

(Aus dem Pathologischen Institut des Städtischen Krankenhauses Charlottenburg-Westend, Berlin. — Prof. Dr. W. Ceelen.)

## Die pathologische Anatomie der endokrinen Organe bei Anencephalie.

Von

Dr. H. Kiyono (Japan).

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. Februar 1925.)

In den letzten 10 Jahren hat das Problem der Konstitution einen beherrschenden Einfluß auf die Pathologie ausgeübt, und seine Erforschung wurde auf verschiedene Weise in Angriff genommen. Große Bedeutung hat der von *Starling* eingeführte Begriff Hormone erhalten, unter denen man bekanntlich die Produkte der inneren Sekretion versteht, die an entfernten Stellen des Körpers ihre Einwirkung entfalten. Die vielfachen Wirkungen der Hormone auf den Habitus, das Wachstum, das Temperament, den Stoffwechsel usw. bedingen ihre Sonderstellung; sie können als wichtigste Faktoren in der Beeinflussung der Konstitution im extrauterinen Leben angesprochen werden und rollen für die Forschung immer neu zu beantwortende Fragen auf. Grundsätzlich wichtig ist, ob die Wirkungsweise der Hormone erst im extrauterinen Leben zur Entfaltung kommt, oder ob vielleicht nicht schon im intrauterinen Leben auch der Embryo ein selbständiges endokrines Organ-system hat. Doch diese Frage ist bis jetzt noch ungelöst, und unsere bisherigen Kenntnisse darüber sind noch ziemlich gering.

Bei Erwachsenen nimmt man an, daß die endokrinen Organe untereinander einen geschlossenen Ring bilden und so die einzelnen Drüsen sich gegenseitig in ihrer Wirkung hemmen oder fördern sollen; aus diesen Anschauungen heraus entsprang das oft angeführte Schema von *Falta, Eppinger, Rudinger* und *Hetz*. *Aschner* erweiterte es unter Hinzufügung der Hypophyse und der Ovarien. Ob diese Theorie auch für das vom Mutterkörper abhängige Embryonalleben anwendbar ist, ist vorläufig noch unbewiesen und natürlich auch experimentell schwer zu erforschen. Bekannt ist, daß Anencephalie immer mit Hypoplasie oder Aplasie der Nebenniere verknüpft ist, und es taucht die wichtige Frage auf, ob es sich dabei um eine fehlerhafte embryonale Anlage handelt, und wie sich dabei die anderen endokrinen Organe verhalten. Herr Prof. *Ceelen* hat mir

die Aufgabe gegeben, das endokrine Organsystem bei Anencephalie zu untersuchen. Ich habe nun in den letzten 2 Jahren 11 frische Fälle von Anencephalis gesammelt und werde in folgenden kurz über die Ergebnisse berichten.

*Material:* Es sei hier bemerkt, daß fast alle meine Fälle nach der Geburt zur Sektion kamen. Die Anencephalen habe ich selbst seziert und genau die Organe gemessen. In der folgenden Tabelle sind die Befunde niedergelegt. Ein Teil der Fälle stammt aus der Charité. Es sei mir gestattet, Herrn Geheimrat Prof. Dr. Lubarsch für die freundliche Überlassung des Materials ganz ergebenst zu danken.

Tabelle 1.

Fall Nr.	Datum, Sektionsort	Ge- schlecht	Körper- länge cm	Körper- gewicht gr	Kurze Befunde
1	X. 1922 Charité	m.	35	1820	Anencephalie, totgeboren, fettreich, äußerlich keine Anomalie. Situs der inneren Organe normal
2	XII. 1922 Charité	m.	38	2100	desgl.
3	XI. 1923 Charité	m.	36	1900	Anencephalie, totgeboren, fettreich, verkümmter Penis, sonst keine Abnormalität. Situs der inneren Organe normal
4	XI. 1923 Westend. Krankenhaus	w.	40	1500	Anencephalie, totgeboren, fettreich, äußerlich keine Anomalie, Situs der inneren Organe normal
5	XII. 1923 Westend. Krankenhaus	w.	37	1145	Anencephalie, totgeboren, fettreich, äußerlich keine Anomalie, Lageanomalie der Leber und Lungen
6	I. 1924 Charité	w.	16	99	Anencephalie mit Ektozie von Herz, Leber, Magen und Darm, sonst normal. Totgeboren, mäßig abgemagert
7	II. 1924 Westend. Krankenhaus	w.	27,5	680	Anencephalie, totgeboren, mäßig fettreich, äußerlich keine Anomalie, Situs der inneren Organe normal
8	III. 1924 Westend. Krankenhaus	w.	49	2430	Anencephalie, totgeboren, sehr fettreich, Augenspalte fehlt beiderseits. Mundspaltenbildung. Situs der inneren Organe normal
9	III. 1924 Westend. Krankenhaus	w.	36	2250	Anencephalie, totgeboren, sehr fettreich. Keine Deformität. Situs der inneren Organe normal
10	VIII. 1924 Charité	w.	22	1120	Anencephalie, totgeboren, mäßig fettreich, Augen beiderseits geschlossen. Äußerlich keine Anomalie
11	XI. 1924 Westend. Krankenhaus	m.	55	3950	Anenecephalie, sehr fettreich, totgeboren, keine Deformität. Situs der inneren Organe normal

Bei der Darstellung wird nicht jeder Fall einzeln beschrieben, sondern jedes Organ bei allen Fällen eingehender behandelt werden. Es wurde Hypophyse, Epiphyse, Schilddrüse, Epithelkörperchen, Thymusdrüse, Pankreas, Nebenniere, Keimdrüse und schließlich ihre wechselseitigen Beziehungen untersucht.

### *Hypophyse.*

Über Hypophysenbefunde bei angeborenen Gehirnmißbildungen ist noch wenig bekannt. Bevor darauf eingegangen sei, sollen kurz einige Anomalien der Hypophyse zusammengefaßt werden. Der vordere drüsige Abschnitt nimmt seine Entwicklung vom Epithel der ektodermalen Mundbucht, der hintere nervöse Teil aus dem Gehirn. Während der Entwicklung verschwindet der Hypophysengang vollkommen, nur in seltenen Fällen ist ein das Keilbein schräg nach hinten durchziehender, in der Sella turcica mündender Canalis cranio-pharyngeus als Entwicklungsgeschichtlicher Hypophysengang vorhanden.

Die Ektopien der Hypophyse finden schon bei *Engl* (1839) und *Luschka* (1860) Erwähnung. Die Besprechung eines Falles lesen wir bei *Klinkosch* und zweier Fälle bei *Kelch*. Einen typischen Fall von Ektopie der Hypophyse teilte *Suchanek* mit. In diesen Fällen lag die Hypophyse nicht in der Sella, sondern in einem Knochenkanal, der vom Rachendach zur Sella hinzog.

*H. Arai* (1907) untersuchte den Inhalt des Canalis cranio-pharyngeus bei Kindern und Tieren und nennt die Hypophyse, die im Keilbein liegt, Nebenhypophyse (*Hypophysis accessoria*.) Nach der Lage der Nebenhypophyse unterscheidet er *Hypophysis accessoria canalis cranio-pharyngi* und *Hypophysis accessoria pharyngis*. *Christeller* (1914) hat die Rachenhypophysen genauer studiert. Das Organ fand sich in allen Fällen vor. Durchgehends war die Zahl funktionierender Hypophysenelemente so gering, daß, besonders wenn man noch die große Variabilität der Rachendachhypophyse berücksichtigt, dieselbe als ein rudimentäres Organ bezeichnet werden muß, dessen Funktion im Haushalte des Gesamtorganismus keine irgendwie erhebliche Rolle spielen kann. *Rissmann* erwähnt bei einem Neugeborenen eine runde Geschwulst in der Mundhöhle, die an einem Stiele hing, der durch einen Kanal im Keilbeinkörper in das Schädelinnere führt: die Hypophyse fehlte angeblich vollständig. *Sokolow* meint, daß für die Auffassung dieser Mißbildung das Fehlen der Hypophyse von großer Wichtigkeit sei. Es wäre aber doch zu überlegen, ob es bei Abwesenheit der Hypophysenanlage zur Ausbildung eines Canalis cranio-pharyngeus kommen könnte, und ob nicht eher in diesem Falle die Hypophyse wohl angelegt war, aber später im Verlauf durch pathologische Vorgänge zerstört wurde.

Unter den Hypophysenbefunden bei Gehirnmißbildung teilt *Rathke* einen Fall von *Klinkosch* mit, der bei einem neugeborenen Kinde einen mehrfach mißbildeten Schädel fand. In der Mitte des Keilbeinkörpers blieb der Canalis cranio-pharyngeus offen. Durch die Öffnung war ein Teil der harten Hirnhaut mitsamt der Hypophyse vorgefallen und bildete in der Mundhöhle einen Tumor von Haselnußgröße. *Spring* (1853) fand bei einem neugeborenen Kinde mit mehrfachen Bildungsfehlern einen offenen Canalis cranio-pharyngeus mit einer Hirnhernie, die durch diesen Kanal zog und in die Mundhöhle ausmündete. Im Herniensack lag die Hypophyse.

Die Hypophyse bei Anencephalie beschreibt *Haberfeld* (1910). Er fand einmal in dem weit offenen und vollkommen durchgängigen *Canalis crano-pharyngeus* die Hypophyse liegen, welche infolge der Einzwängung in den Kanal in hohem Grade verunstaltet war; sie bestand aus dem typisch gebauten Vorderlappen, in dem sich sogar noch die in der normalen Hypophyse nachweisbaren zwei typischen Gefäßbündel vorfanden; auch der Hinterlappen der Hypophyse und die in ihm liegende *Rathkesche Cyste* war nachweisbar. Bei einem Fall fand er den ganzen *Canalis crano-pharyngeus* von der Hypophyse ausgefüllt, die Hypophyse hing polypartig in das Rachendach hinunter.

*Browne* (1920) untersuchte 5 Anencephalen. Nach seiner Ansicht ist der charakteristische physische Habitus der Anencephalen, von dem Fehlen des Gehirns und des Schädeldaches abgesehen, mit dem Nichtvorhandensein der Hypophyse verknüpft. *Barlow* hat nun 4 Fälle von Anencephalie untersucht und in allen eine normal entwickelte Hypophyse, speziell im Hinblick auf den Vorderlappen, nachweisen können. Damit erscheint die Annahme *Brownes* als irrig. *Manksch* (1921) studierte in 9 Fällen die Hypophyse bei Anencephalie. In den untersuchten Fällen war immer eine Hypophyse zur Ausbildung gekommen. Allerdings beschränkte sich die Drüse in dem größeren Teil des Materials auf eine in der Struktur dem Vorderlappen entsprechenden Anteil. Nur in 2 Fällen waren alle 3 Lappen vorhanden: das quantitative Verhältnis war aber zuungunsten des Hinterlappens verschoben, der in der Entwicklung stark zurückgeblieben war. Ganz jüngst hat *A. Kohn* die Hypophyse bei 11 Fällen von Anencephalie erforscht, und es ergab sich in der Tat, daß zwar bei allen eine Hypophyse, aber bei keinem einzigen in vollkommen normaler Ausbildung vorhanden war. Die Hypophysenstörung trifft in erster Linie den cerebralen Anteil, die Hirnverbindung und die Neurohypophyse. Ob dadurch allein schon die Nebennierenverkleinerung bedingt sein kann oder erst durch die Veränderungen, welche regelmäßig auch der epitheliale Anteil, besonders in der mangelhaften Entwicklung der juxtaneuronalen Grenzabschnitte, aufweist, kann mit Sicherheit nicht entschieden werden. Der Autor kommt zu dem Schluß, daß die Ursache für die Nebennierenhypoplasie bei Anencephalie nicht in dem Hirndefekt an sich, sondern in der damit verknüpften Störung der intrakraniellen endokrinen Organe zu suchen sein dürfte, und vieles spräche dafür, daß insbesondere die Hypophysenschädigung dabei die Hauptrolle spielt.

Das Vorhandensein oder Fehlen der Hypophyse bei Anencephalie ist möglich (*Haberfeld*, *Browne*, *A. Kohn*). Ich habe 11 Fälle von Anencephalie untersucht, darunter in 7 Fällen die Hypophyse gefunden. Ich habe zwar die größte Sorgfalt und Mühe bei der Untersuchung aufgewandt, kann aber natürlich nicht sicher sagen, ob in den negativen Fällen vielleicht nicht doch irgendein versteckter Hypophysenteil vorhanden war, der mir entgangen ist.

Jedenfalls ist bei Anencephalie der Grad der Gehirnmißbildungen ganz verschieden. Bei Nr. 6 konnte stellenweise Gliagewebe nachgewiesen werden, in einem anderen Fall (Nr. 11) fehlte das Gehirngewebe vollständig; das Rückenmark war vorhanden. Bei Nr. 3 findet man kein Rückenmark, in der Gehirngegend kein Gehirngewebe, trotzdem in einer Knochenlücke das Hypophysenvorderlappengewebe (Abb. 1). Die Möglichkeit muß zugegeben werden, daß bei Anencephalie die Hypophyse fehlen kann. Die Lage der Hypophyse bei Anencephalie ist ganz verschieden. Da der Hypophysenvorderlappen sich bekanntlich vom Mundepithel aus entwickelt, muß man immer ganz sorgfältig vom Rachen bis zur Gehirnbasis in Sagittalschnitten untersuchen. Natürlich ist bei hochgradiger Gehirnmißbildung die Gehirnbasis entsprechend mißgestaltet und oft nicht zu erkennen; in diesen Fällen habe ich immer in großen Sagittalschnitten in der Mitte des Gehirnrudimentes nach der Hypophyse gesucht. Bei fast allen Anencephalen ist der Knochenbau gut entwickelt, da die Kalkbildung gut ist. (Die Entkalkung ist immer in Trichloressigsäure gemacht.) In Nr. 2 habe ich eine schon makroskopisch sichtbare Hypophyse gefunden (Abb. 2), die im Gehirninnern lag, und

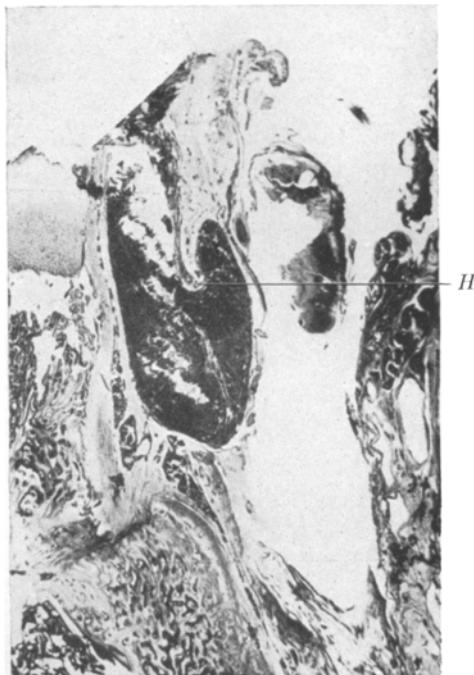


Abb. 1. Nr. 3. Schnitt durch den Ductus cranio-pharyngeus. *H* = Hypophyse.

