

(Aus dem veterinär-pathologischen Institut Bern. — Direktor: Prof.
Dr. B. Huguenin.)

Über Hypophysengeschwülste der weißen Ratten.

Von

Dr. Olga Fischer.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. September 1925.)

In der Tierpathologie sind Hypophysentumoren im Gegensatz zur umfangreichen Literatur beim Menschen nur selten verzeichnet worden. Die wenigen Fälle sind von *Trautmann* in *Joests Spezieller pathologischer Anatomie der Haustiere III, 1. Teil, 1923*, zusammengestellt. Dazu wäre noch ein Adenom aus undifferenzierten Zellen beim Hunde mit Zeichen von Akromegalie zu rechnen (*Luksch*, zitiert nach *Jedlicka*).

Bei Ratten kamen derartige Befunde noch nicht zur Beobachtung. Ich habe im Laufe von 5 Jahren als Assistentin des Berner Pathologischen Instituts (Direktor Prof. Dr. C. Wegelin) unter 200—300 Rattensektionen 3 Fälle von Hypophysengeschwülsten gesehen. Alle 3 betrafen albinotische Ratten. Die Zahl dürfte jedoch noch höher sein, da anfangs die Schädelhöhle nicht regelmäßig eröffnet wurde.

Im ersten Fall handelte es sich um eine ca. 3 Jahre alte Spiroptera-Ratte, weiblich, 140 g, moribund mit Chloroform getötet am 1. III. 1924. Starke Abmagerung, in der letzten Zeit sehr hinfällig. Die übrige Sektion deckte keine greifbare Todesursache auf. Deshalb wurde auch die Schädelhöhle eröffnet und so ein großer Tumor an Stelle der Hypophyse zutage gefördert (Abb. 1).

Der zweite Tumor fand sich einige Tage später bei einer ebenfalls ca. 3 Jahre alten weiblichen Ratte mit Zwergwuchs, spontan gestorben am 9. III. 1924, 125 g (vor 20 Monaten erfolglose subcutane Impfung mit einem spontanen Mammatumor) (Abb. 2). Wir haben somit auch hier eine der interessanten Duplizitäten von seltenen Fällen vor uns.

Der dritte Tumor fand sich am 19. VI. 1924 bei einer männlichen Kontrollratte von Prof. Dr. C. Wegelin.

Das makroskopische Bild war bei allen 3 Fällen übereinstimmend: an Stelle der normalerweise kleinen, flachen, grau-gelblichen Hypophyse lagen große kugelige, stark gegen die Schädelhöhle vorspring-

gende Neubildungen, stellenweise leicht grobhöckerig (besonders im Fall I), allseitig gut abgekapselt und spiegelnd. Die Farbe war dunkelrot, mit einem geringen Stich ins Bräunliche, auch am Schnitt (Fall 2), so daß zunächst auch die Möglichkeit einer einfachen Blutung erwogen wurde.

Der Hypophysenstiel und der Nerventeil der Hypophyse waren nicht mehr auffindbar. An der Basis der beiden ersten Fälle sah man dünne Streifen grau-gelblichen Gewebes, die schon makroskopisch Reste des normalen Hypophysenvorderlappens vermuten ließen. Mit dem Gehirn bestanden keine festen Verwachsungen. Man konnte die Geschwülste sowohl vom Gehirn als auch aus der Sella turcica leicht herausheben. Nur im ersten Fall blieb ein schmaler Gehirnstreifen median am Tumor hängen. Die Sella war entsprechend erweitert. Die Hirnbasis wies tiefe Dellen auf.

Die kleinere Delle im Fall 2 liegt hauptsächlich im Bereich der hinteren $\frac{2}{3}$ des Tuber cinereum, gleich hinter dem Ansatz des Infundibulums. Die Fossa interpeduncularis ist stark erweitert, die Pedunculi cerebri voneinandergerückt und von der medialen Seite her abgeplattet; der nasalste Teil des Pons ebenfalls nach innen zusammengedrückt. Im ersten Fall ist die Delle viel ausgedehnter (Abb. 1) mit einer tieferen Ausbuchtung links hinten (beim Pons), die einzelnen Hirnteile lassen sich in dem glatten Grunde nicht mehr unterscheiden. Die vor-

Abb. 1. Fall 1. Schädelbasis mit dem Hypophysentumor. Unten Hirnbasis mit Delle. Nat. Größe.

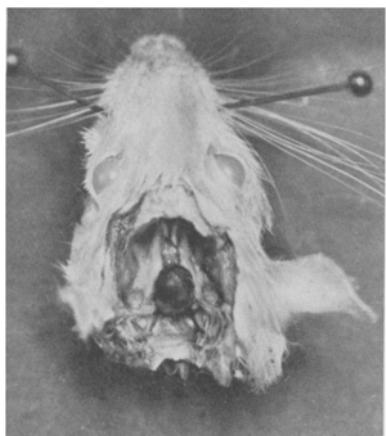


Abb. 2. Fall 2. Schädelbasis mit dem Hypophysentumor. Nat. Größe.

dere Grenze bildet das überdehnte Chiasma; dessen hintere Kante scharf nach rückwärts vorspringt. Vom Pons ist etwa das vordere Drittel in die Delle mit einbezogen, ebenso die medialsten Teile beider Schläfenlappen. Der Durchmesser der Geschwulst war folgender (in mm):

Fall	Front.	Sagitt.	Vertik.
1	8	6	6
2	5	8	5,5

Die dritte Geschwulst war etwas kleiner. Die Messung normaler Hypophysen albinotischer Ratten ergab folgende Zahlen (in mm):

6 ♀	Front.	Sagitt.	Vertik.
Mittel	4,1	2,21	1,83
Minimum	4	2	1,5
Maximum	4,5	2,75	2
8 ♂			
Mittel	4	2,25	2,18
Minimum	3,5	2	2
Maximum	4,5	2,5	3

Die Zahlen weisen nur geringe Schwankungen auf. Die Gewächse übertreffen die einzelnen Durchmesser fast auf das Vierfache. Die größte Ausdehnung erfolgte in sagittaler Richtung, etwas weniger in vertikaler, am geringsten frontal. Lehrreich ist das Verhältnis zwischen den normalen weiblichen und männlichen Rattenhypophysen, indem bei letzteren die vertikalen Durchmesser im allgemeinen größer als bei den Weibchen sind.

Ich habe die beiden ersten Fälle weiter untersucht. Das Material wurde in 4% Formol fixiert, in Celloidin eingebettet und in sagittale Schnittserien von 15—20 μ Dicke zerlegt. Vom 1. Fall wurden über 260, vom 2. über 230 Schnitte montiert. Das Gros mit Hämalaun-Eosin gefärbt.

In beiden Fällen findet sich ein gleichartiges Tumorgewebe, welches nasal¹⁾ aus der Prähypophyse ausgeht. Im 1. Fall ist außerdem noch ein Gewächs im nasalen Teil der Pars intermedia ausgebildet.

Die beiden gleichgebauten Geschwülste sind aus schmalen epithelialen Strängen und größeren epithelialen Feldern zusammengesetzt (Abb. 3 u. 4). Die Stränge sind gewunden und anastomosieren häufig. Auffallend ist die sehr reichliche Vascularisation mit Capillaren, die fast ausschließlich das Gerüst bilden; bindegewebige Fasern sind sehr selten. Das eigentliche Tumorgewebe fällt durch die große Polymorphie der Zellen und Kerne sowie durch die ungleichmäßige Verteilung der letzteren auf. Die Zellgrenzen sind nur zum Teil gut erkennbar; meist liegen große syncytiale Protoplasmamassen vor, so daß die Beurteilung der Zellgröße (bzw. der Zellterritorien) nur annähernd nach der Entfernung der Kerne geschehen kann; sie schwankt bei den meisten zwischen 11—22 μ . Die Zellform ist sehr wechselnd, meist vieleckig oder durch stärkeren gegenseitigen Druck

¹⁾ Die für den Menschen üblichen Bezeichnungen: oben, unten, vorne, hinten, gelten für die aufrecht stehende Ratte mit nach vorne geneigtem Kopf und sind im weiteren auch in diesem Sinne angewandt.

sternförmig, manche Zellen haben abgerundete Ecken, in den weiter zu entsprechenden Hohlräumen sind die Zellen abgeplattet und erinnern an die aufgeblähten Endothelien der Endotheliome (Abb. 3 rechts oben).

