Verletzungen durch Einstechen und vorsichtiges Umrühren mit einer gröberen Nadel ausgeführt. Diesen Eingriff vertrugen die Tiere sehr gut. Wir töteten sie am 12. Tage nach der Operation.

Bei der *Sektion* zeigte sich makroskopisch eine völlige Nekrose der Hypophyse ohne irgendwelche Reaktion in der Umgebung. An *Frontalschnittserien* wurden mikroskopische Untersuchungen angestellt. Die mit Toluidinblau gefärbten Serienschnitte zeigten uns Veränderungen an 2 Stellen. Wir fanden zu jeder Seite des 3. Ventrikels und oberhalb der Sehnervenkreuzung ein ungefähr dreieckiges Gebiet grauer Substanz, das schwerste Veränderungen der Ganglienzellen zeigte (Abb. 2, *G.ph.*). Normalerweise finden sich in diesem Kerngebiet sehr großzellige und chromatinreiche Ganglienzellen, wie wir an Kontrollserien feststellen konnten.

Die Kerne dieser Ganglienzellen waren in einigen Zellen vergrößert, hell, bläschenartig und sahen aufgequollen aus. Andere Zellen dagegen zeigten einen

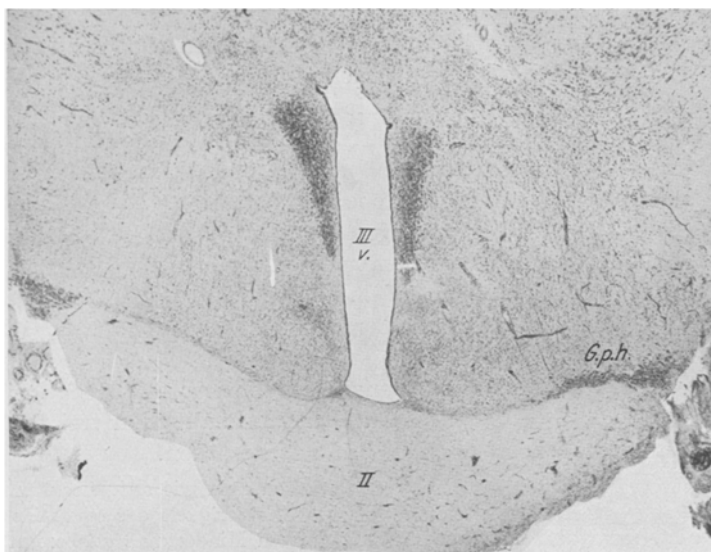


Abb. 2. Hypothalamus und Tuber cinereum vom Hund. II = Sehnervenkreuzung. Ggl. ph. = Ganglion parahypophyseos. III. V. = Infundibulum d. III. Ventr.

mehr oder minder geschrumpften, pyknotischen Kern, der offenbar einem späteren Stadium angehörte, da diese Zellen auch stärkere Protoplasmaveränderungen aufwiesen. Endlich fanden sich noch Zellen, in denen nur noch Kernbröckel vorhanden waren (Abb. 3).

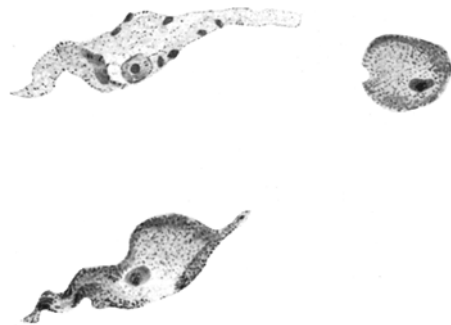


Abb. 3. Veränderungen in Ganglienzellen des Ganglion parahypophyseos des Hundes 14 Tage nach Zerstörung des Hypophysenhinterlappens. Nistl-Bild. Zeichnung.

Mit diesen Kernveränderungen gingen schwere Protoplasmaschädigungen einher. Zunächst liegen in den Zellen noch einzelne Tigroidschollen, die sich meist am Rande der Zelle anordnen. Geht die Veränderung weiter, so wurden die Tigroidschollen gänzlich unsichtbar, das Protoplasma zerfiel körnig, und schließlich bei kleinem pyknotischem Kern sieht man anstatt des Protoplasmaleibes eine feinkörnige Masse. Die Zellen nehmen bei dieser Veränderung die verschiedensten Formen an: Sie zeigen pseudopodienartige Fortsätze, sehen verzerrt aus, teils in die Länge gezogen, teils un-

regelmäßig gezackt. Achsenzylinderfortsätze lassen sich nicht mehr nachweisen.