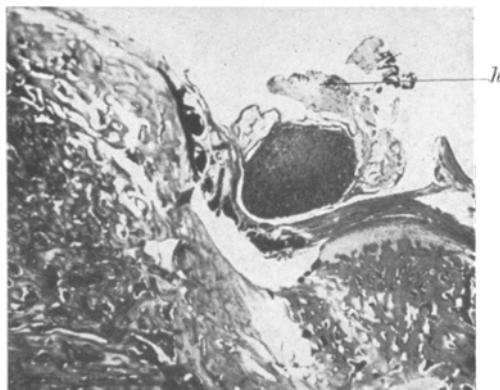


Abb. 2. Nr. 2. Fast normale Hypophyse. *h* = Hinterlappen.

wo kein Rest mehr im Knochen vorhanden war. In Nr. 3 und Nr. 4 wurden die Hypophysen in einer Spalte des Knochen gefunden. Nr 8 zeigt die Hypophyse noch in der Mundhöhle. Dementsprechend bildet der Knochen ein kleines Grübchen, aus der die Hypophyse polypenartig hervorragt (Abb. 3). Wie sich auf mikroskopischen Schnitten feststellen lässt, erstreckt sich die Hypophyse zum Gehirn und erfüllt Kanälchen, die dem Ductus crano-pharyngeus entsprechen. Aber in diesem Fall handelt es sich infolge der starken Mißbildung nicht um ein gut ausgebildetes Keilbein, sondern um eine nach dem Rückenmark zu führende Knochenplatte. Es können also die Hypophysen auf der Wegstrecke von ihrer Anlage bis zum Ort ihrer bleibenden Ausbildung gefunden werden. Die Farbe



Abb. 3. Nr. 8. Schnitt durch den Ductus crano-pharyngeus. *H* = Hypophyse.



Abb. 4. Nr. 9. Hypophysis pharyngei.

der Hypophyse verhält sich bei Anencephalie ganz anders als normal. Wie noch später näher erwähnt werden wird, ist die Hypophyse durch enorme Blutüberfüllung dunkelbraunrot gefärbt oder ähnelt einem kleinen Hämatom. Sehr kleine und in einer Knochenspalte liegende Organe können nur mit den größten Schwierigkeiten erkannt werden. Für die Unterscheidung erschwerend ist noch die bei Anencephalie vorkommende starke Überfüllung der Blutgefäße. Der Hinterlappen der Hypophyse ist meist nur mikroskopisch nachweisbar.

Die Form und Größe der Hypophyse ist auch ganz verschieden. In Nr. 3 zeigt die Hypophyse eine ganz unregelmäßige Gestalt und bildet in Knochenspalten Verästelungen. In Nr. 2 hat die Hypophyse fast normale Form und Größe, und man kann deutlich Vorder- und Hinter-

lappen unterscheiden, während das ganze Organ von einer Bindegewebekapsel umschlossen ist. In Nr. 9 haben sich die Hypophysenkeime am Rachendach entwickelt (Abb. 4); durch frühzeitige schwere Schädelmißbildung kann sich die Hypophyse nicht nach oben entwickeln und bleibt am Rachendach. Interessant ist in diesem Fall, daß die Hypophyse mit hohem flimmernden Cylinderepithel bekleidet ist. Einen ganz ähnlichen Fall beschreibt neuerdings *A. Kohn*.

Der charakteristische mikroskopische Befund an der Hypophyse bei Anencephalie ist schon bei schwacher Vergrößerung erkennbar. Durch die ungeheure Erweiterung der Blutgefäße sind die Drüsenelemente stark gedrückt. Diese Befunde stimmen mit denen anderer Untersucher (*Haberfeld, Kohn*) überein. Erwähnt sei noch, daß *Kohn* starke Blutungen in der Hypophyse gesehen hat. In meinem Material habe ich niemals derartiges entdeckt.

Bei der stärkeren Vergrößerung kann man vorwiegend eosinophile Zellen sehen, die in Hämatoxylin-Eosinpräparaten hellrötliches Protoplasma und rundliche Gestalt besitzen. In Nr. 3 kann man typische basophile Zellen nicht überall finden. In Nr. 2 sind 3 Zellarten deutlich zu unterscheiden. Hauptzellen kommen auch vor. Ihre Kerne sind viel kleiner als normal. In Nr. 9 fand ich ganz typische basophile Zellen, die in menschlichen Föten in der Regel nicht vorkommen. Die Zellen haben stark basophiles und sehr dunkel gefärbtes Protoplasma, aber zeigen keine deutlichen Granula. Bekanntlich sind in der fötalen Hypophyse höchstens noch nicht gut differenzierte basophile Zellen zu finden.

*Kohn* hat spärlich oxyphile Zellen gesehen, oft nur eine einzige im Gesichtsfeld, dagegen ungewöhnlich reichlich große Zellen, welche in den Hämatoxylin-Eosinpräparaten hell oder blaßrötlich erschienen. Ferner sah er noch eine besondere Zellart, die bei normalen menschlichen Föten und Neugeborenen kaum beobachtet wird. Es sind ungewöhnlich große, scharf begrenzte, feinkernige Zellen, weit größer als die Eosinophilzellen, mit bläschenförmigen Kernen und deutlichen Kernkörperchen, die sich den üblichen Farbstoffen gegenüber neutrophil oder leicht basophil verhalten und in *Mallorys* Anilinblau-Orange-Gemisch meist stark geblättert werden. Ich habe in Fall 3 derartige Zellen gefunden. *Kohn* behauptet, daß man an das Vorhandensein der isolierten Neurohypophyse denken könnte (vgl. auch *Manksch, Haberfeld* u. a.). Aber eine isolierte Neurohypophyse wäre doch sehr schwer von anderem unreifen Gliagewebe zu trennen, das manchmal stellenweise in den Gehirnrudimenten regellos zerstreut ist. Denn nur, wenn Neurohypophysengewebe mit Vorderlappendrüsengewebe vorhanden ist, kann man sicher von Neurohypophyse sprechen. Vollkommen normale Hypophysen mit Vorderlappen und Hinterlappen sind bei Anencephalie ganz wenig gefunden. *Barlow* hat 4 Fälle von Anencephalie untersucht und

in allen Fällen eine entwickelte Hypophyse gesehen. Leider kann ich diese Angaben nicht nachprüfen, da mir seine Originalarbeit nicht zugänglich war. *Haberfeld* hebt ausdrücklich hervor, daß bei seinen Fällen eine Neurohypophyse stets vorhanden war. *A. Kohn* hat nur in 3 von 11 Fällen eine unvollkommene Andeutung von Neurohypophyse angetroffen. Ich selbst habe sie in 3 Fällen unter meinen 11 Fällen gesehen (Nr. 2, 3, 4). Nr. 2 zeigt die Hypophyse mit Neurohypophyse von einer Bindegewebsschicht umschlossen; zwischen beiden ist ein schmaler Spalt, aber kein Zeichen von dem adenomatösen Bild der Pars intermedia, das man sonst in der Foetushypophyse sieht. Nr. 9 zeigt neurohypophysenähnliches Gewebe, das mit drüsigen Elementen verbunden ist. Aber bei genauer Untersuchung ergibt sich, daß dieses Gewebe nicht die echte Neurohypophyse, sondern ganz zartes, faseriges Bindegewebe darstellt. Außerdem sitzt hier ja die Hypophyse am

Rachendach, hat keine Verbindung mit dem Gehirnabschnitt, ist vielmehr durch eine große Knochenplatte abgetrennt. Hinsichtlich der bisherigen Hypophysenbefunde bei Anencephalen stimmen alle Untersucher darin überein, daß kein Zusammenhang mit dem Gehirn bestehe. Ich habe 2 Fälle von Encephalocele untersucht (Nr. 1246/1922, 1285/1922). Bei der Sektion wurde gefunden, daß Schädelraum und Bruchsack von Gehirnmassen angefüllt war. Interessant ist der Befund der

Hypophyse. Bei Nr. 1285/1922 zeigt sich, daß, durch starken Druck der Gehirnmasse auf die Hypophyse, diese stark abgeplattet war und der Hypophysenstiel durch Druck auf den Vorderlappen dort eine kleine Furche gebildet hatte (Abb. 5). Im anderen Falle Nr. 1246/1922, bei dem der Bruchsack fast die Größe des Kopfes erreichte, war durch starke Lageveränderung des Zwischenhirns der Stiel nach hinten stark ausgezogen und dadurch verlängert. In beiden Fällen aber besteht eine Verbindung zwischen Hypophyse und Zwischenhirn durch den Stiel. Auch sind keine Nebennierenanomalien vorhanden.

### *Epiphyse.*

Meines Wissens hat die Epiphyse bei Anencephalie noch niemand gefunden. Ich habe in vielen Serienschnitten der Gehirnabschnitte, wo die Epiphyse normalerweise liegt, vergeblich danach gesucht. Stellenweise findet sich in diesem Abschnitt Gehirngewebe, Neuroglia und manchmal eine sympathische Ganglienzellengruppe.

In der Literatur ist über lebende Fälle von Anencephalie nur selten



Abb. 5. Nr. 1285/22. Hypophysenfrontalschnitt. *S* = Stiel; *V* = Vorderlappen; *H* = Hinterlappen.

berichtet. *Carafi* beschreibt einen Anencephalen, der 3 Tage gelebt hat. *Polailon* beschreibt einen Anencephalen, der 24 Stunden lebte und während dieser Zeit spontane Bewegungen und den Saugakt vollführt hat. *Carlyle* konnte an einem Anencephalen, dessen Lebensdauer 3 Tage betrug, Urinentleerung beobachten, dagegen fehlte vollständig die Defäkation. *Arnold* sah bei einem Anencephalen von 3-tägiger Lebensdauer sehr interessante Erscheinungen bei mechanischer oder elektrischer Reizung bestimmter Teile der freiliegenden Gehirnrudimente, ferner Steigerung der Haut- und Sehnenreflexe und allgemeine erhöhte Reizbarkeit. *Heysham* und *Hull* berichteten über einen Anencephalen, der 6 Tage lebte. *Bayle* beobachtete einen Anencephalen von 8-tägiger Lebensdauer, *Sternberg* veröffentlichte einen Fall von partieller Anencephalie, der 10 Tage am Leben blieb. *Heubner* erwähnt einen Fall, den er 16 Tage in der Couveuse am Leben erhalten konnte. *Schwalbe* betont, daß bei partieller Anencephalie hauptsächlich Vierhügel, Brücke, Chiasma, Olfactorien und Gehirnschenkelfuß fehlen, während Kleinhirnrudimente und Großhirnreste mit Rindenanlage vorhanden sein können. Die Anlage der Zirbeldrüse erscheint nach *F. Hochstetter* (1924) in Form einer linsenförmigen Ausbuchtung der Zwischenhirndecke frontal von der Anlage der Commissura posterior. Da bei fast allen Fällen von Anencephalen das Zwischenhirn sehr stark beschädigt ist, kann man wohl vermuten, daß auch die Entwicklung der Epiphyse bei Anencephalie sehr stark gestört ist, daher ihre schwere Auffindbarkeit oder ihr völliges Fehlen. Hinsichtlich der Bedeutung der Epiphyse im Embryonalleben sind vorläufig nur Vermutungen möglich, Beziehungen zur Nebenniere sind nicht sicher nachgewiesen.

Bekannt ist, daß Erkrankungen der Zirbeldrüse die Körperbeschaffenheit dauernd verändern können. Zirbeldrüsentumoren führen zu vorzeitiger Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale, zu verfrühter Verknöcherung der Epiphysenfugen; auch ist Fettsucht als Folge von Epiphysentumoren bekannt. Tatsächlich ist die Anencephalie häufig mit Fettsucht verknüpft. Vielleicht kann also in dieser Richtung an Beziehungen gedacht werden.

#### *Schilddrüse.*

Die Schilddrüse der Neu- oder Frühgeborenen zeigt große Abweichungen gegenüber den Erwachsenen. Zum besseren Verständnis sollen kurz einige Punkte der Entwicklungsgeschichte erörtert werden. Die Kolloidbildung geht sehr spät, oft erst gegen Ende des Embryonallebens oder nach der Geburt vor sich. Eingehende Untersuchungen über die Schilddrüse vor der Geburt haben *W. Müller*, *Verdun*, *Kürsteiner* und *Elkes* gemacht; ferner *Hesselberg*, der die Schilddrüse in der Fötalperiode und den ersten 6 Monaten nach der Geburt berücksichtigt hat

und mikroskopisch 4 Entwicklungsstadien unterscheidet. Die Ausbildung der Thyreoidea erfolgt nach seiner Ansicht durch bindegewebige Trennung der soliden Zellenanlage in solide Zellstränge (Epithelröhren), die sich zu Bläschen abschnüren. Vom 4. Fötalmonat an findet man, wie im normalen Bild, runde Bläschen mit hohem Cylinderepithel, und gegen Ende des Fötallebens erfolgt häufig Desquamation. Es sind in diesem Stadium die Epithelzellen fast sämtlich desquamiert und füllen locker das Lumen aus. Kolloid fehlt noch völlig. Dieses entsteht erst im folgenden Stadium, im Zustand der Regeneration, wo sich die Zellen aneinander legen und Bläschen und ovale Schläuche bilden. Dabei sollen die Schläuche mehr Cylinder-, die Bläschen mehr kubisches Epithel tragen und auch das Kolloid bilden. Schließlich erfolgt die Ausbildung des regelrechten Parenchyms und des Gefäßsystems. Im allgemeinen kann man sagen, daß die Schilddrüse der Neugeborenen meistens verhältnismäßig klein ist, aber starke Blutüberfüllung zeigt. So hat *A. Ylppo* bei einer Frühgeburt im 7. Monat eine deutliche, bereits von außen sichtbare Vergrößerung der Thyreoidea gefunden, die 1,5 g wog. Ob die abnorme Länge des Kindes irgendwie in Zusammenhang mit der Schilddrüsenhypertrophie zu bringen war, vermag er nicht zu entscheiden. Die Möglichkeit liegt aber nahe. *F. Pinels* berichtet über kongenitales Myxödem, das auf einem angeborenen Fehler der Schilddrüse beruht. Es handelt sich also hier um eine Entwicklungsanomalie, welche den Mißbildungen zuzurechnen ist. Nach *Pinels* handelt es sich, soweit die bisherigen Untersuchungen einen Schluß erlauben, hierbei nicht um ein sekundäres Produkt einer fötalen Erkrankung, sondern um eine primäre Bildungsanomalie, d. h. um eine auf Störung der ersten Bildungen zurückzuführende Mißbildung. Sie betrifft, wie auch *Erdheim* schon hervorgehoben hat, mit großer Wahrscheinlichkeit sowohl die mittlere als auch die beiden seitlichen Schilddrüsenanlagen (postbranchiale Körper). Es steht also das angeborene Myxödem im Gegensatz zum Myxödem der Erwachsenen, bei dem der krankhafte Prozeß immer die schon zur Entwicklung gelangte und in der Regel vollausgebildete Schilddrüse befällt.