Die Kerne sind rundlich, bläschenförmig mit einem feinen Chromatinnetz und 1—2 deutlichen Nucleoli, die meist zentral, manchmal aber dicht an der Kernperipherie gelagert sind. Die Mehrzahl dieser Kerne ist etwas größer als die der Prähypophyse ($5—9 \mu$ gegenüber $4,5$, selten 6μ der Prähypophyse). Durch die bedeutendere gegenseitige Entfernung der Kerne voneinander wird jedoch ein viel größerer Unterschied in der Kerngröße zwischen Gewächs und Prähypophyse vorgetäuscht. Außerdem finden sich häufig Riesenzellen (bis 45μ Durchmesser) mit einem rundlichen oder gelappten Riesenkern oder mit mehreren zusammen-

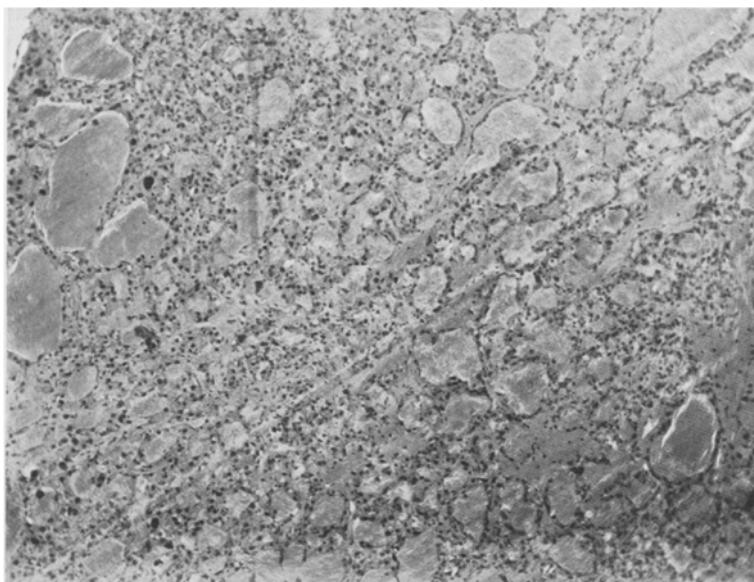


Abb. 3. Fall 2. Schnitt 26. Kavernomähnliche Partie aus dem Tumor 1. Zeiss Apochrom. 16 mm, komp. Okul. 4, Grätzlinlicht mit Zettloff-Filter, Exp. 4 Min., Vergr. 80 mal.

liegenden Kernen. Ich habe im 2. Fall Riesenkerne von $14,7—25 \mu$ Durchmesser gesehen, im 1. Fall nur von $11—18 \mu$. Die Größe ihrer Nucleolen beträgt $2,2 \mu$, vereinzelt $6,8 \mu$. Die Chromatinstruktur der Riesenkerne ist durchweg gut erhalten. Das Chromatin bildet kleine Körnchen, die durch feine, seltener plumpere Chromatinfäden verbunden sind. In einzelnen sehr hellen Riesenkernen sind große exzentrische, über die Hälfte des Kernes einnehmende Vakuolen ausgebildet. Ihre Form ist unregelmäßig. Eine scharfe Begrenzung fehlt. Man hat den Eindruck, wie wenn das Chromatingerüst an einer Stelle eingerissen wäre und die Chromatinfäden durch eine sich ansammelnde Flüssigkeit auseinandergeschoben würden. Ein Inhalt ist in diesen Vakuolen nicht zu sehen. Es handelt sich in diesen Fällen offenbar um *hydropische Aufquellung und Vakuolenbildung* der Kerne. Vereinzelte Kerne weisen 2, sogar 3 Vakuolen auf.

Außer diesen Vakuolen findet man nicht gerade selten noch andere, zum Teil auch in den normal großen Kernen. Sie sind scharf begrenzt, rundlich oder leicht

oval, $4,5 \times 6,8 \mu$ bis $10,2 \times 11 \mu$ und 17μ Durchmesser. In extremen Fällen liegt die Kernmasse in Form eines ganz dünnen Streifens um die große Vakuole herum. Der Nucleolus bleibt erhalten. In den Vakuolen ist eine deutliche, blaß-violette (Häm.-Eos.) *kolloidähnliche Masse* enthalten, die morphologisch vollkommen mit einer ähnlichen, weiter zu besprechenden Masse im Protoplasma der Zellen übereinstimmt.

Im Gewächsgewebe finden sich reichliche *Mitosen*, darunter sehr viele Riesennitosen, manche davon mit einer außerordentlich vermehrten Chromosomenzahl, ferner asymmetrische Mitosen, pluripolare und mit versprengten Chromosomen. Auch amitotische Teilungen kommen vor.

Das Protoplasma der Tumorzellen ist reichlich, hellviolettt bei Hämatoxylin-Eosin-Färbung; vereinzelte Zellen, meist Riesenzellen, sind dunkelviolettfarbt. Granula konnten weder bei dieser Färbung noch mit Weigerts Eisenhämatoxylin, mit der modifizierten v. Gieson-Färbung nach Brauchli, mit der Gram-Weigertschen Methode nachgewiesen werden. Mit Mucicarmin farbt sich das Protoplasma deutlich rötlich. In den Randpartien der Geschwulst ist das Protoplasma oft wabig. Ob diese feinen und größeren Vakuolen von Fett herrühren, konnte am eingebetteten Material leider nicht mehr festgestellt werden. Das Protoplasma zeigt öfters einen ziemlich breiten, ganz hellen perinukleären Hof.

In den meisten Geschwulstzellen sind im Protoplasma *Vakuolen* von $4,5-13,6 \mu$ Durchmesser ausgebildet. Die kleinsten enthalten ein $2,2 \mu$ großes Klümpchen, welches sich färberisch wie das Protoplasma verhält und von diesem nur durch den hellen (*leeren*) *Hof* gescheiden ist. In den größeren Vakuolen liegen entsprechend mehr solche feine Klümpchen oder auch gröbere Schollen, immer von einem hellen Hof vom übrigen Protoplasma getrennt. Die größten Vakuolen nehmen fast die ganze Zelle ein und sind nur von einem schmalen Protoplasmaraum und dem seitlich verdrängten Kern umgeben. Andere Vakuolen, besonders größere, sind vollkommen von einer homogenen *kolloidähnlichen Masse* ausgefüllt, welche die obenerwähnten Masse in den Kernvakuolen gleicht. Hier ist ein heller Hof nicht zu sehen. Kolloidhaltige Kern- und Protoplasmavakuolen und die scholligen Vakuolen können, wie es scheint, gleichzeitig in derselben Zelle vorkommen, doch ist eine sichere Beurteilung, infolge der undeutlichen Zellgrenzen, nicht möglich. Es handelt sich offenbar um Sekretionsvorgänge. Gegen eine Degeneration der Zellen spricht der gut erhaltene Kern und die gelegentlich anzutreffenden Mitosen.

Die zahlreichsten körnigen Protoplasmavakuolen finden sich im 2. Fall, und zwar im kompakten Tumorgewebe, welches vorne und hinten dem zentralen durchbluteten Bezirke aufsitzt. Die Zellkerne weisen hier häufig Kernwandhyperchromatose auf und erscheinen dementsprechend als kleine Ringe. Im weiter unten zu besprechendem Stiel dieses pilzförmigen Gewächses und im vorderen kappenförmigen Teil ist die Vakuolenbildung mit homogenem Inhalt besonders stark vorgeschritten, so daß hier zahlreiche *Siegering-* oder *Physalidenformen* vorkommen (Abb. 4 u. 5).

In einigen Zellen konnte Phagocytose beobachtet werden, besonders schön in einer Riesenzelle (Fall 1) von 22μ Größe; im Protoplasma lag neben dem Kern ($13 \times 9 \mu$) eine runde Zelle von 10μ Durchmesser mit einem Kern von $4,5 \mu$ Durchmesser.

In den Capillarwänden des Tumorgewebes sind neben gewöhnlichen Endothelien sehr viele größere verzweigte Zellen eingeschaltet, die den Kupfferschen Sternzellen gleichen. Ein kleiner Teil dieser *Retikuloendothelien* ist mit körnigem oder scholligem Hämosiderin beladen. Die meisten aber sind glänzend-homogen, ähnlich wie die erwähnten Kolloidmassen in den Kern- und Protoplasmavakuolen der Tumorzellen. Wahrscheinlich sind sie mit dieser Masse imbibiert, obzwar färberisch einige Unterschiede bestehen. Bei Häm.-Eosin-Färbung weisen die

Retikuloendothelien einen dunklen rotvioletten Ton auf, und bei v. Gieson nach Brauchli sind sie leuchtend carminrot gefärbt (wie die Kernkörperchen), während die Kern- und Protoplasmavakuolen hellgelb, manchmal leicht rötlich erscheinen. Die übrigen Färbungen fallen gleich aus.