Zwischen der Operationsstelle und diesem schwer veränderten Kerngebiet findet sich ein vollkommen normal aussehendes Nervengewebe, so daß eine einfach fortgeleitete Erkrankung ausgeschlossen werden kann.

Die 2. Veränderung, die sich nicht gleich ausgesprochen in allen Serien fand, betraf das ganze Gebiet des Tuber cinereum. Wir fanden hier verstreute Glia-

rosetten in ziemlich großer Anzahl über die ganze Ausdehnung des Tuber von vorn nach hinten und gelegentlich bis 5 und mehr in einem Frontalschnitt von $15\ \mu$ Dicke (Abb. 4). Auch erwiesen sich alle Kontrollserien frei von derartigen Gliawucherungen. Sie können also nur als Reaktionen auf den Untergang von Nervengewebe aufgefaßt werden (Abb. 5).

Aus unseren Serien ergibt sich, daß an zwei Hauptstellen Veränderungen nachweisbar sind. 1. In den paarigen massigen großzelligen Kernen, die der Opticuskreuzung seitlich aufliegen, und 2. verstreute Degenerationen, kenntlich am Auftreten von Gliarosetten, im ganzen Bereich des eigentlichen Tuber cinereum, in dem sie ziemlich weit dorsal bis zum dritten Ventrikel und gelegentlich noch im zentralen Höhlengrau um dessen laterale Partien herum liegen.

Die Topographie und insbesondere die Zusammenhänge der Kerne im Gebiet des Tuber cinereum und der ihm anliegenden Teile ist noch recht unklar und wird noch weiter dadurch verwirrt, daß die verschiedenen Forscher, die über diese Gegend gearbeitet haben, sich ungleicher Namengebung bedient haben, so daß es fast den Eindruck macht, als ob dieses Kerngebiet beim

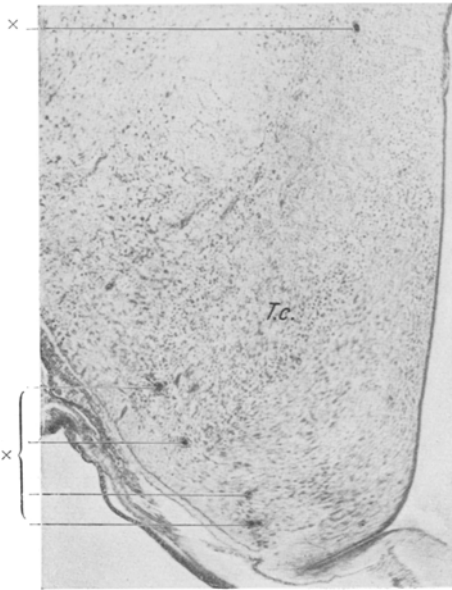


Abb. 4. Tuber cinereum des Hundes nach Zerstörung des Hypophysenhinterlappens. Bei \times Gliarosetten. Nißl-Bild.

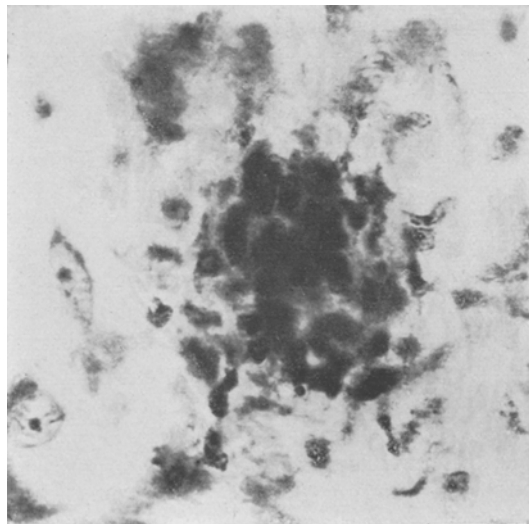


Abb. 5. Gliarosette und degenerierende Ganglienzellen aus dem Tuber cinereum des Hundes nach Zerstörung des Hypophysenhinterlappens. Nißl-Bild.