Zuerst soll das Schilddrüsengewicht mitgeteilt werden. (Tab. s. S. 451.)

Aus der Tabelle geht hervor, daß das Gewicht der Schilddrüse ganz verschieden ist. Über ihr Gewicht bei normalen Neugeborenen gibt es noch wenig Angaben. *Ylppo* erwähnt in seinem oben angeführten Fall besonders die von außen sichtbare Vergrößerung der Thyreoidea. Hier wog dieselbe 1,5 g bei einem Geburtsgewicht von nur 1270 g. Wenn man aus dieser Zahl das Verhältnis der Schilddrüse zum Körpergewicht umrechnet, so ergibt sich 1 : 813. Vergleicht man diese Zahl mit der oben gegebenen Tabelle, so zeigt Nr. 6 fast das gleiche Verhältnis, Nr. 5 eine größere (1 : 458) und Nr. 7 (1 : 907), Nr. 9 (1 : 978) eine leichte Ver-

Tabelle 2.

Fall Nr.	Geschlecht	Körpergewicht in g	Schilddrüse	Das Verhältnis der Schilddrüse zum Körpergewicht
1	m.	1820	0,92	1 : 1978
2	m.	2100	0,85	1 : 2471
3	m.	1900	1,50	1 : 1267
4	w.	1500	0,65	1 : 2307
5	w.	1145	2,50	1 : 458
6	w.	99	0,12	1 : 825
7	w.	680	0,75	1 : 907
8	w.	2430	1,6	1 : 1518
9	w.	2250	2,30	1 : 978
10	w.	1120	0,30	1 : 3733
11	m.	3950	0,90	1 : 4500

kleinerung. Bei anderen Fällen dagegen ist das Verhältnis zum Körpergewicht über 1000 und sogar in Nr. 11 1 : 4500, d. h. es liegt eine starke Verkleinerung vor.

Die Schilddrüse wurde zuerst makroskopisch untersucht: in keinem Falle fand sich schon makroskopisch ein Anzeichen von einer Mißbildung. Wie normalerweise, liegt sie auf der Luftröhre, und man kann 2 Seitenlappen, die durch den Isthmus verbunden werden, unterscheiden. Infolge ihres Blutreichtums tritt ein stark rotbräunlicher Farbenton hervor. Bevor auf den mikroskopischen Befund eingegangen wird, soll der Lipoidgehalt erwähnt werden. Gut fixierte Präparate enthalten in den Zellen fast keine Lipoidkörnchen, nur die Fälle Nr. 4, 6 und 11 zeigen in einer kadaverös veränderten Schilddrüse Epithelien mit Sudan III diffus schwach gelblich gefärbt. Die Lipoidbefunde bei Anencephalie haben also keine Bedeutung. Das Strukturbild der Schilddrüse bei Anencephalie zeigt, offenbar je nach dem Alter des Kindes, ein verschiedenes Aussehen.

*Fall 1.* Starke Hyperämie, Follikelbildung nicht erkennbar, nur eine Stelle zeigt Bläschenbildung, im übrigen größtenteils ungeordnete Zellmassen, Epithel rundlich.

*Fall 2.* Starke Hyperämie, desquamierte Epithelien im Lumen mit netzartigem Protoplasma (Abb. 6). An der Peripherie stellenweise Follikelbildung mit wenig Kolloid.

*Fall 3.* Starke Hyperämie, interstitielles Bindegewebe etwas verbreitert (Abb. 7). Die Epithelien zum Teil in Desquamation, zum Teil in Drüsenanordnung. An der Peripherie teils deutliche Kolloidbildung mit Kolloid.

*Fall 5.* Sehr starke Hyperämie, fast gleichgroße Bläschen durch etwas verdicktes interstitielles Bindegewebe getrennt. Epithel teilweise abgestoßen, keine Zeichen von Colloidbildung.

*Fall 8.* Etwas verbreitetes interstitielles Bindegewebe, gut entwickeltes Parenchym, unregelmäßig oval geformte Bläschen mit mehr zylindrischen Epithelien. Gut ausgebildete runde Bläschen stellenweise erkennbar, jedoch ohne Kolloid.

*Fall 9.* Starke Hyperämie, größtenteils Epithel in abgestoßenem Zustand.

*Fall 10.* Starke Hyperämie, größtenteils Epithel in abgestoßenem Zustand.

*Fall 11.* Kadaverös zu stark verändert.

Zusammenfassend kann man sagen, daß kleine Abweichungen im histologischen Bild, je nach dem Entwicklungsstand, bestehen, denen jedoch keinerlei Besonderheiten anhaften, und die nicht zur Annahme einer charakteristischen Veränderung bei Anencephalie berechtigen. Bei den am weitesten entwickelten Kindern (z. B. Fall 2 und 8) ist bereits echte Kolloidbildung zum Teil mit cystischer Erweiterung der Follikel festzustellen. In allen Fällen ist die hochgradige Hyperämie bemerkenswert. Meine Vergleiche, die ich an normalen Frühgeburten, Neu- und Totgeborenen vornahm, zeigten ganz ähnliche Verschieden-

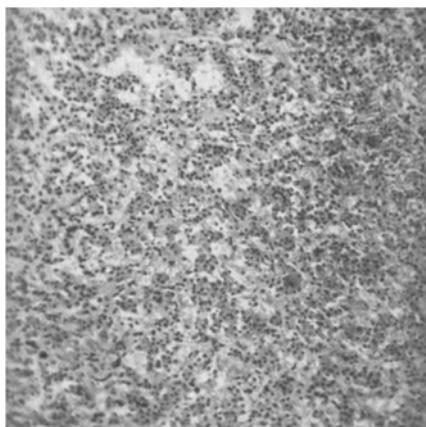


Abb. 6. Nr. 2. Schilddrüse bei schwacher Vergrößerung.

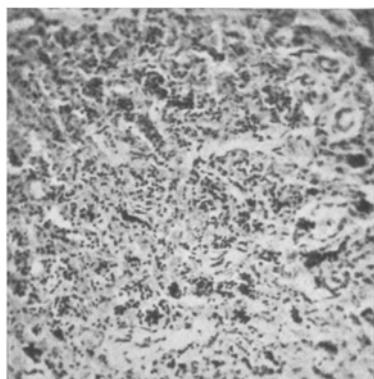


Abb. 7. Nr. 3. Schilddrüse bei schwacher Vergrößerung.

heiten. Die Schilddrüse bei Totgeburten zeigt, wie erwähnt, nicht selten Abschuppung der Drüsenepithelien. *Hesselberg* glaubt, daß dieser Befund vielleicht durch Druck bei der Geburt entstanden. Ich halte diese Annahme für sehr unwahrscheinlich. Wahrscheinlicher ist, daß diese Erscheinung irgendeine physiologische Bedeutung hat. Leider sind unsere Kenntnisse über die Funktionen der Schilddrüse in diesem Stadium noch recht mangelhaft.

Bei Anencephalie ist die Schilddrüse bisweilen vergrößert gefunden worden. In der Literatur sind auch retrosternale Strumen bei Anencephalen verzeichnet. Von derartigen Erscheinungen haben wir nichts gesehen.

#### *Epithelkörperchen.*

Die Epithelkörperchen sind bei Anencephalie fast nie untersucht worden. Meines Wissens hat nur *Alessandrini* sie in 3 Fällen von Anen-

cephalie studiert. In diesen 3 Fällen bestanden sie aus kleinen Zellen-elementen mit wenig gefärbtem Protoplasma. Die Kerne hingegen sind stark mit Hämatoxylin gefärbt. Neben diesen Zellen sind schon die eosinophilen Zellen vorhanden. Das charakteristische Merkmal der Epithelkörperchen, der Reichtum an gefüllten Blutgefäßen, war deutlich; jedoch bestanden keine Blutungen. Unter meinem eigenen Material fand ich nur in Nr. 1 und 2 Epithelkörperchen. Sie waren nur sehr klein, und ihr Parenchym bestand aus kleinen Zellen mit chromatinreichen Kernen (Hauptzellen). Alessandrini's Angabe, daß das ganze Organ stark mit Blutgefäßen versehen ist, konnte ich bestätigen. Oxyphile Zellen habe ich in den Epithelkörperchen nicht beobachtet. Die Epithelkörperchen beim Embryo sind großenteils Hauptzellen, und sogar beim Kind ist lange Zeit dieser Zelltypus vorherrschend. Die oxyphilen Zellen treten bereits nach Harvier beim Säugling, nach anderen Autoren wie Erdheim und Getzowa vom 10. Lebensjahr an auf. Dabei finden wir sie teils vereinzelt, teils in Gruppen von 2—3 Zellen. Ich glaube, daß es möglich wäre, in jedem Falle von Anencephalie die Epithelkörperchen nachzuweisen, da sich bei Anencephalen an den Halsorganen keine Mißbildungen befinden.

Die Schwierigkeit der Untersuchung besteht in der Kleinheit dieser Organe. Hinsichtlich ihrer Funktion vermutet Alessandrini, daß sie und die Nebennieren eine entsprechende entgiftende Tätigkeit bezüglich des Stoffwechsels der Nervenelemente ausüben, in dem Sinne, daß die einen mit der Umwandlung besonderer hypersthenisierender Substanzen, (deren Retention die „Tetanie“ und nach einigen Autoren auch die Epilepsie verursacht), in Verbindung stehen, und die anderen zu der Umsetzung besonderer asthenisierender Stoffe (Fettsäure, Neurin) Beziehung haben. Das vollständige Fehlen ihrer Funktion während der Entwicklung würde erhebliche Veränderungen auf Kosten des Nervensystems hervorrufen; ihre funktionelle Insuffizienz dagegen wäre vielleicht an vielen Formen konstitutioneller Neurasthenie beteiligt, wie Dufour und Reques de Fursae angenommen haben.

Unsere Kenntnisse über die Funktion der Epithelkörperchen im embryonalen Leben sind heute noch völlig dunkel. Ich bin geneigt, anzunehmen, daß bei der Anencephalie die Epithelkörperchen keine sehr große Bedeutung für den allgemeinen Stoffwechsel haben.

### *Thymus.*

Der Thymus ist ein Organ, das außerordentlich leicht und ausgiebig auf Einflüsse reagiert: auf Ernährungsstörung, Hungerzustände, Infektionen, überhaupt auf alle mit Körperschwund einhergehenden Erkrankungen.

Die Arbeiten Friedlebens, Hammars, Kloses, Baschs' und vieler anderer Forscher konnten mit Sicherheit feststellen, daß die Thymusdrüse im

frühen Kindesalter einer innersekretorischen Arbeit obliegt und zu den anderen innersekretorischen Organen enge Beziehungen hat. *Hammar* hat genauer die Thymus studiert und fand, daß sie beim Kinde in der Zeit vom 1.—10. Jahre reichlich Parenchym, aber nur schmale Bindegewebszüge enthält und die Rinde den überwiegenden Teil des Parenchyms ausmacht. Die Fälle von angeblichem angeborenem Fehlen der Drüse entstammen nach seiner Ansicht fast alle der älteren Zeit, wo man noch nicht so gut wie heute von dem Vorkommen der akzidentellen Involution der Drüse unterrichtet war. Aus neurer Zeit liegen keine derartigen Beobachtungen vor. Nur *Lubarsch* gibt einmal an, daß er bei einem 8 Wochen alten Säugling das Fehlen der Thymusdrüse beobachtet hat. Auch Fälle von angeblicher hypoplastischer Entwicklung sind vorsichtig zu beurteilen. Sieht man sich die in der Literatur niedergelegten Veröffentlichungen an, so handelt es sich stets um Kinder, die als hochgradig abgemagert bezeichnet werden; es ist daher die angeblich angeborene Hypoplasie in diesen Fällen offenbar auch nichts anderes gewesen als gewöhnliche akzidentelle Involution.

Die Thymusdrüse bei Anencephalie ist bis jetzt noch wenig untersucht. So hat *Paolo* eine große Anzahl von verschiedenen Mißgeburten und speziell Anencephalen gesammelt und sich mit der Frage beschäftigt, ob bei der Anencephalie der Thymus vergrößert ist. Es konnte an dem Material festgestellt werden, daß die Hypertrophie des Thymus bei den Akranien sehr verschiedengradig ist und durchaus nicht immer vorhanden sein muß. Es finden sich wohl äußerst große wie sehr kleine Thymusdrüsen bei den verschiedensten Mißbildungen, auch bei den Hydrocephalen. Die Frage, ob der Lues dabei eine ausschlaggebende Rolle zugesprochen werden muß, verneint der Autor.

An meinem Material soll zunächst das Gewicht der Thymusdrüse untersucht werden. Will man das Gewicht der Thymusdrüse bei normalen Neu- oder Frühgeborenen zum Vergleich heranziehen, so stößt man auf Schwierigkeiten, da hinsichtlich des normalen Gewichtes der Drüse die Angaben der verschiedenen Forscher weit auseinanderliegen. *Friedleben* hat das Mittelgewicht der Thymusdrüse bei Neugeborenen auf 14,3 g bei einem Körpergewicht von 2995 g und 72 Wägungen angegeben. *Hammar* kommt auf Grund von 126 Gewichtsbestimmungen zu dem Schluß, daß das Mittelgewicht der Drüse bei den Neugeborenen etwa 13,26 g betrage. *Krautwig* hat für die ersten Lebensmonate ein Mittelgewicht von 15,0 g festgestellt. Nach unseren Wägungen schwankt das Thymusgewicht etwa zwischen 11—13 g. In dieser Richtung liegen auch die Gewichte der meisten Autoren (zwischen 11,7—13 g). Ebenso können bei der Gewichtsbestimmung der Neugeborenen nur Durchschnittszahlen angegeben werden. Es soll hier den folgenden Angaben ein Körperdurchschnittsgewicht der Neugeborenen von 3000 g und der Thymus

von 12 g zugrundegelegt werden. Dann würde normalerweise das Verhältnis von Thymus zum Körpergewicht 1 : 250 betragen. Die folgende Tabelle soll zeigen, ob irgendwelche Besonderheiten zwischen Thymus und Körpergewicht bei Anencephalie bestehen.

Tabelle 3.