Im größten zentralen Teil der Geschwülste ist es zu einer ausgedehnten Blutung gekommen. Die gut erhaltenen roten Blutkörperchen füllen strotzend runde und länglich gebogene, miteinander anastomosierende Hohlräume aus; selten finden sich auch maximal erweiterte Blutgefäße. Das Bild erinnert an ein

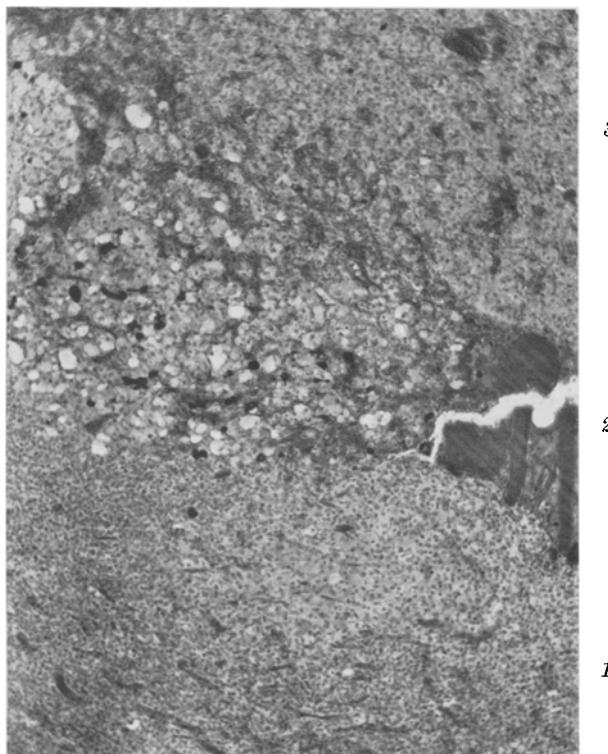


Abb. 4. Fall 2. Schnitt 43. Nasalende links. 1. Prähypophyse mit einer Insel großer, heller Zellen. 2. Hypophysenhöhle mit Krystallen. 3. Tumorgewebe, links mit Physalidenbildung im Stiel. Zeiss Apochr. 16 mm, komp. Ok. 4, Exp. 20 Sek. Vergr. 100 mal.

Kavernom, mit dem Unterschiede jedoch, daß die Septen bedeutend breiter sind. Die dünNSTEN bestehen aus einer doppelten Lage der großen Geschwulstzellen, zwischen welchen gewöhnlich die komprimierte Capillare zu sehen ist. Die Tumorzellen stülpen sich vielfach halbkugelig gegen das Lumen vor, oft sind sie leicht abgeplattet, so daß, wie erwähnt, eine gewisse Ähnlichkeit mit Endotheliomen besteht (Abb. 3). In ganz vereinzelten Hohlräumen liegen außer den roten Blutkörperchen auch blaßrote homogene Massen; einmal sah ich solche Massen auch in einer Capillare. Es kann sich um das bekannte „kolloidähnliche“ Sekret der Hypophyse handeln, aber auch um geronnenes Plasma des ausgetretenen Blutes.

Wie erwähnt, handelt es sich in diesen 2 Geschwülsten um dasselbe Gewebe. Im Vergleich mit Fall 2 zeigt das Gewächs des 1. Falles im ganzen eine weniger ausgesprochene Atypie: die Riesenkerne und mehrkernigen Riesenzellen sind weniger zahlreich, ebenso die Mitosen, obzwar gleich nach dem Tode fixiert wurde. Man sieht nicht die ausgedehnten syncytialen Bildungen und die großen an die Endothelien der Endotheliome erinnernden Zellen; die Zellgrenzen sind meist scharf. Die Vakuolenbildung mit kolloidähnlichem Sekret ist nur ausnahmsweise zu den extremen Stufen vorgeschritten. Im übrigen handelt es

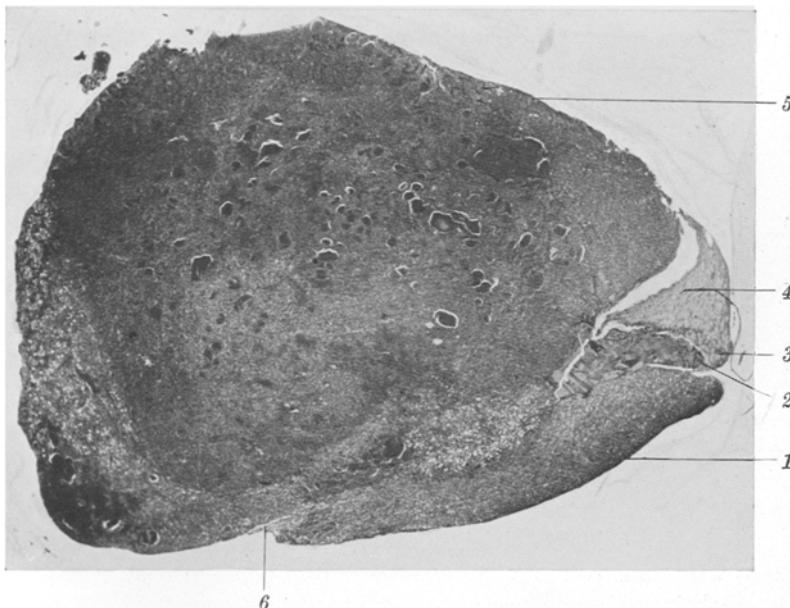


Abb. 5. Übersichtsbild des 2. Falles, Schnitt 48, Nasalende links. 1. Prähypophyse, 2. Hypophysenhöhle mit Krystallen, 3. Pars intermedia, 4. Pars nervosa, 5. Tumorgewebe, 6. Stelle des Austrittes des Hypophysenstieles. Leitz Obj. 2, ohne Ok., Zetttn.-Filt., Exp. 10 Sek. Vergr. 18 mal.

sich aber um die gleichen zelligen Gebilde mit gleicher strangförmiger Anordnung und reichlicher Vascularisation.

Das Geschwulstgewebe hat in beiden Fällen zu hochgradigen Lageveränderungen der verschiedenen Hypophysenabschnitte geführt. Zur Orientierung über die normale Rattenhypophyse sei auf *Stendell*, besonders seine Abb. 31, verwiesen. Eine Vergleichsreihe von einer normalen Hypophyse eines bunten Rattenmännchens gab damit übereinstimmende Bilder.

Die *topographischen Verhältnisse* sind im 2. Fall einfacher (Abb. 5). Das kugelige Gewächs sitzt mit breiter Basis vorn, rechts und oben dem glandulären Teil auf. Von da dehnt es sich pilzförmig

auf die ganze obere Fläche der Hypophyse aus und überragt dieselbe nasalwärts auf ca. $\frac{1}{3}$ seiner gesamten Basislänge. Die Hypophysenreste sind basal- und occipitalwärts verdrängt und stark nach links verschoben, sie liegen zum größten Teil nur in der linken Geschwulsthälfte. Der frontale Durchmesser der *Prähypophyse* erreicht demnach kaum 3 mm, der sagittale beträgt 3,5 mm, der vertikale 0,75 mm. Die Größe ist nur wenig gegenüber der Norm vermindert. Die *Pars nervosa* ist zwischen das Tumorgewebe und die übrige Hypophyse eingezwängt und stark occipitalwärts verschoben: ihre hintere Wand bildet mit der Prähypophyse einen ziemlich spitzen Winkel. Occipitalwärts erreicht sie die Oberfläche des Gewächses und erscheint in manchen Schnitten als ein kurzer Keil mit konkav eingedellter oberer Fläche. In diese letztere dringen zahlreiche Geschwulststrände infiltrativ ein. Der *Hypophysenstiel* tritt an der Basis des Gewächses hervor, an derjenigen Stelle, wo es die Hypophyse nasalwärts überwuchert. Seine frontale Breite ist (berechnet) fast 0,4 mm. Nahe der linken Oberfläche der Neubildung besteht eine schmale Verbindung zwischen dem Hypophysenstiel und dem keilförmigen Teil der Nerohypophyse, welche zwischen Gewächs und Prähypophyse verläuft. Es ist klar, daß die Überdehnung durch das vorgewucherte Tumorgewebe und die Lage zwischen diesem letzteren und der Schädelbasis zu einer starken Kompression des Stiels führen müßten. Demnach liegt die Möglichkeit einer hochgradig erschwereten Sekretabgabe in dieser Richtung hin vor. Für Sekretstauung sprechen auch die zahlreichen großen Kolloidtropfen im keilförmigen Teil der Pars nervosa und die starke Erweiterung der Hypophysenhöhle.