Menschen und den verschiedenen Laboratoriumstieren wesentlich verschieden sei. In der *Phylogenese* sehen wir den Hypothalamus sehr ungleich entwickelt. Wohl die größte Ausbildung schon makroskopisch findet er bei den Knochenfischen, bei denen man deutlich einen Mittellappen, das Tuber cinereum der Säuger, und 2 sehr entwickelte Seitellappen unterscheiden kann. Diese Lobi laterales gehen an ihrem hinteren Ende mit einer kleinen Eindellung unmittelbar in die Lobi mamillares über, die ihrerseits mit dem Corpus mamillare der Säuger identisch sind. Wir sehen also an dieser einfachen Anlage, daß das *Corp. mamillare ursprünglich in direktem Zusammenhang mit den Infundibularkernen* steht. Diese Erkenntnis ist darum von Bedeutung, weil wir durch die Stichversuche *Eckhardts* die Beziehungen des Corp. mam. zur Wasserverschiebung (Hydrurie) kennen.

Im eigentlichen Tuber cinereum unterscheidet *Cajal* nach Untersuchungen an neugeborenen *Mäusen* drei Hauptkerne: den doppelseitigen basal gelegenen *Zentralkern*, den *Nucleus superior*, der mehr dorsal gelegen ist und aus etwas kleineren Zellen besteht, und schließlich einen *hinteren oder akzessorischen Kern*, der zwischen dem Hauptkern und der Kapsel des Corp. mam. liegt. Unmittelbar nach vorn vom Hauptkern liegt *dorsal von der Opticuskreuzung* ein Kern mit sehr großen chromatinreichen Zellen, der von den verschiedenen Autoren als *suprachiasmatischer* (Noyau suschiasmatique) oder *perichiasmatischer* oder *Tangentialkern* bezeichnet wird. Die Verbindungen dieser Kerne sind nur zum kleinen Teil verfolgbar. Aus dem zentralen Höhlengrau oral vom Chiasma kommt ein Faserzug, in den sich die Zellen des eben beschriebenen Tangentialkerns mischen, und endet im zentralen Tuber Kern, während ein zweiter Teil desselben Faserzuges das Tuber ventral umläuft und sich erst an dessen caudalem Ende gabelt, um einerseits ventral zur Kapsel des Corp. mam. und von da weiter rückwärts zu ziehen, andererseits dorsal im hinteren Tuber Kern aufzusplintern.

Diese Anordnung der Kerne findet sich, wenn auch z. T. mit gänzlich anderen Namen und in anderer Verknüpfung der Zellmassen in den Schilderungen der übrigen Autoren wieder. *Lenhossék* wie *Koelliker* beschreiben das eigentliche Tuber cinereum kaum unterschiedlich von *Cajal*. *Lenhossék* teilt die eigentlichen Tuberkerne in einen vorderen und hinteren, *Koelliker* spricht nur von einem Nucleus tuberis, gibt aber an, daß dieser Kern beim Tier nicht zu finden sei. Es geht aus der *Koelliker*-schen Beschreibung nicht hervor, aus welchen Gründen er das von ihm unmittelbar im Tuber cinereum des Kaninchens abgebildete Ganglion von länglicher Form (*Koelliker*, Abb. 631), das offenkundig dem Nucleus tuberis seiner Beschreibung beim Menschen entspricht, in Analogie setzt zu dem von ihm auf seiner Abb. 646 vom Menschen in Übereinstimmung mit allen sonstigen Erfahrungen abgebildeten Ganglion opticum basale.

Der Name *Ganglion opticum basale* geht zurück auf *Meynert*, der beim Menschen nach vorn, oberhalb und noch unmittelbar hinter der Opticuskreuzung ein Ganglion abgrenzte, das nach *Lenhossék* in drei Abteilungen zerfällt. *Koelliker* nahm an, daß das von *Gudden* und *Lenhossék* beschriebene Längsbündel eine Verbindung zwischen dem basalen Opticusganglion und dem Corpus mamillare herstellt. *Retzius* hat das genannte Ganglion direkt als akzessorisches Corpus mamillare bezeichnet.