Fall Nr.	Geschlecht	Körpergewicht in g	Thymusgewicht in g	Das Verhältnis des Thymusgewichts zum Körpergewicht
1	m.	1820	7,0	1 : 260
2	m.	2100	6,0	1 : 350
3	m.	1900	6,5	1 : 292
4	w.	1500	2,5	1 : 600
5	w.	1145	5,0	1 : 229
6	w.	99	0,19	1 : 521
7	w.	680	3,3	1 : 206
8	w.	2430	8,0	1 : 304
9	w.	2250	9,7	1 : 232
10	w.	1120	7,8	1 : 143
11	m.	3950	15,0	1 : 263

In den meisten unserer Fälle handelt es sich um Frühgeborene, deren Körpergewicht an sich viel geringer ist als das von normalen Neugeborenen. Es ist ersichtlich, daß offenbar keine einheitliche abweichende Beziehung zwischen Thymus- und Körpergewicht bei Anencephalie besteht. Nur in Nr. 4 und 6 fand sich ein abnormes Verhältnis. Es ist zu berücksichtigen, daß das Thymuswachstum im Laufe der Entwicklung sich ändert. So zeigt Nr. 6 einen sehr kleinen menschlichen Foetus von 99 g Gewicht, wo das Verhältnis natürlich mit den normalen Endzahlen nicht übereinstimmt und auch aus dem obenerwähnten Grunde nicht zum Vergleich zu benutzen ist. Er ist daher bei der Berechnung des Durchschnittsverhältnisses von Körper- und Thymusgewicht unberücksichtigt geblieben.

Tabelle 4. Durchschnittsverhältnis des Körpergewichts zum Thymusgewicht bei 10 Anencephalen (Fall Nr. 6 ist ausgenommen).

Anencephalie in 10 Fällen .	Körpergewicht im Mittel in g	Thymusgewicht im Mittel in g	Das mittlere Verhältnis des Thymusgewichts zum Körpergewicht
1890	7,1	1 : 266	

Vergleicht man also die eben ermittelte Durchschnittszahl (1 : 266) mit der bei normalen Neugeborenen (1 : 250), so geht daraus hervor, daß der Thymus bei Anencephalie vielleicht etwas kleiner als bei normalen Totgeborenen ist, aber keine *nennenswerte* Abweichung aufweist.

Da die Heranziehung des Körpergewichts bei Anencephalen wegen der Gehirndefektbildung vielleicht beanstandet werden könnte, wird in einer weiteren Tabelle die Körperlänge mit der Thymusverhältniszahl näher verglichen werden.

Tabelle 5. (*Die Anencephalen sind nach der Länge geordnet*).

Fall Nr.	Körperlänge in cm	Das Verhältnis des Thymusgewichts zum Körpergewicht
6	16	1 : 521
10	22	1 : 143
7	27,5	1 : 206
1	35	1 : 260
3	36	1 : 292
9	36	1 : 232
5	37	1 : 229
2	38	1 : 350
4	40	1 : 600
8	49	1 : 304
11	55	1 : 263

Auch der Vergleich der Körperlänge mit der Verhältniszahl ergibt keine besondere Beziehung. Das Gewicht der Thymusdrüse bei Anencephalie ist also ganz verschieden, liegt vielleicht etwas unter der Norm im allgemeinen. Dieses Ergebnis stimmt mit Paolos Befunden überein, der an seinem Material feststellen konnte, daß die Größe des Thymus bei Akraniern sehr verschieden, aber ohne besondere Auffälligkeiten ist. Ebenso trifft man bei den verschiedensten Mißbildungen, auch Hydrocephalen, sehr große und kleine Thymusdrüsen an.

Die Form und Lagerung des Thymus ist ebenfalls verschiedenartig, weil die Lappen der Drüse sehr unregelmäßige Gestalt haben können. Oberhalb der Thymusdrüse entlang der Trachea gibt es häufig noch akzessorische kleine Thymusknoten. Ich habe sehr häufig diese kleinen Knötchen als Epithelkörperchen diagnostiziert, und erst bei mikroskopischer Untersuchung erwiesen sie sich als Thymusknotchen. Dies ist nicht sonderbar, da die Thymusdrüse entwicklungsgeschichtlich und topographisch mit der Schilddrüse und den Epithelkörperchen in inniger Beziehung steht.

Bevor auf die eigentlichen mikroskopischen Befunde der Thymusdrüse eingegangen wird, soll kurz einiges über die Fettfärbung gesagt werden. Bei Sudanfärbung zeigen fast alle Fälle dieselben Befunde. Der Fettgehalt der Thymusdrüse ist sehr gering. Fetthaltig sind einerseits Reticulumzellen, andererseits eosinophile Zellen. Die Reticulumzellen enthalten Fett ganz wenig und feinkörnig, die eosinophilen Zellen, die in der Peripherie der Rinde sitzen, in mehr wechselnder Menge. Auch die Hassalschen Körperschen zeigen manchmal feine Fettkörnchen; Vergleichsfälle zeigten ähnliches Verhalten. Ein Vergleichsfall (Spina bifida, 9 Tage nach der Geburt gestorben) läßt abnorm reichlichen Fettgehalt in den Reticulumzellen erkennen.

Mikroskopisch auffallend bei Anencephalie ist die sehr starke Hyperämie. Die Marksustanz ist meist sehr deutlich. In Nr. 1 sind die

eosinophilen Zellen mehr diffus in Rinde und Mark verteilt. Die Menge derselben ist in den einzelnen Fällen verschieden.

Die Bedeutung der eosinophilen Zellen im Thymus ist vorläufig noch unklar. *Schridde* hat die eosinophilen Zellen des Thymus studiert und fand, daß im 4. Fötalmonat, in dem schon eine gut ausgebildete Rinde und eine Marksubstanz mit einzelnen, kleinen Hassalschen Körperchen vorhanden ist, die Zahl der eosinophilen Zellen mittlere Werte aufweist. Dann erfolgt ein schnelles Ansteigen bis zum 7. Fötalmonat, in dem die Menge der Zellen die höchsten Zahlen ergibt. Die Kurve bleibt in den letzten uterinen Monaten auf der gleichen Höhe und hält sich so auch noch in der ersten extrauterinen Zeit.

Die Bedeutung der eosinophilen Zellen in der Thymusdrüse stellt sich dieser Forscher so vor, daß mehr Thymusrindenstoffe gebildet werden, als der Organismus gebraucht, so z. B. zum Knochenwachstum, dessen Abhängigkeit von der Thymusdrüsensfunktion ja neuerdings wiederum durch *Klose* und *Vogt* experimentell dargetan ist. Diese überschüssigen Stoffe sollen vom Bindegewebe des Thymus angenommen werden und an dieser abnormalen Stelle wie Gifte wirken. Die Reaktion auf die toxische Wirkung soll dann die Auswanderung der eosinophilen Zellen aus dem Blut sein.

In meinem eigenen Material fand ich, daß bei zahlreichen Anencephalen das Knochenwachstum auffallend kräftig war, und ich habe danach das Verhalten der eosinophilen Zellen studiert, konnte aber zwischen ihm und dem Knochenwachstum keine Beziehungen bei Anencephalie feststellen.

Die Befunde an den Hassalschen Körperchen sind auch verschieden. In Fall Nr. 5 habe ich abnorm große Hassalsche Körperchen gesehen, in einem anderen Falle waren sie stark verkalkt (Abb. 8), und wieder in manchen Fällen konnten nur ganz wenige und kleine kugelige Formen gesehen werden.

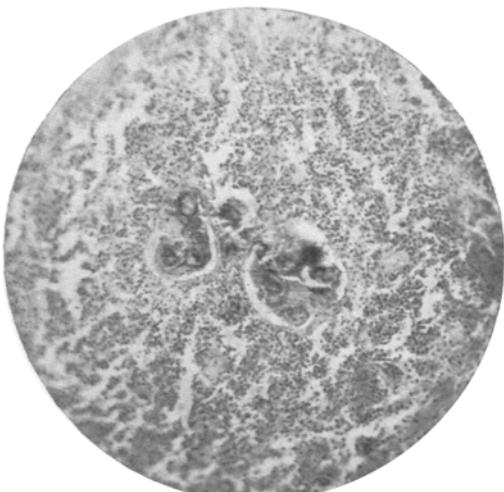


Abb. 8. Nr. 5. Verkalkte Hassal'sche Körperchen.

*Pankreas.*

Die Funktion des fötalen Pankreas ist noch nicht klar. *B. Wolff* vermutet, daß physiologischerweise während des intrauterinen Lebens sich diese Drüse in einem Ruhezustand befindet, vielleicht aber unter pathologischen Verhältnissen ihre Funktion vorzeitig angeregt werden kann und auf die Entwicklung des Foetus einen Einfluß nimmt. *Giroud* nimmt an, daß das Pankreas während des intrauterinen Lebens nicht allein sekretionsbereit, sondern auch schon in geringem Maße, sei es unter dem Einfluß mütterlicher Reize, sei es unter dem eigener Hormone tätig ist. Bei der Anencephalie ist das Pankreas in der Literatur einfach als normal bezeichnet. Hinsichtlich der Lage und Form des Pankreas habe ich bei meinen Anencephalen niemals Abnormes gesehen, sondern es liegt an seiner natürlichen Stelle, und man kann schon Kopf, Körper und Schwanzteil unterscheiden. Bevor auf die mikroskopischen Befunde eingegangen wird, sei noch kurz eine Tabelle über sein Gewicht hinzugefügt.

*Tabelle 6.*

Fall Nr.	Körpergewicht g	Pankreasgew. g	Verhältnis des Pankr. zum Körpergewicht
3	1900	1,3	1 : 1462
4	1500	0,5	1 : 3000
5	1145	1,0	1 : 1145
6	99	0,3	1 : 330
7	510	1,3	1 : 392
8	2430	2,1	1 : 1157
9	2250	2,1	1 : 1071
10	1120	1,3	1 : 831
11	3950	1,6	1 : 284

Die Tabelle zeigt, daß das Pankreasgewicht bei den Anencephalen ganz verschieden ist. Das Pankreasgewichtsverhältnis zum Körpergewicht scheint am kleinsten in Fall 4 (1 : 3000), am größten in Fall 11 (1 : 284) zu sein, also eine ungefähr 10fache Abweichung. *Mikroskopisch:* Fettfärbung des Pankreas ergibt keine deutliche Reaktion. Wenigstens ließ sich in meinen Fällen noch keine charakteristische Verfettung nachweisen. Ganz jünst hat *Nakamura* das Pankreas bei Föten untersucht und fand in einem fötalen Pankreas sehr spärliche feintropfige Lipoidkörner in den Inseln und Drüsenzellen.

*Fall 1.* Interstitielles Bindegewebe etwas vermehrt, teilweise Kerne etwas vermehrt, teilweise Kerne ungefärbt durch kadaveröse Veränderungen.

*Fall 2.* Starke Hyperämie, mangelhafte Entwicklung der Drüsencini. Große lymphocytäre Infiltrate von lymphknotenartigem Charakter (Abb. 9). Mitten in den Lymphknotenansammlungen Pankreasdrüsennparenchym zerstreut nachweisbar. Umgebung des Lymphknotens stellenweise scharf vom Pankreasgewebe abgetrennt. Auch in dem peripankreatischen Gewebe zahlreiche Lymphknötchen.

*Fall 3.* Mäßige Hyperämie. Große lymphfollikelartige Herde im peripheren Teil. Eingestreutes Pankreasgewebe im lymphocytären Gewebe auffindbar.

*Fall 5.* Starke Hyperämie. Drüsenzellen von normalem Aussehen. Eine Stelle zeigt beginnende Lymphektasie. Lymphknötchenähnliche Lymphocytenansammlungen im Pankreasgewebe, dazwischen verstreutes Pankreasgewebe.

*Fall 7.* Mäßige Hyperämie. Ziemlich gut entwickeltes, normales Parenchym. Inseln gut ausgebildet.

*Fall 9.* Mäßige Hyperämie. Acini von ziemlich normalem Bau. Verschieden große Inseln.

*Fall 10.* Lymphocytäre Infiltrate zum Teil diffus, zum Teil lymphknotenartig. Hypoplastisches Gewebe, Inseln gut entwickelt.

Aus obigen Befunden geht hervor, daß das Gemeinsame im mikroskopischen Bild des Anencephalenpankreas eine starke Hyperämie ist, von der fast alle endokrinen Organe bei Anencephalie beherrscht werden.

Ich habe in 4 Fällen (Nr. 2, 3, 5, 9) lymphadenoides Gewebe im Pankreas gefunden. In jedem Fall war in diesen Gebilden Pankreasgewebe eingeschlossen. Die lymphknötchenartigen Bildungen sind fast immer scharf von der Umgebung des Pankreasgewebes abgegrenzt, nur in Nr. 10 zeigen sie zum Teil diffusen, zum Teil knötchenartigen Charakter. Aus dem histologischen Bild erhält man den Eindruck, daß nicht ein Infiltrationsprozeß, sondern eine Gewebsmißbildung vorliegt. Ähnliche Befunde hat jüngst Nakamura bei einigen normalen Föten gesehen. Also scheint der Vorgang nicht charakteristisch für Anencephalie zu sein. Der Inselapparat bei Anencephalie zeigt im Vergleich zum normalen Foetus keine wesentlichen Unterschiede. Einmal habe ich einige Rieseninseln und einmal auffallend kleine Inseln gesehen, wie sie bei normalen Foeten auch zu finden sind.

Die Rolle des Pankreas im intrauterinen Leben ist heute noch unklar. B. Wolff denkt bei zuckerkranken Säuglingen an die Möglichkeit, daß das Pankreas des Foetus bereits eine ähnliche für den Zuckerstoffwechsel wichtige innersekretorische Funktion auszuüben habe, wie man sie dem Pankreas im extrauterinen Leben heute zuschreibt; doch ist dies nur eine Hypothese.

#### Nebenniere.

Bisher haben fast alle Forschungen bei Anencephalie unter dem Zeichen der Klärung des Zusammenhangs zwischen Nebenniere und

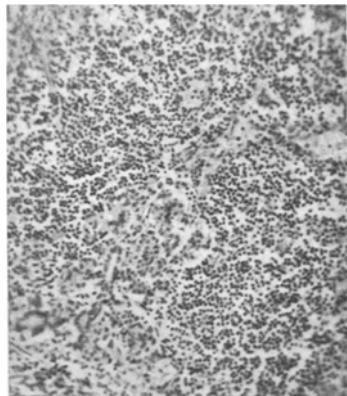


Abb. 9. Nr. 2. Lymphknötchenanhäufungen im Pankreasparenchym.

Gehirn gestanden. Die sehr merkwürdige Tatsache, daß bei Anencephalie fast immer eine Hypoplasie der Nebennieren besteht, hat viele Forscher veranlaßt, eingehend diese Frage zu studieren. Die Ursache dieses Befundes ist immer noch eine Streitfrage. So gibt es verschiedene Meinungen darüber.