Im 1. Fall geht die gleichgebaute Gsschwulst 1 (Abb. 6) mit breiter Basis wiederum rechts vorn aus der Prähypophyse hervor. Sie liegt als mächtiger Knoten zwischen der basalwärts verdrängten Prähypophyse und der erweiterten *Hypophysenhöhle*, welche nach oben geschoben ist und mehr als $\frac{3}{4}$ der oberen Gewächsfläche in sagittaler Richtung bedeckt. In frontaler Richtung erstreckt sich die Hypophysenhöhle von rechts her bis zum Ende des Tumors, also etwas mehr als über die Hälfte der gesamten Geschwulst. Es ist also deren ganze obere Fläche mit Ausnahme einer kleinen Strecke vorn unten von der Hypophysenhöhle bedeckt. Ihr Querdurchmesser beträgt 0,4 mm. An Hand der nachstehenden Maße des Gewächses kann man sich die außerordentliche Erweiterung der Hypophysenhöhle leicht vorstellen. Die Neubildung hat in den Schnitten einen sagittalen Durchmesser von 4,5 mm, vertikal 3 mm, frontal (berechnet) 2,7 mm. Das Geschwulstgewebe bildet zahlreiche Höcker in die Höhle hinein, so daß die Höhlenkontur auf dieser Seite sehr unregelmäßig erscheint. An mehreren Stellen sind die Höcker bis zur direkten Vereinigung mit der entgegengesetzten

Wand vorgedrungen. Diese Brückenbildung ist wohl dadurch zu erklären, daß bereits vor der Tumorbildung teilweise Verödungen der Höhle vorlagen, wie sie bei älteren Individuen in der Regel beobachtet werden. Die Grenze gegen die Prähypophyse ist, wie auch im 2. Fall, unscharf: Geschwulstgewebe und Hypophysenstränge schieben sich fingerförmig ineinander. Die *Prähypophyse* zeigt auch hier keine nennenswerten Kompressionserscheinungen: der vertikale Durchmesser erreicht hinten 1 mm, der sagittale 3 mm, der frontale (berechnet) minimum 3,8 mm. Die Capillaren sind gut gefüllt. An die Höhle grenzt die Prähypophyse nur rechts hinten an in einer Ausdehnung von kaum

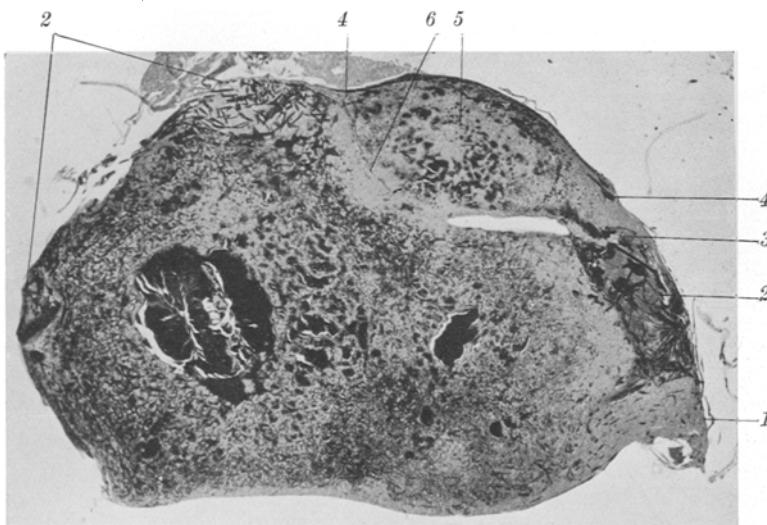


Abb. 6. Übersichtsbild des ersten Falles, Schnitt 171, Nasalende links. 1 – 4 wie in Abb. 5, 5. Tumor II, den Tumor I von oben und hinten her eindellend. 6. Intermediazellen an der Grenze beider Geschwülste. Optik wie in Abb. 5, ohne Filter, Exp. 1 Sek. Vergr. 18 mal.

1 mm sagittal und ca. 2 mm frontal (berechnet), der ganze Rest der unteren Höhlenwand grenzt an das Tumorgewebe. Die *Pars nervosa* und *Pars intermedia* sind maximal gedehnt. Sie bilden die obere Begrenzung der Hypophysenhöhle in deren dorsalen Hälften. Die ventrale Hälfte der Hypophysenhöhle liegt frei an der Oberfläche und beinhaltet die Hirnbasis, mit welcher mehrfache Verwachsungen vorliegen.

Ungefähr an der Grenze zwischen rechtem und mittlerem Drittel der gesamten Geschwulstbildung tritt ein 2. *Tumorknoten* auf, und zwar in den vordersten Abschnitten der überdehnten *Pars nervosa*, welche dadurch spindelig aufgetrieben erscheint (Abb. 6). Dieser kugelige Knoten hat einen sagittalen und vertikalen Durchmesser von fast 4 mm und einen frontalen (berechnet) von 3,7 mm. Er delt den 1.

Tumor von oben, hinten und links her ein. Die Grenze zwischen beiden Geschwülsten bildet die erweiterte Hypophysenhöhle. An der Eindellungsstelle ist sie bis zu 3 mm sagittaler Länge naturgemäß zu einem Spalt eingeengt und zum Teil überhaupt nicht mehr zu sehen. Diese Stelle liegt etwa an der Grenze zwischen dem mittleren und hinteren Drittel der Hypophysenhöhle (in sagittaler Richtung) nahe ihrem linken Ende. Hier berühren sich beide Geschwulstgewebe, ohne ineinander überzugehen. Nur an vereinzelten Stellen ziehen schmale, verzweigte Stränge des Gewächses 1 in das Gewebe des Gewächses 2 hinein. Diese Stränge unterscheiden sich scharf vom Gewebe des 2. Tumors durch die violette dunkle Färbung (Häm.-Eosin), die viel größeren und oft spindelförmigen Zellen. Sie gleichen auf den ersten Blick sehr den bekannten basophilen Elementen, welche normalerweise in der Neurohypophyse älterer Individuen gefunden werden und über deren Ursprung sich die Ansichten noch teilen. Da ein direkter Zusammenhang mit den Strängen der Geschwulst 1 besteht, ist es wohl sicher, daß diese basophilen Stränge nur modifiziertes, infiltrativ in Gewächs 2 einwucherndes Gewebe des ersten vorstellen.

Im 2. Gewächs kann man 3 Abschnitte unterscheiden, welche ununterbrochen ineinander übergehen: Einen zentralen kugeligen Knoten mit schmalen zierlich gewundenen Zellsträngen und etwas größeren Kernen und Zellen; das Stroma besteht nur aus Capillaren. Ferner einen rechten Pol (Abb. 6), welcher die Pars nervosa infiltriert und aus gewundenen Schläuchen mit einschichtigem Zylinderepithel besteht; die Zellen sitzen den Septen palisadenförmig auf, die Kerne sind dem Lumen zugewandt; eine Kommunikation der Schläuche mit der Hypophysenhöhle konnte nicht nachgewiesen werden; die sehr schmalen Septen bestehen aus Capillaren und einer dünnen Schicht Gliagewebe herum; besonders deutlich tritt das an der Peripherie des Gewächses hervor; Kolloid fehlt. Den größten Abschnitt bildet der linke Tumorteil, welcher die normale Hypophyse auf ca. 1,4 mm nach links überragt. Dieser Abschnitt (Abb. 7) besteht aus breiten, netzartig verbundenen Strängen, die nur von Capillaren (ohne Reticuloendothelien) getrennt werden und reichliche rundliche und längliche Lumina enthalten. Die Lumina sind mit Kolloid ausgefüllt. Ihre Begrenzung erfolgt von mehreren Zellschichten, dabei sind die innersten kubischen oder niedrig zylindrischen Zellen regelmäßig um das Lumen angeordnet. Die übrigen Zellen sind bedeutend kleiner als im Gewächs 1, polyedrisch, mit scharfen Zellgrenzen und meist sehr hellem wie leerem Protoplasma- leib. Die Kerne sind rundlich oder leicht unregelmäßig, zentral gelagert, weisen nur geringe Größenschwankungen auf ($4,5-8 \mu$), ganz selten findet sich ein heller Riesenkern (bis 11μ). Das Chromatin ist in allen 3 Abschnitten in Form kleiner Körnchen hauptsächlich an der

Peripherie der Kerne angeordnet. Im Zentrum liegt ein Nucleolus. Mäßig zahlreiche typische Mitosen. Infolge der geringen Zellgröße liegen die Kerne sehr dicht nebeneinander, besonders im linken Abschnitt. Dies und der gleiche gegenseitige Kernabstand unterscheidet das Gewebe des Gewächses 2 wesentlich vom Gewächs 1, abgesehen von der Hohlraumbildung, dem Kolloid und dem verschiedenen Verhalten des Protoplasmas. (Man vergleiche die Abb. 3 und 7, die genau bei derselben Vergrößerung aufgenommen wurden.) Granula waren auch in diesem Tumor keine nachweisbar. Mit Mucicarmin trat keine Färbung des Protoplasmas auf. Die Geschwulst liegt, wie erwähnt, links im

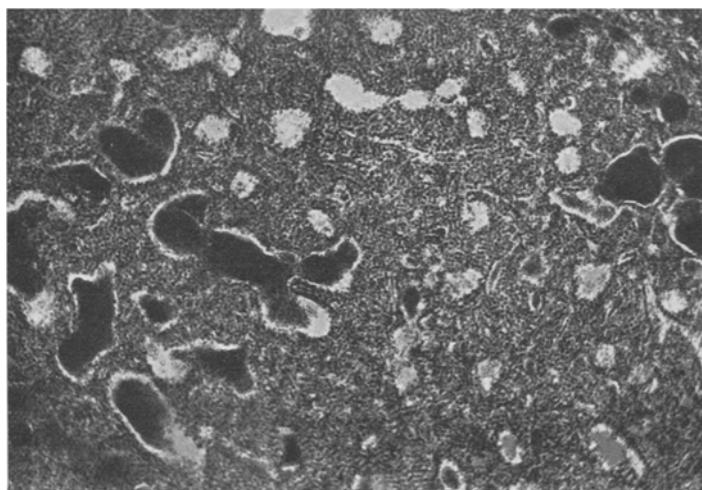


Abb. 7. Fall 1, Schnitt 80. Adenom der Pars intermedia (oder tuberalis). Drüsenumamina mit Kolloid gefüllt und durch Blutung erweitert. Opt. usw. wie in Abb. 3, Exp. 6 Min.