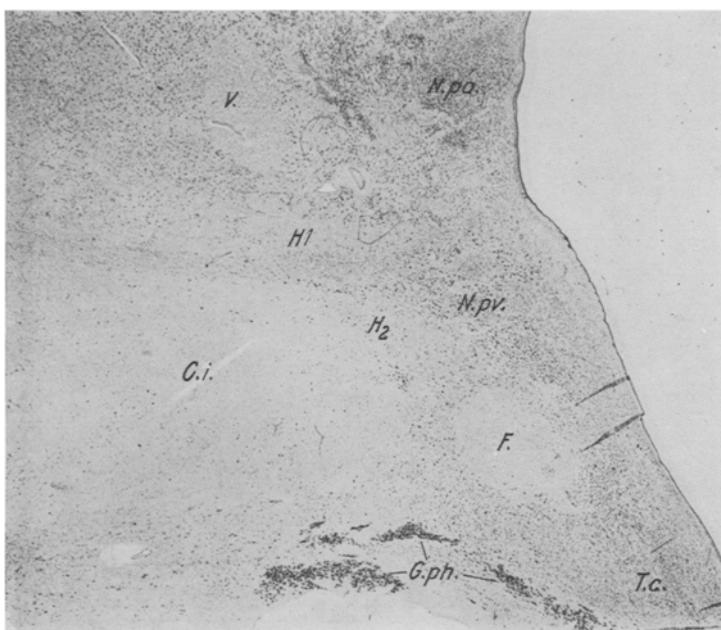


Abb. 6. Frontalschnitt durch Hypothalamus und Tuber cinereum des Menschen. C.i. = Caps. int. F. = Fornix. G.ph. = Gangl. parahypophyseos (paropticum usw. s. Text). H₁, H₂ = Forelsche Haubenbündel. N.pa. = Nucl. paraventricularis. N.pv. = Nucl. periventricularis. T.c. = Tuber cinereum. V = Vicq' d' Azyrsches Bündel. Man sieht, wie sich die Zellsäule des Ganglion parahypophyseos vom Hypothalamus oberhalb der Sehnervenkreuzung bis ins Tuber hinabzieht.

Neiding zählt aus morphologischen Gründen die Zellen dieses Kerns, die beim *Macacus laterodorsal* vom lateralen Kern das Corp. mamillare liegen, diesem selbst zu und identifiziert dieses Ganglion mit dem Nucl. infundibulo-mamillaris *Malones* vom Menschen. Beim Menschen (Abb. 6) sind die beiden seitlichen Ganglien am Opticus am besten bekannt unter dem Namen Ganglion paropticum (*Gudden*). Jedenfalls kann es keinem Zweifel unterliegen, daß das Ganglion basale opticum, der Nucleus supraopticus, perichiasmaticus, suschiasmaticus, tangentialis und Ganglion paropticum (*Gudden*) oder infundibulo-mamillaris (*Malone*), jene paarige auf Frontal- wie Sagittalschnitten in drei Abteilungen zer-

fallende Zellmasse, die durch auffallend große, chromatinreiche Zellen gebildet wird, beim Menschen wie beim Hund, der Katze, dem Kaninchen und nach Ganser auch beim Maulwurf immer wieder das gleiche Kerngebiet betrifft. Ebensowenig kann es einem Zweifel unterliegen, daß dieser Kern nichts mit dem Opticus zu tun hat. Die Zellen dieses Kerns sollten nach Cajals Meinung ihre Fortsätze durch die Meynertsche Commissur zur lateralen Seite des Hirnschenkelfußes und mit diesem rückwärts senden, während die genannte Commissur nach Dejerine aus dem Linsenkern ihren Ursprung nimmt, eine Anschauung, die neuerdings von C. und O. Vogt wieder vertreten worden ist.