*Ernst* behauptet, daß Störungen in der Abschnürung des Sympathicusgrenzstranges von der Markleiste die Ursache der Nebennierenkleinheit ist. Diesen Standpunkt vertritt *Anton* auch. Man kann die Ansichten der Autoren in zwei Gruppen trennen. Von den einen wird die Nebenniere, von den anderen aber das Gehirn als das Primum agens hingestellt.

*Alessandrini* vertritt den ersten Standpunkt. Die Tatsache, daß man bei fötaler Hydrocephalie selbst bei vollständiger Zerstörung der Hirnsubstanz niemals Aplasie der Nebennieren angetroffen hat, bestimmt ihn, die Wahrscheinlichkeit einer primären Aplasie resp. Hypoplasie der Nebennieren anzunehmen, die auf Verkümmерung der Nebennierenknöspchen zurückzuführen sei. Die Hypoplasie verursacht nun eine unzureichende Nebennierenfunktion, die den Ansprüchen des fortwährend wachsenden Gehirns nicht genügt und schließlich zur Anencephalie führe.

*Bergmann* war der erste, welcher die Nebenniere auf Grund ihres Baues zu den nervösen Gebilden rechnete. Er hielt die histologischen Bestandteile der Nebennieren für entsprechend denen des Gehirns und Rückenmarkes. Für das sympathische Verhältnis zwischen Gehirn und Nebennieren spräche die Beobachtung, daß Bildungsfehler und Abnormitäten der Nebennieren oft Alterationen des Gehirns zur Folge hätten, und umgekehrt. Eigentümliche Beziehungen zwischen den Nebennieren und dem zentralen Nervensystem wurden durch die Versuche von *Brown-Séquard* und *Tizzioni* nachgewiesen, indem nach der Exstirpation der Nebenniere es zu einer Alteration des Gehirns komme.

Nach *Robert Meyer* führt Gehirnmißbildung sekundär eine Mißbildung der Nebennieren herbei.

*Robert Meyer* fand an zwei Anencephalen, die im 5. und 2. Monat standen, nach Form, Größe, Struktur völlig normale Nebennieren. Er nimmt an, daß die Hirnmißbildung mit Stoffwechselstörungen einhergeht, die die Nebennieren ungünstig beeinflussen. *Aschoff* hält es für möglich, daß bei Gehirnmißbildung erst in der zweiten Hälfte des Fötallebens Atrophie der normal angelegten Nebennieren erfolgt, als Folge der Gehirnanomalie. Neuerdings ist von *A. Kohn* noch eine neue „hormonale Theorie“ aufgestellt worden; der Autor kommt dabei zu dem Schluß, daß die Ursache für die Nebennierenhypoplasie bei Anencephalie nicht in dem Hirndefekt an sich, sondern in der damit verbundenen Störung der intrakraniellen, endokrinen Organe zu suchen sein dürfte, und vieles spricht dafür, daß insbesondere die Hypophysenschädigung dabei die Hauptrolle spiele.

Die Nebennierenbefunde bei Anencephalie sollen nur ganz kurz geschildert werden, weil gerade über diese Drüse schon viele Forscher gearbeitet haben.

Das Gewicht unserer Anencephalennebennieren zeigt Tab. 7, Seite 461.

Aus der Tabelle geht hervor, daß in fast allen Fällen das Gewicht der Nebennieren unter 1,0 g lag. Ausnahmsweise in Nr. 2 betrug es 2,0 g. Dabei handelte es sich um eine große Hufeisenniere, auf der eine dreieckige Nebenniere saß. Ob es eine, aus einer rechten und linken zusammengeflossene Nebenniere war, konnte nicht entschieden werden. Auch in Nr. 8 wiegt sie über 1,0 g. Beim normalen Neugeborenen fanden wir für jede Nebenniere ungefähr ein Gewicht von 2,0—3,5 g.

Tabelle 7.

Fall Nr.	Geschlecht	Nebennierengewicht in g	
		rechts	links
1	m.	0,15	0,17
2	m.		2,0
3	m.	fehlt?	0,15
4	w.	fehlt?	0,10
5	w.	0,15	0,15
6	w.	0,25	0,35
7	w.	0,25	0,30
8	w.	1,10	1,30
9	w.	0,27	0,27
10	w.	0,50	0,45
11	m.	0,20	0,20

Es soll noch über das Volumenverhältnis zwischen Niere und Nebenniere berichtet werden. Bekanntlich ändert sich in der Embryonalzeit dieses Verhältnis, worüber die einzelnen Autoren verschiedene Angaben machen. Nach Zander beträgt das Verhältnis bei 8 monatlichen Früchten 1 : 2 — 3, bei Neugeborenen 1 : 3 — 4, nach 4 Wochen 1 : 6 und bei Erwachsenen 1 : 14 — 25 — 30. Nach Aschoff übertrifft in der ersten Hälfte der Fötalzeit die Nebenniere an Größe die Niere, im 6. Monat ist das Verhältnis etwa 1 : 2 und beim Neugeborenen 1 : 3, endlich beim Erwachsenen 1 : 28. Es folgt eine Tabelle über das Volumenverhältnis zwischen Nebenniere und Niere bei Anencephalie.

Tabelle 8.

Nr.		Länge mm	Breite mm	Dicke mm	Volumen emm	Verhältnis
1	Rechte Niere . . . . .	35	15	14	7 350	34
	„ Nebenniere . . . . .	12	6	3	216	1
	Linke Niere . . . . .	40	16	12	7 680	44
	„ Nebenniere . . . . .	7	5	5	175	1
2	Niere . . . . .	84	35	15	44 100	14
	Nebenniere . . . . .	27	17	7	3 213	1
3	Linke Niere . . . . .	25	20	15	7 500	22
	„ Nebenniere . . . . .	16	7	3	336	1
4	Linke Niere . . . . .	32	21	6	4 102	37
	„ Nebenniere . . . . .	11	5	2	110	1
5	Rechte Niere . . . . .	20	10	5	1 000	11
	„ Nebenniere . . . . .	9	5	2	90	1
	Linke Niere . . . . .	40	20	11	8 800	88
	„ Nebenniere . . . . .	10	5	2	100	1
6	Rechte Niere . . . . .	17	8	4	634	3
	„ Nebenniere . . . . .	15	5	3	225	1
	Linke Niere . . . . .	15	11	3	495	1
	„ Nebenniere . . . . .	13	12	3	465	1

(Fortsetzung der Tabelle s. S. 462.)

Tabelle 8. (Fortsetzung.)

Nr.		Länge mm	Breite mm	Dicke mm	Volumen cmm	Verhältnis
7	Rechte Niere . . . . .	30	15	10	4 500	8
	„ Nebenniere . . . . .	15	9	4	540	1
	Linke Niere . . . . .	27	15	11	4 455	9
	„ Nebenniere . . . . .	18	7	4	504	1
8	Rechte Niere . . . . .	35	17	16	9 520	7
	„ Nebenniere . . . . .	24	15	4	1 420	1
	Linke Niere . . . . .	32	22	16	11 264	6
	„ Nebenniere . . . . .	23	15	6	2 010	1
9	Rechte Niere . . . . .	38	23	9	7 876	33
	„ Nebenniere . . . . .	12	10	2	240	1
	Linke Niere . . . . .	30	20	10	6 000	25
	„ Nebenniere . . . . .	12	10	2	240	1
10	Rechte Niere . . . . .	30	15	14	6 300	11
	„ Nebenniere . . . . .	15	10	4	600	1
	Linke Niere . . . . .	28	16	11	4 928	8
	„ Nebenniere . . . . .	15	8	5	600	1
11	Rechte Niere . . . . .	40	20	6	4 800	44
	„ Nebenniere . . . . .	22	5	1	110	1
	Linke Niere . . . . .	40	25	5	5 000	833
	„ Nebenniere . . . . .	2	3	1	6	1

Aus der Tabelle geht hervor, daß das Volumenverhältnis zwischen Nebenniere und Niere sehr schwankend ist und den außerordentlichen Unterschied von 1:833 (Fall 11) erreichen kann. Bemerkenswert ist Nr. 6, wo das Verhältnis bei einem Foetus von 16cm Körperlänge links fast gleich, rechts 3:1 sich gestaltet. Ich werde in einer folgenden Tabelle nach Haaseschem Muster an der Körperlänge das Alter der Föten errechnen.

Tabelle 9.

Fall Nr.	Körperlänge cm	Ungefährtes Alter (Schwangerschaftsmonat)
1	35	7
2	38	7
3	36	7
4	40	8
5	37	7
6	16	4
7	27,5	5
8	49	9
9	36	7
10	22	5
11	55	10

Aus der Tabelle geht hervor, daß es sich bei Nr. 6 um einen Föt von ungefähr 4 Monaten handelt. Robert Meyer fand, wie bereits erwähnt, bei 2 Föten, die im 5. und 2. Monat standen, die Nebenniere nach Form, Größe und Struktur normal. Mit dieser Angabe würde sich unser Befund in bezug auf die Größe und Gestalt decken; leider war eine mikroskopische Untersuchung infolge der kadaverösen Veränderungen nicht möglich.

Die Form der Nebennieren ist ganz verschieden, aber im allgemeinen sind sie abgeplattet oder länglich-oval, nur Nr. 6 zeigt dreieckige Form. Ihre Lage ist meistens am oberen

Pol der Niere, doch manchmal findet man sie seitlich oder ganz oben, so daß bei der Sektion ganz vorsichtig vorgegangen werden muß, will man sie nicht wegen der abnormen Kleinheit übersehen. Schon makroskopisch ist an der Schnittfläche Mark und Rindensubstanz zu unterscheiden. Hinsichtlich der Sudanfärbung soll kurz bemerkt werden, daß merkwürdigerweise die Nebennieren ganz deutliche Fettreaktion zeigen, während diese bei den anderen Organen fast durchweg negativ ist. Ganz jüngst berichten *Richard Baehr* und *R. Jaffé*, daß sich der Lipoidgehalt der Nebennieren bei Anencephalie wesentlich anders als der normal entwickelter Kinder verhalte. Während sie bei letzteren der Regel nach erst vom 3. Lebensmonat an Cholesterinester nachweisen konnten, fanden sich beim Anencephalus solche, und zwar in verhältnismäßig großer Menge regelmäßig. Meine Fettfärbungen sind nur mit Sudan III vorgenommen und haben folgende Ergebnisse gezeigt.

*Nr. 1.* Geringe Fettablagerung in Zona glo., mäßige in Zona fasciculata.

*Nr. 2.* Sehr geringe Fettablagerung in der verschmälerten Rindensubstanz, vorwiegend in Zona fasciculata.

*Nr. 3.* Mäßig dichte gleichmäßige Fettablagerung in Rindensubstanz, im subkapsulären Teil aber etwas weniger.

*Nr. 5.* Geringe Fettablagerung in der Zona glo., mäßige diffuse der Zona fasciculata.

*Nr. 7.* Geringe Fettablagerung in Zona glom., stark in Zona fasciculata. Fleckige Verfettung der Marksustanz.

*Nr. 9.* Geringe Fettablagerung der Zona glom., ziemlich starke Fettablagerung in der Rindensubstanz, vorwiegend im Bereich der unscharf getroffenen Zona fasciculata.

Fall 4, 6, 8 und 11 waren durch kadaveröse Veränderungen für die exakte Untersuchung unbrauchbar. In Fall Nr. 4 fand sich starke Fettablagerung vorwiegend an der Grenze zwischen Rinden- und Marksustanz. In Nr. 6 zeigt sich eine starke Fettablagerung in der verschmälerten Rindensubstanz.

Im allgemeinen ist der Lipoidgehalt der Zona glom. am geringsten.

Die Marksustanz zeigt häufig hellrot gefärbte Zellen, deren ganzer Zelleib mit großen Fetttropfen erfüllt ist. Mit Hilfe der Fettfärbung hebt sich oft deutlich eine Grenze zwischen Rinden- und Marksustanz ab. In Nr. 2 ist die Zona fasc. mantelartig deutlich durch Fett begrenzt. Über einen ähnlichen Fall hat *Landau* berichtet. Die Nebenniere zeigt also hinsichtlich der Fettverteilung in ihrer Entwicklungsperiode ein verschiedenes Verhalten, und man kann aus einer besonderen Lagerung des Fettes bei Anencephalie keinen Rückschluß machen. In Nr. 1 und 2 ist etwas weniger Lipoid als sonst vorhanden. Bemerkenswert ist, daß gerade diese Fälle männliche Fötus betreffen. Aber in Nr. 3, männlicher Foetus, ist ausgedehnte Fettreaktion zu erzielen. Es sind wohl keine Geschlechtsunterschiede für den Fettgehalt maßgebend.

Das histologische Bild der Nebenniere bei Anencephalie hat *Landau* ausführlich geschildert. Man gewinnt bei der mikroskopischen Betrachtung den Eindruck, daß das Mark verhältnismäßig größer und besser entwickelt ist als die Rinde, die letztere dementsprechend also kleiner erscheint als normalerweise beim Neugeborenen. Die eigenen Befunde sollen hier kurz geschildert werden:

*Nr. 1.* Verschmälerte Rindensubstanz und mangelhafte Entwicklung der Zona reticularis, Blutung auf der Grenze zwischen Rinde und Mark. Stellenweise Blutung in der Marksubstanz. Hochgradige Hyperämie des Markes.

*Nr. 2.* Sehr schlechte Differenzierung von Mark und Rindensubstanz. Unregelmäßige, teils geringe, teils starke Hyperämie der Marksubstanz.

*Nr. 3.* Mangelhafte Differenzierung der einzelnen Zonen der Rindensubstanz, ohne nennenswerte Veränderung. Mäßige Hyperämie der Marksubstanz.

*Nr. 4.* Hypoplastische Rindensubstanz, hochgradige Hyperämie in Mark- und Rindensubstanz. Grenze zwischen Mark- und Rindensubstanz unscharf. Starke Pigmentierung der Marksubstanzzellen.

*Nr. 7.* Unscharfe Differenzierung und verschmälerte Rindensubstanz. Grenze zwischen Rinde und Mark undeutlich. Hochgradige Hyperämie der Marksubstanz.

*Nr. 8.* Hochgradige Hyperämie der Marksubstanz, und fast völliges Fehlen der Kernfärbung infolge Maceration; nur in dem subkapsulären Teil der offenbar verschmälerten Rindensubstanz geringe Kernfärbung.

*Nr. 9.* Mangelhafte Differenzierung und Verschmälerung der Rindensubstanz. Sehr ausgedehnte Hyperämie der Marksubstanz, kleine Blutungen an der Grenze zwischen Mark und Rindensubstanz,

*Nr. 10.* Verschmälerte, hypoplastische Rindensubstanz, Starke Hyperämie der Marksubstanz und kadaveröse Veränderung der Marksubstanz,

Die obigen Befunde lassen folgende Schlüsse zu:

Die Rinde der Nebenniere bei Anencephalen ist gewöhnlich schmäler als normal, während die Markzone verbreitet und stark hyperämisch ist. Mit *Robert Meyers* Ansicht, daß die Stauung in allen Schichten, am wenigsten in der Zone glomerula nachweisbar sei, stimme ich überein. Sehr häufig liegt zwischen Mark- und Rindensubstanz eine undeutliche Zone, die *M. Landau* als Störung der physiologischen Entwicklung erklärt hat, indem zwar in das Rindenorgan die Sympathogonien noch regelrecht eingewandert sind, aber das Organ selbst hypoplastisch angelegt ist oder in seinem Wachstum frühzeitig stehengeblieben sein muß.