nasalen Teil der Pars nervosa, von wo sie sich weit nach links ausdehnt und offenbar die erwähnte tiefere Ausbuchtung beim Pons an der Hirnbasis bedingte. Im makroskopischen Präparat entspricht ihm das knollige Gewächs links und unterhalb des medianen Gehirnstreifens (Abb. 1). Die Hypophysenhöhle erstreckt sich ca. 1,5 mm (berechnet) unter den rechten Tumorphol., von da grenzt der zentrale Teil in einer Länge von 0,8 mm an den linken Pol der Prähypophyse an, worauf der, außerhalb der Hypophyse liegende, linke Abschnitt mit kolloidhaltigen Follikeln folgt. Auch in diesem Gewächs finden sich reichliche Blutungen, hauptsächlich im zentralen Teil, welche die Hohlräume stark ausgedehnt haben und das Kolloid teilweise oder ganz verdrängten (Abb. 7).

Die *Pars intermedia* ist occipital vom Gewächs 2 gut erhalten. Mehr nasalwärts liegen nur isolierte kleine Gruppen der charakteristischen Intermediazellen an der Grenze beider Geschwülste (Abb. 6).

Im anfangs erwähnten medianen Gehirnstreifen, welcher mit dem Tumor entfernt wurde, ist ein sagittaler spaltförmiger, von Ependym begrenzter Hohlraum vorhanden, welcher dicht an die Kuppe der Neubildung 2 heranreicht und offenbar dem *Recessus infundibuli* des III. Ventrikels entspricht

Wir finden also bei 2 alten weiblichen Ratten Geschwülste der Hypophyse, die weitgehende Übereinstimmung in ihrem topographischen Verhalten zur Prähypophyse und in ihrem feineren Bau zeigen. Beide gehen nasal aus der Prähypophyse vor. Gerade hier liegt der Umschlagstein der Hypophyse, d. h. jene Stelle, wo Pars intermedia und Prähypophyse ineinander übergehen. Auf der ganzen übrigen Strecke sind beide, wenigstens ursprünglich, durch die Hypophysenhöhle getrennt. Wir gehen wohl nicht fehl, diesen *Umschlagstein* als den *Mutterboden beider Geschwülste* anzusehen. *Stendell* faßt den Umschlagstein allerdings nicht als selbständiges Gebilde auf. Nur bei Cyclostomen und Teleostiern schiebt sich zwischen den Haupt- und Zwischenlappen, ebenfalls als vermittelnder Abschnitt, ein ganz besonderes Gepräge tragender Teil ein — der *Übergangstein* (*Stendell*). Nach *Stendell* wird bei anderen Vertebraten ein derartiger Bezirk nicht mehr angelegt. Doch erscheint es mir nicht ausgeschlossen, daß diese Anlage an einem so schwierigen Forschungsobjekt, wie die Entwicklung der Hypophyse es ist, auch übersehen werden konnte und dem Umschlagstein mehr Selbständigkeit zukommt. Es haben ja die neueren Untersuchungen von *Woerdemann* und besonders von *Bruni* (angeführt nach *Biedl*, 1922) dargetan, daß die lange Zeit für geklärt gehaltene Ontogenie der Hypophyse viel verwickelter sich gestaltet, und daß auch die Beteiligung des Entoderms angenommen werden muß. Die lange verpönte *Sesselsche Tasche* ist wieder zu ihren Rechten gekommen. Es ist möglich, daß speziell daraufhin gerichtete Untersuchungen und besonders bei Ratten, deren Hypophysen ja in mancher Hinsicht abweichendes Verhalten zeigen, Aufklärung bringen würden.

Schwer ist die Ableitung der Zellen dieser Geschwülste. Wenn schon in der Beurteilung der Zellen im normalen Entwicklungs- und Funktionszyklus der so viel untersuchten menschlichen Hypophyse noch immer Uneinigkeit besteht, so gilt dies in noch größerem Maße für die übrigen Tierarten, welche zum Teil verschiedene Zellverhältnisse aufweisen und auch auf bestimmte experimentelle Eingriffe ungleich reagieren. Um so schwieriger gestaltet sich die Frage in einer atypischen Geschwulstbildung, wo die Bestandteile beträchtlich vom Ausgangsmaterial abweichen. Nach der mir zugänglichen Literatur finde ich die größte Ähnlichkeit der Geschwulstzellen mit den „Kastrationszellen“ der Rattenhypophyse, wie sie *Biedl* nach Präparaten von *Zacherl* und neuerdings *Seiichi Nukariya* in seiner vorläufigen Mitteilung beschreiben und abbilden. *Biedl* vermutet in diesen Zellen das Sekretionsendstadium

der Eosinophilen. *S. Nukariya* leitet sie von den Basophilen der Rattenhypophyse ab, auf Grund des „Hofes“ im Protoplasma und der Kernstruktur. Der „Hof“ dürfte wohl mit den körnigen Protoplasma-vakuolen meiner Fälle übereinstimmen, die Kerne aber besitzen in meinen Fällen abweichenderweise eine feine Chromatinstruktur und deutliche Nucleoli. Ähnliche große blasige Zellen wurden bei älteren Rattenkastraten auch von *Schleidt* gesehen. *Biedl* findet eine auffallende Ähnlichkeit zwischen den Kastrationszellen der Ratte und den eigenartigen Zellen, die *Cimoroni* bei Hunden und Kaninchen nach Thyreoidektomie in den mittleren Partien des Vorderlappens beschreibt. Mir war diese Arbeit im Original nicht zugänglich. Nach dem Selbstbericht — leider ohne Abbildungen, trifft die Beschreibung auch für die fraglichen Tumorzellen zu. Die Gruppierung nach Art der Leberzellen in radiären Balken ist auch in manchen Partien meiner Geschwülste angedeutet. Die großen granulafreien Zellen sind auch beim Menschen in Fällen von Thyreoaplasie bekannt. Weitere gewisse Übereinstimmung, besonders in der Neigung zur Bildung von monströsen Zellformen besteht mit Adenomen, die bei der menschlichen Akromegalie beobachtet wurden. In den kürzlich durch *Jedlička* veröffentlichten 6 Fällen typischer Akromegalie beim Menschen fanden sich in der Hypophyse auch keine „reifen“ eosinophilen Adenome, sondern atypische epitheliale Geschwülste aus unreifen ungranulierten Eosinophilen („Epithelioma atypique“ nach *Roussy*), die in vielen Punkten mit den meinigen übereinstimmten. Allerdings konnte ich nirgends auch nur eine Andeutung von eosinphiler Granulation finden, welche in *Jedličkas* Fällen wenigstens in einzelnen Zellen nachweisbar war (mit dem Chrom-Hämatoxylin-Lack nach *Kraus*).

Als die physiologischen Ausgangsbestandteile aller dieser Zellformen kommen meines Erachtens die großen, oft mehrkernigen Zellen in Betracht, die in normalen Hypophysen besonders bei höheren Säugern in den peripheren Teilen der Prähypophyse gefunden werden. Das schmutzig-acidophile Protoplasma enthält zahlreiche Vakuolen. Diese Zellen treten erst bei älteren Individuen auf und können zumal beim Menschen sehr häufig werden. In der Hypophyse der Haustiere sind vielkernige Riesenzellen namentlich im höheren Alter keine Seltenheit (*Trautmann*, in *Joests* Spez. path. Anat.). Auch in der Prähypophyse meiner beiden Fälle waren derartige ein- und mehrkernige Zellen vereinzelt anzutreffen. Im zweiten Falle bildeten sie sogar eine größere Insel in den mittleren Teilen der Prähypophyse (Abb. 4), doch konnte ein Zusammenhang mit dem naheliegenden Geschwulstgewebe nicht vollkommen sicher ausgeschlossen werden. *Stendell* faßt diese Zellen mit den nämlichen Gebilden des Zwischenlappens als Degenerationsformen (Alterserscheinung) auf und stellt sie den Riesenzellen von *Creutzfeldt*

gleich. Mir scheint es nicht ausgeschlossen, daß diese Elemente eine eigene Zellart darstellen, die bei abnormen Verhältnissen in vermehrter Zahl eben als die „Kastrationszellen“ der Rattenhypophyse, in den thyreopriven und thyreoaplastischen Hypophysen, in meinen beiden Fällen der Hypophysengeschwülste bei Ratten, vielleicht auch in den atypischen Adenomen bei Akromegalie beobachtet wurden. Speziell daraufhin gerichtete Untersuchungen wären meines Erachtens sehr wünschenswert.