Betrachten wir die Lage und Form des bei unseren Hunden nach Zerstörung des Hypophysenhinterlappens retrograd degenerierten, doppelseitigen Kernes, so ergibt sich, daß es sich hier um den eben beschriebenen basalen Opticuskern, das Ganglion paropticum von Gudden, handelt. Gerade dieser Kern aber liegt so weit entfernt von der eigentlichen Verletzungsstelle und ist von dieser durch so ausgedehnte, vollkommen normal aussehende nervöse Gebiete getrennt, daß die auffallend schwere doppelseitige Degeneration sämtlicher Zellen dieses Kernes als Zufallsbefund kaum gedeutet werden kann. Es ist zuzugeben, daß die Beurteilung von Zellen in diesen vegetativen Kernen schon unter normalen Bedingungen, sicher unter denen der primären Reizung erheblichen Schwierigkeiten begegnet, und daß das Aussehen dieser Zellen gewiß nicht ohne weiteres mit dem retrograd veränderter motorischer Ganglienzellen verglichen werden kann. Es wäre also z. B. der Einwurf nicht zu widerlegen, daß die typische Veränderung dieser Kerne nach Zerstörung des Hypophysenhinterlappens auf den Ausfall seines Sekretes, wie sich das Edinger und wohl auch Cushing vorgestellt haben, zurückzuführen wäre. Es bliebe aber auch in diesem Falle die enge Zusammengehörigkeit des Hypophysenhinterlappens mit den geschilderten Kernen übrig.

Wir kommen also auf Grund unserer Versuche mit Zerstörung des Hypophysenhinterlappens zu der Anschauung, daß der sog. basale Opticuskern den Ursprung eines Faserbündels darstellt, das durch den Hypophysenstiel in den Hypophysenhinterlappen zieht.

Während der genannte Kern bei Katze, Kaninchen und Hund medial einigermaßen scharf abgegrenzt und, soweit das aus unseren Serien hervorgeht, in sich im Frontalschnitt nicht weiter gegliedert ist, scheint diese Umgrenzung beim Menschen eine viel unschärfere zu sein. Vor allem sieht man bei manchen etwas schräg nach vorne verlaufenden Frontalschnitten, wie die ja sehr charakteristischen Zellen des Kernes sich an der Basis des Tuber cinereum nicht selten bis in die Gegend des Ansatzes des Hypophysenstiels vereinzelt fortsetzen. Auch reichen sie in anderen Schnittrichtungen inner- und unterhalb der Opticuskreuzung so tief auf beiden Seiten herab, daß man in Unkenntnis der wirklichen Zusammenhänge

zunächst glauben könnte, ein einheitliches Ganglion im Tuber vor sich zu haben (Abb. 2). *Diese Zellmasse hat F. H. Levy*, da er ihren Zusammenhang mit den seitlichen Kernen noch nicht erkannt hatte, als er sie *beim Diabetes insipidus erkrankt fand, als Ganglion parahypophyseos bezeichnet*. Damit sollte zunächst nur eine topographische Bezeichnung geschaffen werden. Nachdem sich jedoch jetzt herausgestellt, daß diese paarigen Ganglien auch funktionell eine enge Beziehung zur Hypophyse besitzen, wäre zu erwägen, ob man *den Namen Ganglion parahypophyseos nicht auch auf die unzweifelhaft dazu gehörigen seitlichen Teile des Kerns an Stelle des sachlich falschen und nur irreführenden Namens Ganglion basale opticum, chiasmaticum usw. anwenden sollte*.

Wie schon erwähnt, sehen wir neben der massiven Erkrankung der beiden großen Kerne *zerstreute Degenerationsherde in der Gegend des zentralen und des oberen Tuberkerns*. Da es sich hier nicht um die durchgehende Erkrankung sämtlicher Zellen eines Kernes handelt, ist eine noch größere Vorsicht in der Beurteilung einzelner Zellen geboten. Wir würden glauben, auf das Aussehen einzelner Zellen keinen entscheidenden Wert legen zu sollen, wenn nicht die zahlreichen Gliarosetten, die ihrer Form und Anordnung nach auf den Untergang von Ganglienzellen hindeuten, einen Parenchymschwund in den genannten Kernen sicherstellen würden. Allerdings wäre die Möglichkeit gegeben, daß es sich nicht um den Untergang von Ganglienzellen, sondern von grauer Substanz handelte; aber einerseits würde diese auch in sicherem Zusammenhang mit der Zerstörung des Hypophysenhinterlappens stehen, andererseits bietet dessen Konfiguration keinen Anhalt für die Vermutung, daß Bahnen von Zellen im Hypophysenhinterlappen ihren Ursprung nehmen und in den Infundibularkernen endigen.