Von den meisten Untersuchern ist bei Anencephalen eine Verschmälerung der Rinde festgestellt worden. Meiner Ansicht nach muß dabei der Umstand berücksichtigt werden, daß infolge enormer Blutüberfüllung der Marksubstanz oder Markblutungen eine Kompression des Rindenparenchyms erfolgen kann, so daß sekundär das Bild einer Verschmälerung vorgetäuscht wird. Die mikroskopisch nachweisbaren hypoplastischen Befunde der Rinde können Bildungsfehler sein, sie können vielleicht auch mit der verfrühten Geburt der Kinder im Zusammenhang stehen, also durch ihre mangelhafte, unvollendete Entwicklung ihre Erklärung finden!

Im Gegensatz zu *R. Meyer* habe ich in einigen Fällen das Auftreten von akzessorischen Rindenknötchen gefunden, dagegen traf ich nie im Bereich der Nebennierenkapsel sympathische Ganglien an, während diese bei normalen Vergleichspräparaten vorkamen. Ob es sich dabei um Zufälligkeiten oder Gesetzmäßigkeiten handelt, habe ich nicht entscheiden können.

#### *Keimdrüse.*

Die Keimdrüsen bei Anencephalen zeigen keine wesentlichen Abweichungen von der Norm. Ich selbst habe in meinem Material eine Anomalie niemals gesehen. Nur einmal in Fall 2 lagen die beiden Hoden noch im Leistenkanal. Doch waren beide fast gleichgroß und symmetrisch angelegt.

Gewicht und Größe der Keimdrüse zeigt die folgende Tabelle:

*Tabelle 10.*

Fall Nr.	Geschlecht	Größe der Keimdrüse in mm			Gewicht in mg
		Breite	Länge	Dicke	
1 r.	m.	—	—	—	150
l.		—	—	—	160
4 r.	w.	0,2	1,0	—	40
l.		0,2	1,0	—	60
5 r.	w.	0,5	1,5	0,3	55
l.		0,5	1,5	0,3	55
7 r.	w.	0,4	1,0	0,2	130
l.		0,5	1,2	0,3	140
8 r.	w.	—	—	—	80
l.		0,4	1,0	0,1	70
9 r.	w.	0,4	1,3	0,1	130
l.		0,4	1,3	0,1	130
10 r.	w.	0,6	1,2	0,2	140
l.		0,7	1,2	0,2	140
11 r.	m.	—	—	—	70
l.		—	—	—	80

Aus der Tabelle geht hervor, daß der Eierstock zwischen 40—140 mg, Hoden 70—160 mg wiegt; auffällig ist die Verhältniszahl von Körpergewicht zu Keimdrüsengewicht (1820 g : 150 mg) in Fall Nr. 1, im Gegensatz zu Fall Nr. 11 (3950 g : 70 mg). Leider konnte in histologischer Hinsicht Fall Nr. 11 wegen kadaveröser Veränderungen nicht ausgewertet werden.

*Lomer* schließt aus Nebeneinanderstellungen von Keimdrüsengewicht und psychischen Befunden auf einen Zusammenhang zwischen Gehirn und Keimdrüsen, indem er sie Tatsache feststellt, daß bei geringen Keimdrüsengewichten sehr häufig Idiotie zu beobachten sei. Zu dieser Angabe kann ich mich auf Grund meiner Untersuchungen nicht äußern.

Die histologischen Bilder in meinen Fällen bieten beim Vergleich mit gleichalterigen normalen Fötten keine wesentlichen Abweichungen. Aus den entwicklungsgeschichtlichen Befunden, daß sich die Nebennierenrinde vor den Geschlechtsorganen anlegt und also auch ihre Lipoidezeugung vorher beginnt, glaubt *Gentili* schließen zu können, daß die Differenzierung zum männlichen Geschlecht bei Lipoidreichtum begünstigt wird und bei Lipoidmangel unterbleibt. Diese Annahme soll bei Anencephalen mit ihrer Hypoplasie und -funktion der Nebennieren das Überwiegen des weiblichen Geschlechtes erklären.

Aus dem kleinen Material von 3 Fällen, über das *Gentili* verfügte, solche Schlüsse zu ziehen, halte ich für gewagt, weil die Nebenniere in ihrer Entwicklungsperiode physiologischerweise verschiedene Fettverteilung aufweist, worüber *Landau* sehr ausführlich berichtet hat. Auf ähnliche enge Beziehungen zwischen Hoden und Nebennieren macht auch *Leupold* aufmerksam.

#### *Epikritische Betrachtung.*

Daß die Wirksamkeit der innersekretorischen Organe im extrauterinen Leben in zahlreichen Beispielen durch die klinische Erfahrung und durch das Experiment erwiesen ist, wird nicht mehr angezweifelt werden können, aber ob bereits während der fötalen Entwicklung in dieser oder jener Hinsicht ihnen eine Bedeutung zugesprochen werden darf, ist jetzt noch eine Streitfrage.

*Biedl* ist der Ansicht, daß im fötalen Leben Hormone vorhanden sind, die wichtige Wachstumskorrelationen vermitteln, wenn auch ihr Nachweis sehr schwer ist. Mittelbar schließt er ihr Vorhandensein aus angeborenen Bildungsdefekten. Hypoplasie und Hypofunktion des Hypophysenvorderlappens macht er für die Mikromelie und Chondrodystrophie verantwortlich. *Gley* behauptet, daß die meisten innersekretorischen Organe schon während der Entwicklung durch morphogenetische Hormonwirkung in funktionelle und stoffliche Abhängigkeit treten. Auf anderem Standpunkt steht *Schiff*, der auf Grund folgender Beobachtung diese Frage angezweifelt hat: Auch bei vollständiger Aplasie der Schilddrüse treten die Ausfallerscheinungen nicht gleich nach der Geburt, sondern erst nach mehreren Wochen klinisch in Erscheinung. Man führt diesen Umstand im Allgemeinen darauf zurück, daß der Foetus von der Mutter auf placentarem Wege mit Schilddrüsenstoffen versorgt wird. Wenn dies aber so ist, dann kann man ungezwungen zu dem Gedanken kommen, daß die Schilddrüse im fötalen Leben kaum eine nennenswerte Rolle spielen dürfte. Daß die chemischen Substanzen in die Milch übergehen, ist heute sichergestellt. So wird behauptet, daß eine an Beri-Beri leidende Mutter einen Säugling durch die Muttermilch mit derselben Krankheit behaftet habe. Also bekommt ein Säugling mit aplastischen Schilddrüsen

auch von seiner Mutter die fehlenden Schilddrüsenhormone extrauterin durch die Muttermilch und intrauterin von der Placenta aus zugeführt.

Leider ist vorläufig noch nicht klar, ob und welche Unterschiede zwischen der Zuführung per os und der hämatogenen Zuführung bestehen; unsere Kenntnisse über die Entwicklung der endokrinen Drüsentätigkeit sind eben noch sehr mangelhaft. Vielleicht vermag gerade für die Klärung dieser Probleme die Anencephalie, die immer mit einer Hypoplasie der Nebennieren verbunden ist, einige Hinweise geben. Die Charakteristica des Anencephalen sind ja völliges oder teilweises Fehlen des Schädeldaches und Gehirns, mangelhafte Entwicklung der Schädelbasis, Exophthalmus, Vortreten der Zunge, Geradlinigkeit der Nase und beträchtliche Fettanhäufung. Einzelne dieser Befunde sind anatomisch zu erklären. Der Exophthalmus beruht auf der Verkürzung der Orbitahöhle bei normaler Entwicklung der Augen und auf dem Vorhandensein eines starken Fettklumpens hinter dem Auge; das Vortreten der Zunge auf abnormer Kleinheit der Mundhöhle. Schwieriger und auch interessanter sind die Befunde, die auf innersekretorischen Fragen beruhen.

Das auffallend starke Fettpolster hirnloser Mißgeburten ist schon früher hervorgehoben worden und als eine Art Ersatz- und Überschulistaistung des vegetativen Abschnittes des Organismus erklärt worden. Wenn die ganze Anlage des Nervensystems, die in der 3. Woche etwa die Hälfte der Körpermasse beträgt, wegfällt, so fließt das Ernährungsmaterial dem Rest zu. *Kohn* ist der Ansicht, daß der Einfluß verschiedener Drüsen mit innerer Sekretion auf das Fettgewebe eine Rolle spielt und hat die endokrinen Drüsen, die zu dem Fettstoffwechsel enge Beziehungen haben, Schilddrüse, Keimdrüse, Hypophyse und Zirbeldrüse untersucht. Der Autor hat gerade die Gegend, die an der anencephalen Mißbildung regelmäßig und weitgehend beteiligt ist, studiert und die übermäßige Fettanhäufung bei der Anencephalie als eine „hypophysäre“ bezeichnet. Zur Besprechung der Frage, ob solche Beziehungen schon im intrauterinen Leben wirksam werden, muß die Entwicklung der endokrinen Organe in Betracht gezogen werden. *Rudel* (1918) hat die Formenentwicklung der menschlichen Hypophyse studiert. In die 4. Woche fällt nach seiner Ansicht der Beginn der Ausbildung der Rathkeschen Tasche, in die 6. Woche die Stielbildung, in die 10. Woche der Schwund des Stiels und Lösung der Verbindung mit dem Rachenepithel. Erste Andeutungen der Infundibularbildung sind in der 5. Woche, des Trichterfortsatzes in der 7. Woche, der Lumenbildung in der 8. Woche und des Wiederverschwindens des Lumens in der 9. und 10. Woche zu beobachten. Das Drüsengewebe der Rathkeschen Tasche wuchert von der 8. und 9. Woche ab sehr lebhaft und umgibt im Laufe der ersten 3 Monate den Trichterfortsatz. Ende des 4. Monats erfolgt die definitive Formgestaltung der menschlichen Hypophyse. In meinen

Kontrollpräparaten, in denen es sich um 15 cm lange weibliche Foeten handelte, lag die Hypophyse schon in der Normallage, Vorder- und Hinterlappen waren gut gebildet (Abb. 10), und zwischen beiden lag die cystische intermediäre Zone. Ferner war das Organ durch einen kleinen Stiel mit dem Gehirn verbunden.

Krabbe (1916) hat die Formentwicklung der menschlichen Epiphyse studiert. Die Epiphysenlage geht bis in den 2. Foetalmonat zurück, sie besteht aus einer Falte im Dach der 2. Hirnblase und einer Zellmasse vor der Falte. Die bis zum 6. Foetalmonat gleichartigen runden Zellen der 2 Pinealanlagen differenzieren sich vom 6. Monat an in 3 verschiedene Typen, die bei Kindern und Erwachsenen das Parenchym bilden.

Also die differenzierten Drüsenzellen entwickeln sich erst etwa in der zweiten Hälfte des Foetallebens. Ob in embryonalen Drüsenzellen ein Sekret von gleicher chemischer Beschaffenheit wie bei Erwachsenen sezerniert wird, ist heute noch unentschieden. Aber die differenzierten Drüsenzellen sind lebensfähig und liefern Produkte, also wahrscheinlich Hormone. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß das Zurückbleiben der Nebennieren bei anencephalen

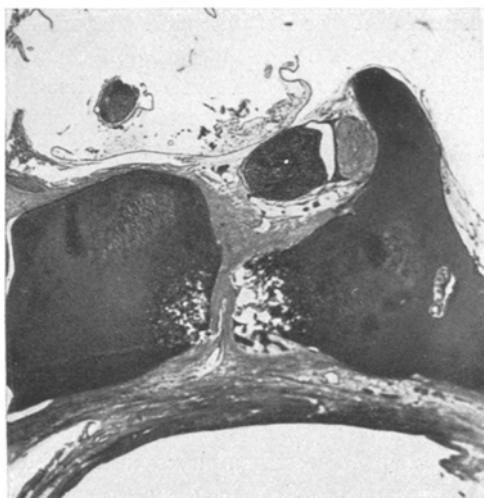


Abb. 10. Sagittalschnitt durch die normale Hypophyse eines 15 cm langen menschlichen Embryos.

Foeten etwa vom 5.—6. Monat an beginnt. Ich habe hier 2 Abbildungen beigefügt (Abb. 11 und 12), auf welchen ein anencephalischer Foetus etwa im 4. Monat geringes, d. h. normales, und ein 8 monatiger Anencephalus reiches Fettpolster zeigt. Bemerkenswert für diese Fälle ist, daß bei dem zirka 4 Monate alten Anencephalen ein fast *normales* Volumenverhältnis zwischen Nebenniere und Niere besteht; das Nebennierengewicht beträgt etwa 350 mg und das der zugehörigen Niere etwa 500 mg. Über ähnliche Befunde berichtet, wie erwähnt, R. Meyer bei 2 jungen Anencephalen. Aus dieser Tatsache müssen wir annehmen, daß gerade von der zweiten Hälfte des Foatallebens an ein Zurückbleiben des Nebennierenwachstums bei Anencephalie erfolgt, also von einer Zeit ab, in die die Periode der Differenzierung der Drüsenzellen an den endokrinen Organen fällt. Leider war eine Organuntersuchung an meinem 4. Monate

alten Anencephalen infolge der starken kadaverösen Veränderungen nicht möglich. Bemerkenswert ist, daß auch im Pankreas vom 5.—6. Embryonalmonat an bis zur Geburt die lebhafte Entwicklung des Inselgewebes als auffälligster Befund gegenüber dem in der Entwicklung zurückbleibenden Drüsenparenchym hervortritt.