Nach dem histologischen Bild zu urteilen, befindet sich das Geschwulstgewebe in sehr reger Sekretionstätigkeit: als Sekret können 1. die körnigen Massen in den Vakuolen mit hellem Hof angesehen werden, sicher aber die Kolloidtropfen, welche nicht nur in Protoplasmavakuolen, sondern auch in Kernvakuolen anzutreffen sind. Bemerkenswert ist, daß die zahlreichen Reticuloendothelien in den Capillaren oft mit einer ähnlichen Kolloidmasse imbibiert sind. Die Betätigung der Kerne bei der Sekretion in der Hypophyse wurde bisher von *Pirrone* (zitiert nach *Stendell*) — Entwicklung von fuchsinophilen Granula und ihr Austreten ins Protoplasma — festgestellt. Auch *Alézais* und *Peyron* beschreiben Sekretionsvorgänge an Kernen in menschlichen Hypophysen, welche zum Austreten des veränderten Nucleolus und Vakuolenbildung im Protoplasma führen (in unseren Fällen war der Nucleolus erhalten). Auch der in anderen Zellen von ihnen beobachtete helle perinucleäre Hof fand sich mehrfach in meinen Geschwülsten. Gegen die Auffassung dieser Bilder als Degenerationsvorgänge spricht die gute Färbbarkeit des Kernes und die reichlichere Vakuolenbildung in den durch die Blutung verschonten Bezirken. Die Physalidenbildung im Stiel des zweiten Falles ist wohl mit einer erschwerten Sekretabgabe in Zusammenhang zu bringen.

Die zentralen Teile beider Geschwülste haben infolge ausgedehnter Blutung einen kavernomähnlichen Bau. Es fragt sich nun, ob diese Hohlräume im Tumorgewebe bereits vorgebildet waren. Nach der großen Unregelmäßigkeit des Bildes scheint mir dies nicht wahrscheinlich, wenigstens nicht in dem Sinne, daß wohl ausgebildete Lumina, eventuell mit Kolloid, vorhanden wären. Die Scheidewände sind oft eingerissen, die Geschwulstzellen stellenweise ganz in ihrem Verbande aufgelockert, oft sind ganze Zellbänder von der Capillare abgehoben, und das Endothelrohr liegt frei in den Blutmassen (Abb. 3, rechts oben), nirgends sieht man eine regelmäßige Lagerung der Zellen um die Blutmassen herum, wie es sonst in tubulären oder follikulären Bildungen der Fall ist, und wie wir es auch tatsächlich im zweiten Gewächs des ersten Falles finden. Alles das spricht dafür, daß sich das Blut gewaltsam Bahn gebrochen hat. Auffallend ist allerdings dabei die oft einschichtige Auskleidung dieser Hohlräume. Ursprünglich wird ja die Prähypophyse in Form von Schlüpfen mit Ausläufern der Hypophysenhöhle angelegt. Die weiten Lichungen bleiben zeitlebens nur bei den Selachiern erhalten, sind bei den

Ganoiden schon eingeengt, und im weiteren Verlaufe der Phylogenie, welcher sich ontogenetisch wiederholt, geht das Lumen durch Vermehrung und Aneinanderlagerung der Schläuche vollständig verloren. Manche Forscher nehmen dennoch präformierte Lumina in den Zellsträngen an, die bisweilen als enge Spalten sichtbar sind. Um solche spaltförmige Lumina könnte es sich auch in unserem Tumorgewebe handeln. In den peripheren unveränderten Bezirken konnte ich nur ganz vereinzelt Andeutungen solcher Spalten in doppelter reihenförmiger Anordnung der Geschwulstzellen finden. Dann wird es verständlich, daß das Blut leicht auf weite Strecken vordringen konnte, ohne größere Zertrümmerung des Gewebes herbeizuführen. Dadurch erklärt es sich auch, daß im Bereiche der Blutung meist keine größeren Degenerationserscheinungen an den Zellen zu sehen sind. Man kann jedoch insofern eine gewisse Schädigung der Zellen annehmen, als die Bildung der Sekretvakuolen an diesen Stellen bedeutend geringer ist und in vielen Zellen fehlt. Auch die hydropische Vakuolisierung der Kerne spricht in diesem Sinne. Sie würde der Vakuolisierung der Kerne in glatten Muskelfasern entsprechen, wie sie *Huguenin* in Uterusmyomen um Erweichungsherde herum beschrieben hat. Für die intravitale Entstehung der Blutung spricht das Hämosiderin, welches meist in körniger, seltener in scholliger Form in Makrophagen zwischen den roten Blutkörperchen und in den Reticuloendothelen hauptsächlich an der Peripherie des Blutungsherdes abgelagert ist. In den Gewächszellen selbst habe ich es nie gesehen. Als Ursache der Blutung kommt wohl in erster Linie der große Gefäßreichtum der Geschwülste in Betracht. Nach *Dandy* und *Goetsch* (zitiert nach *Stendell*) stehen die Venen des Darmteils, speziell des Hauptlappens mit der Vena cerebri magna (Galeni) in Verbindung. Die des Hirnlappens münden in den Sinus circularis ein. Jedenfalls kann bei so großer Geschwulstbildung, wie sie in unseren Fällen vorliegt, leicht eine Zusammenpressung dieser Venen eintreten und zu einer Stase im Tumorgewebe führen, in welchem dann naturgemäß die dünnwandigen geschädigten Capillaren schon auf geringe Einwirkungen hin einreißen können. Im zweiten Fall ist speziell durch die pilzförmige Ausbreitung des Geschwulstgewebes ein besonders günstiger Umstand zur Kompression des Tumortriebs und damit auch der Gefäße geschaffen. Des weiteren sind hier einige *Rupturen der überdehnten Hypophysenhöhle* vorhanden, und zwar deren oberer Wand in der Nähe der Spitze der keilförmigen Pars nervosa: der Höhleninhalt ergoß sich einerseits in die Pars intermedia und weiter in die Pars nervosa hinein, andererseits in das oben angrenzende Geschwulstgewebe. Solche Zerreißungen von überdehnten Hypophysenhöhlen sind in der Tierpathologie besonders bei Kühen bekannt. Sie entstehen dort aber zumeist an der Drüsenlappenseite, und der Höhleninhalt tritt in den glandulären Teil heraus. Das Entgegengesetzte in unserem Fall

beruht wohl auf veränderten Druckverhältnissen infolge der großen Tumorbildung. Solche Rupturen können von erheblichen Blutungen begleitet sein (*Trautmann* in *Joests Spez. path. Anat.*). Sie könnten auch in unserem Fall, wenn nicht ausschließlich, die Ursache der Blutung sein, so doch zu deren Vergrößerung beigetragen haben. Es ist sehr wahrscheinlich, daß diese Blutung den Tod der Tiere beschleunigte, und daß die im ersten Fall in den letzten Tagen beobachtete starke Hinfälligkeit darauf zurückzuführen ist.

Beide Geschwülste zeigen bösartigen Charakter: dafür spricht die unscharfe Grenze gegen die Prähypophyse zu, das infiltrative Vordringen in die Pars nervosa im zweiten Falle und in das Gewächs der Pars intermedia des ersten Falles und vom Verhalten der Zellen selbst ihre hochgradige Atypie, die zahlreichen Riesenkerne, die zahlreichen und unregelmäßigen Mitosen. Beide Geschwülste sind demnach als ein *Carcinom des Umschlagsteils der Hypophyse, bestehend aus „Kastrationszellen“*, aufzufassen. Die angeführten Gründe sprechen auch gegen eine einfache Hyperplasie; eine solche ist in dieser Ausdehnung und in Form eines umschriebenen Knotens zum größten Teil außerhalb des normalen Organs nicht gut denkbar und wurde auch in den bisher bekannten Hyperplasien (Gravidität, Kastration, Thyreoidektomie usw.) nicht beobachtet. Speziell gegen eine Kastrationshyperplasie der Hypophyse sprechen in beiden Fällen die voll funktionierenden Ovarien.