Schließlich wären noch zwei Möglichkeiten zu erwähnen. Es wäre denkbar, daß derartige Gliarosetten, wie wir sie bei einigen hypophysenoperierten Hunden gesehen haben, überhaupt kein so seltener Befund im Hundegehirn wären. Demgegenüber ist darauf hinzuweisen, daß wir in einer sehr großen Anzahl von Kontrollfällen dieselben stets vermißt haben. Der zweite Einwand würde sich auf die Möglichkeit beziehen, daß die operierten Hunde im Anschluß an die Operation irgendwelche Allgemeinerscheinungen von seiten des Gehirns, seien sie entzündlicher oder degenerativer Natur, davon getragen hätten. Dem widerspricht die Beobachtung, daß die Rosetten streng auf das beschriebene infundibuläre Gebiet sowohl nach oben wie nach vorn und hinten beschränkt sind.

Es würde sich also daraus ergeben, daß neben den Zellmassen des Ganglion parahypophyseos (basale opt., paropticum usw.) auch einzelne Zellen des zentralen und oberen Tuberkerns ihre Ausläufer in den Hypophysenstiel und Hinterlappen entsenden.

Lhermitte hat in seinem Fall von *Diabetes insipidus* beiluetischer basaler Meningitis an drei Stellen Zellveränderungen beschrieben, nämlich in dem von uns als *Ganglion parahypophyseos* bezeichneten (Suprachiasmatische nach *Lhermitte*), im eigentlichen *Tuberkern* und im *Nucl. paraventricularis*. Dieser letztere, beim Menschen so leicht auffindbare Kern unmittelbar am Rande des 3. Ventrikels, ist bei Tieren anscheinend nur schwer nachweisbar. Vielleicht ist er mit der von *Cajal* beim Meer-schweinchen als subventrikulärer Kern bezeichneten Zellanhäufung gleichbedeutend. Jedenfalls ist es uns bei unseren Hunden nicht gelungen, eine Zellanhäufung in dieser Gegend in Degeneration zu finden. Auch wiesen die beiden Fälle von *Diabetes insipidus* von *F. H. Lewy*, deren einem das eingangs beschriebene Präparat entstammt, keine ausgesprochenen Veränderungen im *Nucl. paraventricularis* auf. Von Interesse an dem *Lhermitteschen* Fall ist weiter, daß trotz der basalen Meningitis, die offenbar den Hypophysenstiel komprimiert hat, und trotz perivaskulärer Infiltrate im Infundibulum die Zellerkrankung, die *Lhermitte* als fettig-vakuolär beschreibt, sich anscheinend scharf auf die beschriebenen Kerne beschränkt hat.

Wenn sich also in den gleichen Kernen, die nach dem übereinstimmenden Befund von *F. H. Lewy* und *Lhermitte* beim *Diabetes insipidus* erkrankt sind, durch Zerstörung des Hypophysenhinterlappens Zellveränderungen im Sinne der retrograden Degeneration finden, so dürfen wir daraus wohl den Schluß ziehen, daß zwischen den genannten Kernen und dem Hypophysenhinterlappen funktionelle Zusammenhänge bestehen, daß hier also tatsächlich ein System vorliegt, das im Zusammenhang mit dem wohl direkt dem *Tuber cinereum* zugehörigen *Corp. mamillare* die Wasserregulation beeinflusst.

Damit ist allerdings die Frage noch nicht geklärt, wie das Sekret des Hypophysenhinterlappens, das ja nach allgemeiner Annahme den *Diabetes insipidus* günstig beeinflusst, entsteht, und wohin es entleert wird. Im Anschluß an Injektionsversuche mit Tusche, die *Edinger* in den Hypophysenvorderlappen hatte vornehmen lassen, hatte dieser selbst und *Cushing* die Meinung vertreten, daß das Hypophysensekret auf vorgebildeten Lymphwegen durch den Hypophysenstiel und das Infundibulum in den dritten Ventrikel abflösse und dort in nicht recht verständlicher Weise seine Wirkung auf die Kerne dieser Gegend ausüben sollte. Als Träger dieser Funktion hatte *Cushing* rundliche Gebilde angegeben, wie sie sich im Hypophysenhinterlappen und Stiel sehr häufig finden, und die im allgemeinen als Niederschlagsbildungen aus der Gruppe der *Corpora amylacea* angesehen werden. Die Möglichkeit einer Einwirkung des *Tuber cinereum* auf die Hypophyse hatte er strikte abgelehnt, nachdem die Hypophyse ausschließlich vom Sympathicus über das *Ganglion cervicale supremum* und das *Carotisgeflecht*