*B. Wolff* (1913) vertritt in einem Sammelreferat die Ansicht, daß zwischen Mutter und Kind eine unabhängige innere Sekretion vorhanden ist. *Zander* fand bei einem Anencephalen außer sehr kleinen Nebennieren eine auffallend große Thyreoidea und Thymus. Die Frage, welche Hirnabschnitte mit der Nebenniere in besondere Beziehungen treten, ist nach dem heutigen Stand unserer Kenntnis nicht exakt zu beantworten. Die Verbindungen, die das Nervensystem mit den Drüsen der inneren Sekretion hat, sind in den letzten Jahren mit Erfolg studiert worden, wenn auch noch vieles auf diesem Gebiet hypothetisch ist. So gibt es am Zwischenhirnboden und seiner Umgebung verschiedene lebenswichtige Zentren. Diese Probleme sind von einer Reihe von Forschern bearbeitet, aber bieten noch ein sehr weites Arbeitsfeld (*Greving, Lewy, Leschke, Aschner u. a.*). Offenbar besteht ein wichtiger Zusammenhang zwischen Hypophyse, Zwischenhirn und Epiphyse. Vielleicht könnte man dieses für den Stoffwechsel wichtige, in der Schädelkapsel liegende System einfach „intrakranielles endokrines Drüsensystem“ nennen (ähnlich wie es *A. Kohn* getan hat). Bei Anencephalie ist dieses System immer stark lückenhaft. Ich habe in Nr. 2 eine fast nahezu normale Hypophyse, in der Vorder- und Hinterlappen innig durch eine Kapsel verbunden waren, gefunden, aber das intrakranielle endokrine Drüsensystem als solches war doch hochgradig gestört. In einem anderen Falle von Encephalocele, die durch Gehirnmißbildung eine gewisse Hypophysenformveränderung hervorgerufen hatte, war dieses System unverändert geblieben: die Nebennieren zeigten gleichfalls



Abb. 11. Photographie eines ca. 4 Monate alten Anencephalen mit fast normalem Fettpoister.

normalen Befund. Welcher Art nun das wechselseitige Verhältnis zwischen diesem intracraniellen System und den anderen endokrinen Drüsen ist, dafür habe ich vorläufig keine sicheren Anhaltspunkte. Es ist gewiß verlockend, an die Tatsache anzuknüpfen, daß durch die ganze Wirbeltierreihe Infundibulardrüse und Ventrikelboden sich aufs Innigste verflechten, ein Vorgang, der besonders bei den niedrigen Stufen der Fische so weit geht, daß der Boden des Zwischenhirns vielfach verzweigte, hohle oder geschlossene Sprossen

in das stark entwickelte Parenchym der Drüse hineintreibt. Daß diese Systemverbindung für die Physiologie große Bedeutung besitzt, ist sicher. *Priesel* berichtet über 4 Fälle von Mißverhältnis und abnormer Lagebeziehung des Vorder- und Hinterlappens der Hypophyse. Im 1. Fall (Zwergwuchs) hing der Vorderlappen durch einen dünnen Stiel aus glandulärem Gewebe mit der knotig aufgetriebenen Neurohypophyse zusammen. In einem 2. Fall war der Hinterlappen in diesen Stiel eingeschaltet. In einem 3. Fall waren die Verhältnisse die gleichen wie in dem ersten, und zwar war die glanduläre Hypophyse normal gebildet.

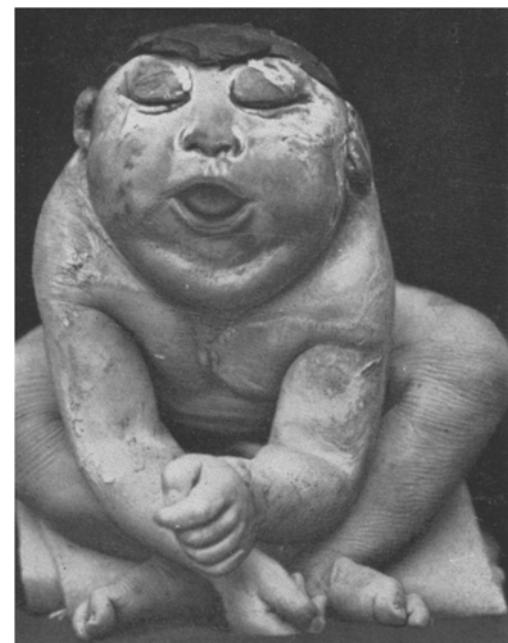


Abb. 12. Photographie eines ca. 8 Monate alten Anencephalen mit übermäßigem Fettpolster.

det und füllte die etwas kleine Sattelgrube fast ganz aus. In einem weiteren Fall ragte die Neurohypophyse bereits aus der Sattelgrube heraus, lag über dem Vorderlappen und trieb den unteren Abschnitt des Stieles auf. Diese fehlerhafte Verbindung steht mit großer Wahrscheinlichkeit mit dem Zwergwuchs in Verbindung.

Über die Ursache der Verkleinerung der Nebenniere haben viele Untersucher verschiedene Vermutungen geäußert. *R. Zander* glaubte, daß die Verkleinerung der Nebennieren allein davon abhängig sei, daß in einer Periode, wo dieses Organ noch nicht ausgewachsen ist, die vorderen Teile der Großhirnhemisphären zugrunde gehen.

Über Atrophie der Nebennieren bei gleichzeitiger diffuser Hirnsklerose ist häufiger berichtet (*Ulrichs, Miloslavich*).

Aplasie des Nebennierenmarkes soll in der Regel bei angeborenem Hydrocephalus vorkommen. Ich selbst habe 2 Fälle von Spina bifida (263/23 w) und (1307/22 w) untersucht, fand dabei aber normale Größe der Nebennieren. Ich möchte also annehmen, daß die Nebennierenkleinheit von einer primären Schädigung des zentralen Gehirnstamms und zwar von einer Störung des intrakraniellen endokrinen Drüsensystems bedingt ist. Meine untersuchten Anencephalen zeigten niemals Zeichen von Syphilis congenita. Bemerkenswert ist vielleicht noch, daß trotz der häufigen ausgedehnten Defekte des Rückenmarkes bei Anencephalie ich in fast allen Fällen an der Fingerspitze, Penis und Klitoris gut entwickelte peripherale Nervenfasern durch die Methode von *Bielchowski* nachweisen konnte.

Die folgende Tabelle soll das gegenseitige Verhalten der endokrinen Organe zueinander, insbesondere ihrer Gewichte, beleuchten:

Tabelle 11.

Fall Nr.	Ge- schlecht	Körper- gewicht in g	Schilddrüse in mg	Thymus in mg	Pankreas in mg	Nebenniere in mg	
						rechts	links
1	m,	1820	920	7000	—	150	170
2	m,	2100	850	6000	—	2000	
3	m,	1900	1500	6500	1300	—	150
4	w,	1500	650	2500	500	—	100
5	w,	1145	2500	5000	1000	150	150
6	w,	99	120	190	30	250	350
7	w,	510	750	3300	1300	250	300
8	w,	2430	1600	8000	2100	1100	1300
9	w,	2250	2300	9700	2100	270	270
10	w,	1120	300	230	1300	500	450
11	m,	3950	900	15 000	1600	200	200

Die Gewichtsverhältnisse von Thymus und Thyreoidea zeigt folgende Übersicht (s. S. 472).

Normalerweise ist bei Embryonen der Thymus größer als die Schilddrüse. Bei Anencephalen ist, wie die obige Tabelle zeigt, der Thymus auch größer als die Schilddrüse, aber der Index schwankt stark zwischen 1,5–16,7. Nur im Fall Nr. 10 liegt ein umgekehrter Befund vor, indem hier die Schilddrüse fast die gleiche Größe wie der Thymus zeigt.

Dieser abweichende Befund ließ keine abnormen Wechselbeziehungen zwischen den anderen endokrinen Organen erkennen.

*Ceni* hat experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Nervensystems auf die Funktion der Schilddrüse an den verschiedenen Tierklassen unternommen. Aus seinen Befunden schließt er, daß bei den Schildkröten die vollständige und beiderseitige Enthirnung weder einen unmittelbaren, noch entfernten Einfluß auf die Schilddrüsenfunktion

Tabelle 12.

Fall Nr.	Gewichtsverhältnis von Thymus und Schilddrüse	Thymus-Schilddrüsen-Index
1	7000	7,5
	920	
2	6000	7,6
	850	
3	6500	4,3
	1500	
4	2500	3,7
	650	
5	5000	2,0
	2500	
6	190	1,5
	120	
7	3300	4,4
	750	
8	8000	5,0
	1600	
9	9700	4,2
	2300	
10	230	0,8
	300	
11	15.000	16,7
	900	

ausübt. Bei den Vögeln fand dieser Untersucher, daß höhere Schilddrüsenzentren über das ganze Corpus striatum verbreitet sind, während diese bei höheren Wirbeltieren auf dem ganzen Hirnmantel liegen.

Die Frage, welche Hirnabschnitte mit der Schilddrüse in engere Beziehungen beim Menschen treten, kann nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse nicht genau beantwortet werden. Auch die histologischen Bilder der Schilddrüse bei Anencephalie sind so mannigfach, daß ich vorläufig ein bestimmtes Urteil darüber nicht abgeben möchte.

*Lisi* untersuchte den Einfluß der Enthirnung auf die Keimdrüse bei Schildkröten und konnte nur ganz unbedeutende Rückbildungerscheinungen der Geschlechtsdrüsen feststellen.

Gleichartige Forschungen bei

höheren Tieren wie Hunden und Vögeln zeigten fast eine irreparable Involution der Hoden bzw. Eierstöcke. Aus solchen Ergebnissen schließt der Autor auf eine funktionelle Unabhängigkeit zwischen Geschlechtsdrüsen und dem Gehirn bei Reptilien, während er eine solche mit dem Fortschreiten des Evolutionsgrades der Tiere annimmt. Merkwürdigweise zeigt die Keimdrüse bei Anencephalen keine wesentlichen histologischen Veränderungen.

Dagegen weist der Hypophysenfunktionsausfall bei dem Krankheitsbild der Dystrophia adiposo-genitalis bei Erwachsenen, wo nach heutiger Auffassung die Erkrankung der Hypophyse als das Primäre und die Keimdrüsenveränderungen als das Sekundäre betrachtet wird, auf den innigen Zusammenhang der Hypophyse zur Keimdrüse hin. Bei Anencephalen, bei denen die Hypophyse schwer geschädigt ist, zeigt die Keimdrüse keine nennenswerten Veränderungen. Ich glaube daher, daß im Embryonalleben die funktionelle Bedeutung der Keimdrüse weniger groß ist als die der anderen endokrinen Systeme und bei Ausfall der Hypophysenfunktion nicht dieselben Krankheitsbilder wie im extrauterinen Leben zeigen muß. Ferner ist im Embryonalleben auch

der Einfluß der mütterlichen Hormone zu berücksichtigen. So nimmt Seitz an, daß ein Einfluß des endokrinen Systems der Mutter auf das der Nachkommenschaft besteht, womit auch die Annahme eines Überganges von endokrinen Reizstoffen von der Mutter auf das Kind, berechtigt erscheint.

Es ist wahrscheinlich, daß die kindlichen Hormone im Embryonalen Leben noch nicht dieselbe chemische Zusammensetzung haben wie beim Erwachsenen, da ihnen bei diesen andere physiologische Aufgaben zufallen. Auch die Einstellung der innersekretorischen Organe zueinander werden beim Föt, resp. Kind etwas anders als im höheren Lebensalter sein, da ein wichtiges endokrines Organ, das beim Kind eine große Rolle spielt, beim Erwachsenen fast zur Bedeutungslosigkeit herabsinkt, die Thymusdrüse.

Aus den Darlegungen möchte ich folgende Schlüsse ziehen:

1. Etwa von der 2. Hälfte des intrauterinen Lebens ab besteht beim Foetus eine gewisse selbständige Wechselbeziehung zwischen den Organen mit innerer Sekretion, wenn auch die normalen Einwirkungen von seiten der Mutter dabei keineswegs ausgeschaltet werden.

2. Die Verkleinerung der Nebennieren bei Anencephalie beruht auf einer Wachstumshemmung des Organs in der 2. Hälfte des Fötallebens.

### Literaturverzeichnis.

Die Literatur soll hier nicht vollständig aufgeführt werden. Die angeführten Titel werden dem Leser aber ermöglichen, weitere Literaturangaben zu finden.

- 1) *Allessandrini, P.*, Die Anencephalie vom anatomo-embryologischen, physiologischen und pathologischen Standpunkt betrachtet. Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. **28**, 411 u. 510. 1910. — 2) *Alexander, C.*, Untersuchungen über die Nebenniere und ihre Beziehungen zum Nervensystem. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **11**. 1892. — 3) *Anton*, zit. nach *Pfaundler u. Schlossmann*. — 4) *Arai, H.*, Der Inhalt des Canalis craniopharyngeus. Anat. Hefte **33**, 1. Abt. — 5) *Arnold*, Gehirn, Rückenmark und Schädel eines Hemicephalus von 3 tägiger Lebensdauer. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **11**, Heft 4. 1892. — 6) *Aschoff*, Über einen Fall von angeborenem Schilddrüsenmangel. Dtsch. med. Wochenschr. 1899. — 7) *Barlow, D. L.*, Apituitarismus und das anencephale Syndrom. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **32**. 1923 (Brit. med. journ. Nr. 3236. 1923). — 8) *Bayer*, aus Lubarsch-Ostertag, Ergebn. d. pathol. Anat. **14**. 1910. — 9) *Beyer*, Über Anencephalie. Inaug.-Diss. Halle 1913. — 10) *Birk*, Thymusdrüse. Monatsschr. f. Kinderheilk. **27**, Heft 4. 1924. — 11) *Biedl*, Die Wechselbeziehungen der Organe mit innerer Sekretion. 17. Internat. Kongr. of med., Sect. 6, S. 109. London 1913. — 12) *Brown-Sequard*, Recherches experimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrénales. Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **43**, 425. 1856. — 13) *Browne, Fr. J.*, The anencephalic Syndrome in its relation to apituitarism. Edinburgh med. journ. Nr. 5, Vol. 1920 (zit. nach *Mauksch*) Zentralbl. f. d. ges. Ophth. u. d. Grenzgeb. **6**. 1922. — 14) *Bürger, M.*, Vier Fälle von Hemicephalie. Inaug.-Diss. Berlin 1881. — 15) *Carafí*, Monstre anencephale portant plusieurs vives de conformations. Progr. méd. **32**, 618. — 16) *Carlo Ceni*, Das Gehirn und die Schilddrüsenfunktion. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Orga-