Einfachere Verhältnisse weist die zweite Geschwulst auf. Die hellen, scharf konturierten Zellen mit einem charakteristischen Kern, ihre Anordnung in breite Stränge, die Bildung von Kolloidcysten und -schläuchen kennzeichnen dieses Gewebe unzweideutig als Abkömmling der Pars intermedia (bzw. der ontogenetisch verwandten Pars tuberalis). Dieses Gewächs ist als ein *Adenom der Pars intermedia* (bzw. *tuberalis*) aufzufassen mit Anklängen an ein *fetales Adenom* (*Kraus*). Sehr ähnliche Bildungen sehen wir z. B. bei *Canis familiaris* schon in normalen Verhältnissen (z. B. *Stendells* Abb. 50). Bei gewissen pathologischen Zuständen kann eine erhebliche Zunahme dieser Cysten stattfinden. Bemerkenswert ist die höhere Differenzierungsstufe, welche das Geschwulstgewebe im Vergleich zu der normalen Pars intermedia der Ratte aufweist. Nach *Stendell* kommt den Rodentia ein sehr primitiver Zwischenlappen zu. Cysten werden bei der Ratte überhaupt noch nicht gebildet. *Stendell* faßt die Cystenbildung zwar als eine Alters- oder Ermüdungserscheinung des Drüsengewebes auf (Zugrundegehen von gewissen Zellgebieten und ihre allmähliche Umwandlung in Kolloid). Dadurch sei die Beschränkung der Cystenbildung auf die Säuger, speziell die höheren verständlich. Denn in der Vertebratenreihe wird der Zwischenlappen zusehends unscheinbarer und steht bei den Säugern nicht mehr auf der ursprünglichen funktionellen Höhe, weshalb eine Ermüdung der Zellen

leichter eintreten kann. In unserem Tumorgewebe ist aber ein solcher Zelluntergang nur an wenigen Stellen zu sehen. Auch ist die meist regelmäßige epitheliale Begrenzung der Cysten und die palisadenförmige Anordnung der Zellen um die Schläuche herum mit einer Entstehung durch Zelluntergang nicht gut vereinbar. Dies vermißt man auch tatsächlich beim Hunde, wo die degenerative Entstehung des Cystenkolloids besonders schön beobachtet werden kann. Die Kolloidbildung ist in unserem Falle demnach eher auf eine Sekretion der Zellen zurückzuführen. Die sehr reichliche Follikelbildung läßt einerseits auf Hypersekretion der Geschwulstzellen, andererseits auf erschwertem Sekretabfluß schließen. In der experimentellen Pathologie finden wir Analogien für beide Möglichkeiten. Für die erste in der auffallenden Vermehrung des Kolloids z. B. nach Exstirpation der Schilddrüse (*Herring*, zitiert nach *Biedl*, 1916); auch *Biedl* bestätigt diesen Befund für die Katzen- und Hundehypophyse; für die letztere gilt besonders die Hypertrophie der Pars intermedia (bis auf das 6fache des normalen Volumens) als charakteristisch. Die entsprechenden farbigen Abb. 2 und 3 (Hypophyse der Katze) gleichen in vielem unserem Gewächsgewebe. Heute darf wohl als feststehend angenommen werden, daß das Sekret der Pars intermedia auf dem Wege des Hypophysenstieles in die Cerebrospinalflüssigkeit des III. Ventrikels gelangt. Dieser zuerst von *Livon* (angeführt nach *Biedl*) vermutete Sekretweg wurde durch *Trendelenburgs* Nachweis der wirksamen Substanz in der Cerebrospinalflüssigkeit endgültig sichergestellt. Auch die phylogenetische Entwicklung der Hypophyse läßt die Pars intermedia und Neurohypophyse als eine funktionelle Einheit betrachten. Die Möglichkeit einer erschweren Sekretabgabe in die Cerebrospinalflüssigkeit hin ist in unseren beiden Fällen gegeben: im zweiten Falle ist es die Überdehnung des Hypophysenstieles durch das vorwuchernde Geschwulstgewebe und seine Kompression zwischen diesem und der Schädelbasis, im ersten Falle ist es die ungeheure Überdehnung der Pars nervosa bis zu einer kaum sichtbaren dünnen Lamelle und die Adenombildung in ihrem vorderen Teil. Die maximale Erweiterung der Hypophysenhöhle (besonders im ersten Fall) spricht auch in diesem Sinne. Von vielen Untersuchern wird die Hypophysenhöhle als gemeinsame Vorratskammer für das Sekret sowohl der Pars intermedia als auch der Prähypophyse angesehen.

Sehr bemerkenswert ist der *Inhalt der Hypophysenhöhle*, welcher in beiden Fällen gleich ist: neben ausgetretenen roten Blutkörperchen, globuliferen, hämosiderinhaltigen und kolloidhaltigen Zellen, einigen Lymphocyten und Leukocyten findet sich eine homogene oder fein körnige Kolloidmasse und in diese eingebettet *große Krystalle* (Abb. 4, 5 und 6). Sie haben die Form von schmalen rhombischen Tafeln und langen Stäben, liegen in allen möglichen Richtungen durcheinander; die langen

Stäbe sind oft quer in die Hypophysenhöhle eingekleilt und bedingen tiefe Einstülpungen ihrer Wand, besonders der unteren, oder weisen Knickungen auf. Sichere Rupturen der Wand durch die Krystalle habe ich nicht gesehen, doch ist diese Möglichkeit natürlich nicht ausgeschlossen. In ungefärbten Präparaten haben die Krystalle eine leuchtende Hämoglobinfarbe (etwas dunkler als die roten Blutkörperchen), manche mit einem Stich ins Grünliche, ebenso bei Hämalaun-Eosin-Färbung, bei *v. Gieson* nach *Brauchli* erscheinen sie schmutzig-grün oder mit einem Stich ins Bräunliche, bei Carminfärbung (f. Eisenreaktion *Perls*) behalten sie die Eigenfarbe, bei Eisenhämatoxylin ist die Eigenfarbe weniger leuchtend, hat einen Stich ins Grau; bei *Gram-Weigert* Abblassen der Eigenfarbe, besonders am Rand, leichte Blaufärbung desselben und ein dunkler blauer Strich am Kontur; bei Mucicarmine Behalten der Eigenfarbe. Die Begrenzung ist meist sehr scharf, nur einige größere Tafeln weisen verschwommene Kontur auf. Bei Eisenhämatoxylin und Mucicarminfärbung ist die Begrenzung oft verwaschen. Es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß diese Krystalle Hämoglobin enthalten, eventuell reine Hämoglobinkrystalle darstellen. Nach ihrer Form entsprechen sie am meisten den von *Kobert* aus arteriellem Pferdeblut hergestellten Arterinkristallen. Der sichere mikrochemische Nachweis ist mir nicht möglich und müßte Fachgelehrten überlassen werden. Die vitale Entstehung der Krystalle ist durch die Anwesenheit von *Fremdkörperriesenzellen* um die Krystalle herum, wenn auch in spärlicher Zahl, jedem Zweifel enthoben. Ich habe bei Blutungen noch nie derartige Gebilde gesehen und auch in der mir zugänglichen Literatur nichts darüber gefunden (*Hueck, Weidenreich*). Es ist gewiß kein Zufall, daß in beiden Fällen der Hypophysengeschwülste der Höhleninhalt diese Krystalle aufweist. Wir können sie wohl sicher mit der Hypophysensekretion in Zusammenhang bringen. Es wäre meines Erachtens sehr interessant nachzuprüfen, ob das Hypophysensekret Blutbestandteile (Eiweiß und besonders Hämoglobin) krystallinisch auszufallen imstande ist. In Frage käme speziell das Sekret der veränderten Hypophysen, welche die „Kastrationszellen“ enthalten (also auch die thyreopriven und thyreoaplastischen Hypophysen, vielleicht auch die akromegalischen Geschwülste vom unreifen Typus der Eosinophilen). Da die Krystalle ausschließlich in der Hypophysenhöhle zu finden sind, ist es wahrscheinlich, daß erst das *gemischte* Sekret der Pars intermedia und der Prähypophyse das krystallinische Fällungsvermögen besitzt. Diesem Umstand müßte bei Versuchen auch Rechnung getragen werden. Diese Krystalle unterscheiden sich auch wesentlich von den sehr selten beim Menschen beobachteten Eiweißkrystallen in den Nieren, welche ich in dem von *Rehsteiner* veröffentlichten Falle gesehen habe. Sie unterscheiden sich auch vollkommen

von den Eisenablagerungen z. B. in Adenomknoten der Thyreoidea u. dgl. (*Schuppisser, Wegelin*). Was das Kolloid anbetrifft, so zeigt es ein abweichendes Verhalten in den beiden, durch die Eindellungsstelle voneinander getrennten Abschnitten der Hypophysenhöhle, was besonders deutlich bei *van Gieson*-Färbung hervortritt: im oberen vorderen Teil ist das Kolloid leuchtend hellgelb gefärbt, im unteren, hinteren Teil leuchtend fuchsinrot. Mucicarmine negativ. Bei Eisenhämatoxylin erscheinen feine blaßbläulich gefärbte Körnchen. Bei der Eisenreaktion (*Perls*) färben sich einige Bezirke diffus bläulich.