innerviert wurde. Gegen die *Cushingsche* Anschauung von der Innervation der Hypophyse durch den Sympathicus sprechen die Reizversuche von *Keeton Becht* sowie von *Brugsch, Dresel* und *Lewy*, die in Nachprüfung *Cushingscher* Versuche die von ihm durch Reizung des Ganglion cervicale supremum erzeugte hypophysäre Glykosurie nicht bestätigen konnten. Trotzdem soll diese Möglichkeit nicht gänzlich abgestritten werden, nachdem es durch die Untersuchungen von *Dresel* und *Lewy* wahrscheinlich gemacht ist, daß auch der Sympathicus von den infundibulären Zentren reguliert wird. Allerdings wäre es mit den herrschenden Anschauungen über die Funktion endokriner Drüsen wesentlich besser vereinbar, wenn man die Sekretion der Hypophyse gleichfalls in die Blutbahn annähme. Ohnehin muß es als analogielos und kaum wahrscheinlich angesehen werden, daß zwei so eng benachbarte Gebiete, wie das Tuber cinereum und sein vorgeschobener Teil im Hypophysenhinterlappen den bestehenden und nachweisbaren nervösen Verbindungen zum Trotz miteinander nur auf dem Wege der chemischen Einwirkung in Beziehung stehen sollten.

Wenngleich also über den Weg, auf dem die Hypophyse, insbesondere ihr Hinterlappen, innerviert, und auf dem das spezifische Sekret aus der Hypophyse abgeführt wird, Klarheit noch nicht geschaffen ist, ist durch die *vorliegenden experimentellen Untersuchungen* jedenfalls insofern eine gewisse Klärung herbeigeführt worden, als aus ihnen hervorgeht, daß gewisse Kerne des Tuber cinereum, die ihrerseits in enger Beziehung zum Corp. mamillare stehen, und die bei gewissen Fällen von Diabetes insipidus mit unversehrter Hypophyse degeneriert gefunden wurden, systematisch und anatomisch unmittelbar mit dem Hypophysenhinterlappen zusammenhängen. In anderen Fällen von Diabetes insipidus dagegen, bei denen nach den Literaturangaben das Tuber cinereum unverändert war, fand sich der alleinige Krankheitssitz, sei es in Form reiner Atrophie oder infektiöser Prozesse umschriebener Natur isoliert im Hypophysenhinterlappen. Diese Befunde würden die klinische Anschauung kräftigen, daß Störungen der Wasserverschiebung im Sinne des Diabetes insipidus von verschiedenen Stellen des gleichen Systems, also von den Tuberkernen, ebenso wie vom Hypophysenstiel und -hinterlappen ausgelöst werden können. Sache der vergleichend klinisch-anatomischen Untersuchung wird es sein, im Einzelfall festzustellen, ob der unterschiedliche Krankheitssitz vielleicht auch im klinischen Bild (z. B. Hyper- und Hypochlorämie) zum Ausdruck kommt.

Zusammenfassung.

An Präparaten eines menschlichen Falles von Diabetes insipidus ohne Hypophysenerkrankung wird gezeigt, daß die Hauptveränderungen in Zellen einer Kernsäule sich befinden, die auf Frontalschnitten von beiden Seiten nach medial und unten auf den Stiel der Hypophyse kon-

vergieren und topographisch als Ausläufer des doppelseitigen Kernes anzusprechen sind, der unter dem Namen Ganglion basale opticum, Ganglion paropticum, Nucleus supra- oder perichiasmaticus, auch Nucleus tangentialis bekannt ist. Daneben sieht man vereinzelt Zellen im zentralen Tuberkern erkrankt.

Mit der Fibrillen- und neuen empfindlichen Gliafasermethoden wird gezeigt, daß im Hypophysenstiel in der Hauptsache Achsenzylinderfibrillen und nur spärlich Gliafasern verlaufen.