- nismen. — <sup>17)</sup> Czerny, Hydrocephalus und Hypoplasie der Nebennieren. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Nr. 7. 1899. — <sup>18)</sup> Darvas, Über das Nervensystem eines Anencephalus, verglichen mit dem Nervensystem normaler Neugeborener. Verhandl. d. anat. Ges. Straßburg 1894. Anat. Anz. 1894. — <sup>19)</sup> Eckler, zit. nach Zander. — <sup>20)</sup> Elkes, Bau der Schilddrüse um die Zeit der Geburt. Baumgarten Bd. 4. 1904. — <sup>21)</sup> Erdheim, J., Ein Fall von Hypophysentumor mit ungewöhnlichem Sitz. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **46**. 1906. — <sup>22)</sup> Erdheim, J., Nanosomia pituitaria. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **62**. 1916. — <sup>23)</sup> Ernst, P., Mißbildungen des Nervensystems (zit. nach Pfaundler u. Schlossmann). — <sup>24)</sup> Falk, Über kausale Genese angeborener Mißbildungen. Vortr. Berl. Ges. f. Geb. u. Gyn. **12**, 11. 1920. — <sup>25)</sup> Finkelstein, Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. 2. Aufl. Berlin: Julius Springer 1921. — <sup>26)</sup> Förster, Die Mißbildung des Menschen. Jena 1861. — <sup>27)</sup> Friedleben, Die Thymusdrüse in Gesundheit und Krankheit. 1856. — <sup>28)</sup> Gaifami, Paolo, Über die angebliche Thymushyperplasie der Anencephalen (Clin. ostetr. ginecol. Roma), Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **36**. 1924. — <sup>29)</sup> Gentili, A., Über das Geschlecht der Anencephalen. Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **32**. 1923. — <sup>30)</sup> Gley, E., Relation entre les organes à secretion interne et les troubles de ses sécretions. 18. Internat. Congr. med. — <sup>31)</sup> Haberfeld, W., Zur Pathologie des Canalis craniopharyngeus. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **4**. 1910. — <sup>32)</sup> Haberfeld, W., Die Rachendachhypophyse, andere Hypophysengangreste und deren Bedeutung für die Pathologie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1909. — <sup>33)</sup> Hammer, I. A., Über progressive und regressive Formen von Hassalschen Körperchen. Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 1: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **70**, Heft 4—6. 1924. — <sup>34)</sup> Hermann, W., Zwei Fälle von Anencephalie. 1913. Aus der kgl. Universitätsfrauenklinik München. — <sup>35)</sup> Hertwig, O., Die Entwicklung des Frosches unter dem Einfluß schwächerer und stärkerer Na-Cl-Lösung. Arch. f. mikroskop. Anat. **44**. 1895. — <sup>36)</sup> Hesselberg, Die menschliche Schilddrüse in der fötalen Periode und in den ersten 6 Lebensmonaten. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **5**. 1910. — <sup>37)</sup> Heubner, O., Mißgeburt mit vollständigem Mangel des Großhirns. Charité-Annalen Jg. **33**. 1909. — <sup>38)</sup> Hildebrandt Lehrbuch der Anatomie des Menschen. — <sup>39)</sup> Huebschmann, Beiträge zur pathologischen Anatomie der Nebenniere. Atrophie und Hypertrophie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **69**. 1921. — <sup>40)</sup> Ilberg, Anatomische Befunde bei einem 6-tägigen Kinde, bei dem das Gehirn fehlte. Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol. 1899. — <sup>41)</sup> Ingier u. Schmirl, Über den Adrenalingehalt der Nebennieren. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **104**. 1911. — <sup>42)</sup> Insenschmid, R., Histologische Veränderungen im Zentralnervensystem bei Schilddrüsenmangel. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **21**, Heft 3. 1918. — <sup>43)</sup> Insenschmid, R., Zur Kenntnis der menschlichen Schilddrüse im Kindesalter. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **5**. 1910. — <sup>44)</sup> Jacoby, Über sehr frühzeitige Störungen in der Entwicklung des Zentralnervensystems. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **147**. 1897. — <sup>45)</sup> Joseph, H., Die feinere Histologie der Epiphyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **62**. 1920. — <sup>46)</sup> Karakascheff, Neue Beiträge zum Verhalten der L. I. bei Diabetes mellitus und ihrer Entwicklung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **87**. 1906. — <sup>47)</sup> Kern, Über den Umbau der Nebennieren im extrauterinen Leben. Dtsch. med. Wochenschr. 21. 1911. — <sup>48)</sup> Klots, Arcadus, Anencephalus. Arch. f. Gynäkol. **101**. 1914. — <sup>49)</sup> Kepinow, Über den Synergismus von Hypophysenextrakt und Adrenalin. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **67**. 1912. — <sup>50)</sup> Klose, H., u. Hellwig, Über Bau und Funktion der kindlichen Schilddrüsenhyperplasie. Arch. f. klin. Chirurg. **124**. 1923. — <sup>51)</sup> Krabbe, K. H., Histologische und embryologische Untersuchungen über die Zirbeldrüse des Menschen. Anat. Hefte **54**, Heft 2. 1916. — <sup>52)</sup> Kollmann, Spina bifida und Canalis neuretericus. Anat. Anz. 1893. — <sup>53)</sup> Kohn, A., Anencephalie und Nebenniere. Arch. f. mikroskop.

- Anat. u. Entwicklungsmech. **102**, Heft 1—3. 1924. — <sup>55)</sup> Kramer, Der Adrenalin-gehalt der Säuglingsnebenniere. Monatsschr. f. Kinderheilk. **14**. 1918. — <sup>56)</sup> Landau, Über die Nebenniere bei Anencephalie. Verhandl. d. dtsc. pathol. Ges. 1913 (Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **24**, Nr. 9. 1913). — <sup>57)</sup> Landau, Die Nebennierenrinde. Eine morphologisch-physiologische Studie. Jena: Gustav Fischer 1915. — <sup>58)</sup> Leonowa, Anencephalie mit totaler Amyelie. Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. (Neurol. Zentralbl. 1893). — <sup>59)</sup> Lebedeff, Über die Entstehung der Anencephalie und Spina bifida bei Vögeln und Menschen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **86**. 1881. — <sup>60)</sup> Lasch, W., Weiteres über Fettansatz im Säuglingsalter. Jahrb. f. Kinderheilk. u. physiol. Erziehung **57**, Heft 4. 1924. — <sup>61)</sup> Leonowa, Die Sinnesorgane und die Ganglien bei Anencephalie und Amyelie. Verhandl. d. Ges. dtsc. Naturforsch. u. Ärzte Wien 1894. — <sup>62)</sup> Leupold, E., Beziehungen zwischen Nebennieren und männlichen Keimdrüsen. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Nr. 14. 1921. — <sup>63)</sup> Levy, Fritz, Neue Untersuchungen über Ursachen embryonaler Mißbildungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 1177. — <sup>64)</sup> Lisi, L. de, Über die Funktion der Hoden und des Eierstocks der enthirnierten Schildkröten. Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen **47**. 1921. — <sup>65)</sup> Lomer, R., Eigentümliches Verhalten der Nebennieren bei Hemicephalen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **98**. 1884. — <sup>66)</sup> Loewy, Paul, Die Sekretwege der Zirbeldrüse. Jahresber. über d. ges. Neurol. u. Psychiatrie Jg. 5. 1921. — <sup>67)</sup> Luschka, Der Hirnanhang und die Steißdrüse. 1860. — <sup>68)</sup> Magnus, Über das anatomische Verhalten der Nebenniere, der Thyreoidea, Thymus und Sympathicus bei Hemicephalen. Inaug.-Diss. Königsberg 1889. — <sup>69)</sup> Masuda, Hirnmißbildungen von menschlichen Fötten nebst Bemerkungen über die Genese der Hirnbrüche der Spaltenbildungen an Hirn und Schädel. Monatsschr. f. Psychiatric u. Neurol. **30**. 1911. — <sup>70)</sup> Meyer, R., Nebenniere bei Anencephalie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **210**. 1912. — <sup>71)</sup> Miloslavich, Zur Pathologie der Nebennieren. Wien. med. Wochenschr. 1914. — <sup>72)</sup> Miloslavich, Über Bildungsanomalie der Nebenniere. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **218**. 1914. — <sup>73)</sup> Monakow, Das Nervensystem eines anencephalen 7 monatlichen Foetus. Korresp. f. Schweiz. Ärzte 1892. — <sup>74)</sup> Monakow, Über die Mißbildungen des Zentralnervensystems. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1901, S. 513. — <sup>75)</sup> Modena, G., Totales Fehlen des Gehirns und des Rückenmarks. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **46**, Heft 2. 1913. — <sup>76)</sup> Münzer, A., Über die Einwirkungen der Blutdrüsen auf den Ablauf psychischer Funktionen. Berl. klin. Wochenschr. 1912. — <sup>77)</sup> Nakamura, N., Untersuchungen über das Pankreas bei Fötten, Neugeborenen, Kindern und im Pubertätsalter. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **253**, Heft 1/2. 1924. — <sup>78)</sup> Nussbaum, F. H., Drei Nebennieren bei herz- und kopflosen Mißgeburten. Inaug.-Diss. Bonn 1918. — <sup>79)</sup> Ohmi, D., Über die Entwicklung der Innervation des Genitalapparats als peripheren Aufnahmeapparats der genitalen Reflexe. Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 1: Zeitschr. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. **70**, Heft 4/6. 1924. — <sup>80)</sup> Olivet, Jeannot, Über den angeborenen Mangel beider Eierstöcke. Zugleich ein Beitrag zur Frage der Kastration und der Behaarung. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **29**, Heft 3. 1923. — <sup>81)</sup> Oppermann, E., u. J. Rudolf, Lipoiduntersuchungen im kindlichen Hoden. Zeitschr. f. Konstitutionslehre **10**, Heft 1. 1924. — <sup>82)</sup> Oppenheimer, Handbuch der Biochemie. Erg.-Bd. — <sup>83)</sup> Pfaundler u. Schlossmann, Handbuch der Kinderheilkunde Bd. IV. Leipzig: Verlag F. C. Vogel 1924. — <sup>84)</sup> Pineles, F., Über Thyreoaplasie (kongenitales Myxödem und infantiles Myxödem). Wien. klin. Wochenschr. 1902. — <sup>85)</sup> Polaillon, Présentation d'un foetus anencéphale. Gaz. des hôp. civ. et milit. Nr. 109. — <sup>86)</sup> Rubitschek, Über Beziehungen mütterlicher Erkrankung zu den Organen der Fötten und Neugeborenen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **51**. 1914. — <sup>87)</sup> v. Reck-

*linghausen*, Untersuchungen über Spina bifida. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **105**, Heft 2 u. 3. 1886. — <sup>88)</sup> *Ribbert*, Entstehung der Anencephalie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **103**. 1883. — <sup>89)</sup> *Rindfleisch*, Ein Fall von Anencephalie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **19**. 1860. — <sup>90)</sup> *Rothschild, Paul*, Arhinencephalie completa. Eine neue Form der Arhinencephalie und Cyklopie. Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. **73**, Heft 1. 1924. — <sup>91)</sup> *Rudel*, Formentwicklung der menschlichen Hypophysis cerebri. Anat. Hefte **55**. 1918 (Jahresber. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 5. Jg. 1921). — <sup>92)</sup> *Salge*, Ein Fall von angeborener Akromegalie. Sitzg. d. Ver. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Berlin V, 22. Jan. 1912 (Münch. med. Wochenschr. Nr. 5. 1912). — <sup>93)</sup> *Schilden*, Über Mißbildungen der Schilddrüse. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **203**. 1911. — <sup>94)</sup> *Schiff*, Die Schilddrüse. Monatsschr. f. Kinderheilk. **27**, Heft 4. 1923. — <sup>95)</sup> *Schilf, Fr.*, Die quantitativen Beziehungen der Nebennieren zum übrigen Körper. Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2: Zeitschr. f. Konstitutionslehre **8**, Heft 6. 1922. — <sup>96)</sup> *Schriddé*, Bedeutung der eosinophil gekörnten Blutzellen im menschlichen Thymus. Münch. med. Wochenschr. Nr. 49. 1911. — <sup>97)</sup> *Schwalbe, E.*, Die Morphologie der Mißbildungen. Jena 1909. — <sup>98)</sup> *Seitz*, Die biologischen Beziehungen zwischen Mutter und Kind vom Standpunkt der inneren Sekretion. Klin. Wochenschr. Nr. 51. 1924. — <sup>99)</sup> *Simmonds*, Die Nebenniere bei Syphilis congenita. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **218**. 1914. — <sup>100)</sup> *Seyfarth, C.*, Neue Beiträge zur Kenntnis der Langerhansschen Inseln im menschlichen Pankreas und ihre Beziehungen zum Diabetes mellitus. Jena 1920. — <sup>101)</sup> *Siemerling u. Kreuzfeld*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie 1923. — <sup>102)</sup> *Sokolow*, Über das Gewicht der Thymusdrüse im Säuglingsalter. Jahrb. f. Kinderheilk. u. phys. Erziehung **53**, Heft 3. 1923. — <sup>103)</sup> *Sokolow, P.*, Der Canalis craniopharyngeus. Arch. f. Anat. u. Entwicklungsgesch. 1904; Arch. f. Anat. u. physiol. Anat. Abt. II. 2. u. 3. 1904. — <sup>104)</sup> *Stangel*, Zur Histologie des Pankreas. Wien. klin. Wochenschr. 1901, Nr. 41. — <sup>105)</sup> *Sternberg*, Geschmacksempfindungen eines Anencephalen. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **27**. 1901. — <sup>106)</sup> *Suchannek*, Ein Fall von Persistenz des Hypophysenganges. Anat. Anz. 1887. — <sup>107)</sup> *Svehla*, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der inneren Sekretion der Thymus, Schilddrüse u. Nebenniere von Embryonen und Kindern. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **43**. 1900. — <sup>108)</sup> *Tiedmanns* Anatomie der kopflosen Mißgeburt. Fol. Landshut 1813. — <sup>109)</sup> *Tizzoni*, Über die Wirkung der Exstirpation der Nebennieren auf Kaninchen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **6**. 1889. — <sup>110)</sup> *Thomas*, Über die Nebenniere des Kindes und ihre Veränderungen bei Infektionskrankheiten. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **50**. 1911. — <sup>111)</sup> *Thomas*, Nebenniere. Monatsschr. f. Kinderheilk. **27**, Heft 4. 1924. — <sup>112)</sup> *Umenhof, K.*, Mehrere Mißbildungen an einem Foetus unter besonderer Berücksichtigung ihrer Genese. Inaug.-Diss. München 1915. — <sup>113)</sup> *Veit*, Nebenniere bei Großhirnfehlern. Dtsch. med. Wochenschr. S. 629. 1912. — <sup>114)</sup> *Walter, F. K.*, Beitrag zur Histologie der menschlichen Epiphyse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **17**, Heft 1. 1913. — <sup>115)</sup> *Weber*, Zwei Fälle von Anencephalie. Inaug.-Diss. München 1913. — <sup>116)</sup> *Weigert, C.*, Hemimephalie und Aplasie der Nebennieren. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **100**. 1885. — <sup>117)</sup> *Wichura, M.*, Zwei Fälle von Anencephalie. Jahrb. f. Kinderheilk. **56**. 1906. — <sup>118)</sup> *Wolff, B.*, Über fetale Hormone. Handb. d. Biochemie. Herausgeb. Oppenheimer. Erg.-Bd. Jena: Gustav Fischer 1913. — <sup>119)</sup> *Ylppoe, A.*, Pathologisch-anatomische Studien bei Frühge borenen. Zeitschr. f. Kinderheilk. **20**. 1919. — <sup>120)</sup> *Zander, R.*, Über funktionelle und genetische Beziehungen der Nebennieren zu den anderen Organen, speziell zum Gehirn. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **7**. 1890.