Zur Aufklärung der Zusammenhänge des im Hypophysenstiel zum Hypophysenhinterlappen verlaufenden Achsenzylinderbündels wurde beim Hunde der Hypophysenhinterlappen von der Mundhöhle her so vorsichtig zerstört, daß eine fortgeleitete oder resorptive Entzündung im Tuber cinereum nicht auftrat. In diesem Falle ließen sich bei einigen Serien im zentralen und oberen Tuberkern und nur in diesen sehr zahlreiche Gliarsetten und Gliakernanhäufungen nachweisen, deren Anordnung es wahrscheinlich macht, daß sie an Stelle zugrunde gegangener Ganglienzellen getreten sind. Vor allem aber fanden sich bei allen Serien außerordentlich markante Degenerationen in sämtlichen Zellen des sog. Ganglion basale opticum, die als retrograde Degeneration angesprochen werden.

Auf Grund der Versuchsergebnisse wird gefolgert, daß das sogenannte Ganglion basale opticum in seiner Gesamtheit sowie verstreute Zellen im zentralen und oberen Tuberkern die Ursprungsstätte des im Hypophysenstiel zum Hypophysenhinterlappen verlaufenden Achsenzylinderbündels darstellen. Auf diesem Wege wird auch die funktionelle Inbetriebsetzung wenigstens des Hypophysenhinterlappens vermutet.

Mit Rücksicht auf die damit erkannte Zusammengehörigkeit der von *F. H. Lewy* beim Menschen als Ganglion parahypophyseos bezeichneten Zellgruppe mit dem sog. basalen Opticusganglion und auf die schon längst als irrtümlich erkannte Bezeichnung dieses Kernes als optischen wird vorgeschlagen, auf den ganzen Kern den Namen Ganglion parahypophyseos zu übertragen.

Literaturverzeichnis.

- v. Alpern*, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Zwischenhirns auf die Diurese. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **34**. 1923. — *Aschner*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **146**. 1912. — *Baily und Bremer*, Arch. of internal med. **28**. 1921. — *Brugsch, Dresel und Lewy*, Experimenteller Beitrag zur Frage des hypophysären Diabetes. Verhandl. d. 34. Kongresses der deutschen Gesellsch. f. Innere Med., Wiesbaden 1922. — *Cajal*, Histologie du syst. nerv. de l'homme et des animaux. Paris: Maloine 1911. — *Camus und Roussy*, Les syndr. hypophys. Rev. neurol. **29**. 1922. — *Cassirer und Lewy*, Zur Differentialdiagnose der hypophysären Geschwülste. Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. **54**. 1923. — *Cushing*, The pituitary body and its disorders. Rev. neurol. **29**. 1922. — *Dejerine*, Anat. des centres nerv. Paris: Rueff 1895. — *Fröhlich*, Ein Fall vom Tumor der Hypophysis

usw. Wiener klin. Rundschau 1901. — *Ganser*, Vergleichende anatomische Studien über das Gehirn des Maulwurfs. Morphol. Jahrb. **7**. 1881. — *Keeton Becht*, Americ. Journ. of physiol. **39**. 1915. — *Koelliker*, Handbuch der Gewebelehre des Menschen. 6. Aufl., Engelmann, Leipzig 1896. — *Lenhossék*, Anat. Anz. 1887. — *Leschke*, Klinische und experimentelle Untersuchungen über den Diabetes insipidus usw. Zeitschr. f. klin. Med. **87**. 1919. — *Lewy*, Pathologisch-anatomische Veränderungen beim Diabetes insipidus. Verhandl. d. Berl. med. Ges. 1922. — *Lewy*, Die Lehre vom Tonus und der Bewegung. Springer, Berlin 1923. — *Lhermitte*, Le diabète insipide d'origine infundibulaire. Bull. de la Soc. de Biol. Paris 1922. — *Malone*, Über die Kerne des menschlichen Diencephalon. Abhandl. d. Kgl. Preuß. Akad. d. Wissensch. 1910. — *Marañón*, Endocrinology **5**. 1921. — *Meynert*, Commissur im zentralen Höhlengrau. Strickers Handb. — *Neiding*, Über die Kerne des Diencephalons bei einigen Säugern. Abhandl. d. Kgl. Preuß. Akad. d. Wissensch. 1911. — *Retzius*, Das Menschenhirn. Atlas Pl. **33**. Stockholm 1896. — *Vogt, C. und O.*, Zur Lehre der Erkrankung des striären Systems. Journ. f. Psychol. u. Neurol. **25**, 3. Beiheft. 1920.