Von weiteren Befunden sind *Degenerationen von Leberzellkernen* im ersten Falle bemerkenswert. In sehr zahlreichen Leberzellen ist das sämtliche Kernchromatin zu eigentümlichen kompakten Schollen zusammengeballt; sie sind wetzsteinförmig, $4,4 \times 2,2 \mu$ im Durchmesser und liegen der Kernmembran dicht an; man sieht 4—5 solche Schollen im Kreise um den farblosen Kernrest angeordnet. Im Vergleich zu den unveränderten Kernen sind die degenerierten leicht vergrößert ($14,7 \mu$ gegenüber $8-13,6 \mu$). Im weiteren schwindet auch die Kernmembran, die Chromatinkörper liegen frei im Protoplasma, runden sich ab, und schließlich zerfällt auch das Protoplasma in schollige Massen. Bei zweikernigen Leberzellen sind beide Kerne gleich verändert. Als Regenerationserscheinung für die untergegangenen Leberzellen treten nicht nur amitotische, sondern auch zahlreiche mitotische Kernteilungen auf. Im zweiten Falle wurden Degeneration der Kerne und Mitosen vermißt. Ähnliche Kerndegenerationen (aber ohne Mitosen) haben *Alézais* und *Peyron* nach Hypophysektomien beschrieben. In unserem Falle könnte man die Kerndegenerationen mit dem Adenom der Pars intermedia (bzw. tuberalis) in Zusammenhang bringen, da sie im zweiten Falle fehlen. Die Pars intermedia ist nach den bisherigen Forschungsergebnissen als eine Stoffwechseldrüse anzusehen. Extrakte des Zwischenhinterlappens setzen die Assimilationsgrenze für Zucker herab und können zu einer Glykosurie führen. Es ist möglich, daß auch in unserem Falle 1 die Geschwulst der Pars intermedia vermehrtes Sekret lieferte. Dann könnte die nach Intermediaextrakten auftretende Glykosurie von der erwähnten Schädigung der Leberzellen abhängen. Daß die hypophysäre Glykosurie auf einer Insuffizienz der Leber, die vom Darm her resorbierte Glykose in Glykogen umzuwandeln, beruht, haben auch *Claude* und *Baudouin* angenommen.

In den *Schilddrüsen* fanden sich in beiden Fällen mehrfache sehr schön ausgebildete *tubulöse Adenome*, neben einer, besonders im zweiten Fall beträchtlichen diffusen parenchymatösen Hyperplasie, welche bei den meisten Berner Ratten beobachtet wird. Im zweiten Fall fand sich im linken Lappen noch ein großer Knoten, welcher die Zeichen eines *Adenocarcinoms* aufwies. Das Gewebe hat an mehreren Stellen

die bindegewebige Kapsel durchbrochen und ist auch mehrfach in Gefäße eingewuchert. Der Knoten zeigt ein ähnliches Bild, wie *Gaylord* und *Marsh* beim Thyreoideacarcinom der Salmoniden beschrieben haben: Es sind Teile, die an die wuchernde Struma von *Langhans* erinnern (Taf. 53, Abb. 59 der zitierten Arbeit), und andere, die mehr einen tubulös-papillären Bau aufweisen (Abb. 61 der zitierten Arbeit). Adenome der Thyreoidea kommen bei Ratten sonst nur selten vor. *Wegelein* hat in seinem großen Material (ca. 150 Schilddrüsen) nur 3 mal Adenome gesehen, welche aber kleiner und nicht so scharf umschrieben waren wie in unseren Fällen. Da der fördernde Einfluß des Hypophysenhormons auf das Geschwulstwachstum bekannt ist (*Engel*), bin ich geneigt, auch die Schilddrüsenadenome mit den Hypophysengeschwülsten in Zusammenhang zu bringen. Dann wären die Schilddrüsenadenome eher als echte Geschwülste und nicht als einfache Hyperplasie aufzufassen.

Was die *Ovarien* anbetrifft, so waren im zweiten Fall beide Ovarien voll funktionierend. Im ersten Fall war das eine Ovarium mehr als auf das Doppelte vergrößert und von zahlreichen Corpora albicantia durchsetzt, zwischen welchen einige Corpora lutea, reifende und Primitivfollikel lagen. Das zweite Ovarium enthielt 8 frische Corpora lutea und zahlreiche reifende und Primitivfollikel. Dieser Befund ist wichtig, da er sicher eine etwaige Kastrationshypertrophie der Hypophyse ausschließt. Ob der Befund für so alte Ratten normal ist, kann ich nicht beurteilen. Soviel ich schließen kann, tritt Gravidität bei Ratten spätestens noch am Ende des zweiten Jahres auf.

Im zweiten Fall bestand noch *Zwergwuchs*. Es fehlen aber leider exakte Körpermaße. Vom Skelett steht mir nur noch der Brustkorb zur Verfügung, an welchem keine rachitischen Veränderungen festzustellen sind. Ob es sich um einen hypophysären Zwergwuchs handelt, muß dahingestellt bleiben.

Ich habe im vorhergehenden ein detaillierteres Bild der beiden Fälle gegeben, da man bei einem Organ, wo noch so vieles zu erforschen ist, noch nicht beurteilen kann, welche Einzelheiten wichtig und welche nebensächlich sind. Die Funktionen der verschiedenen Hypophysenabschnitte sind auch heute noch lange nicht vollkommen aufgeklärt. Daß gerade die Pathologie eines Organs erst das richtige Verständnis seiner normalen Funktion gewährt, ist ja zur Genüge bekannt. Bindende Schlüsse können natürlich auf Grund dieser beiden zum Teil nur ungenügend untersuchten Fälle nicht gemacht werden. Hoffentlich werden aber noch weitere Fälle zur Beobachtung kommen, an Hand welcher meine Befunde ergänzt, eventuell korrigiert werden.

Diese Arbeit verdanke ich dem großen Entgegenkommen von Herrn Prof. Dr. *B. Huguenin* und seinen steten geistigen Anregungen. Für seine freundliche Hilfe sage ich ihm meinen herzlichsten Dank.

Zusammenfassung.

Bei 2 alten albinotischen Rattenweibchen fanden sich übereinstimmende Geschwülste, die wahrscheinlich vom Umschlagstein ihren Ausgang nahmen und als *Carcinom*, bestehend aus „*Kastrationszellen*“, aufgefaßt werden können. Die Tumorzellen zeigten starke Sekretions-tätigkeit. Das kolloidähnliche Sekret fand sich in Kern- und Protoplasmavakuolen und in Reticuloendothelien der Capillaren.

Im ersten Fall war noch ein *Adenom* in der Pars nervosa vorhanden, welcher entweder von der *Pars intermedia* oder von der mit derselben ontogenetisch verwandten *Pars tuberalis* ausgegangen ist. Stellenweise zeigt es den Bau eines „fetalen Adenoms“ (*Kraus*). Bemerkenswert ist die höhere Differenzierungsstufe des Tumorgewebes gegenüber der normalen *Pars intermedia*, da es zur reichlichen Lumenbildung und Kolloidspeicherung gekommen ist.

Die Hypophysenhöhle enthielt in beiden Fällen eigentümliche *Krystalle*.

Klinisch bestand Abmagerung, Hinfälligkeit in den letzten Tagen und im zweiten Falle Zwergwuchs.

Von den übrigen Befunden sind bemerkenswert die *Degeneration von Leberzellkernen* im ersten Fall (was möglicherweise die Grundlage der hypophysären Glykosurie bildet), die *voll funktionierenden Ovarien* in beiden Fällen und die multiplen sehr schön ausgebildeten tubulösen *Adenome der Schilddrüse*; im zweiten Fall lag außerdem noch ein *Adenocarcinom der Schilddrüse* vor.

Literaturverzeichnis.

- Alézais et Peyron*, Cpt. rend. de la soc. de biol. **72**, 571. 1912; Compt. rend. de l'Acad. des Sc. **151**a, 94. 1910. — *Biedl*, Innere Sekretion. Urban & Schwarzenberg, Bd. II. 1916 u. Bd. III. 1922; Physiologie und Pathologie der Hypophyse. Bergmann 1922. — *Brauchli*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **31**, 459. 1925. — *Cimoroni*, Arch. ital. de biol. **48**, 387. 1908. — *Claude, H.*, et *A. Baudouin*, Cpt. rend. de la soc. de biol. **73**, 586. 1912. — *Creutzfeldt*, Jahrb. d. Hamburger Staatskrankenanst. **13**, 273. 1909. — *Engel*, Zeitschr. f. Krebsforsch. **19**, 339. 1923. — *Gaylord and Marsh*, Carcinoma of the Thyroid in the Salmonid fishes 1914. (State Inst. for the Study of Malignant Disease.) — *Huek*, in Krehl-Marchands Handb. d. allg. Pathol. **3**, 2. 1921. — *Huguenin*, Beitr. z. Geburtshilfe u. Gy-näkol. **16**. 1907. — *Jedlicka*, Sborník lékařský **25**, Nr. 3—5. 1924. — *Kobert*, Das Wirbeltierblut in mikrokristallographischer Hinsicht. Ferd. Enke 1901. — *Langhans* und *Wegelin*, Der Kropf der weißen Ratte. P. Haupt 1919. — *Nukariya*, Klin. Wochenschr. **4**, 1397. 1925. — *Schleidt*, Zentralbl. f. Physiol. **27**, Nr. 22. 1914. — *Schuppisser*, Virchows Archiv **239**, 320. 1922. — *Rehsteiner*, Zentralbl. f. allg. Pathol. **33**, 449. 1923. — *Stendell*, Die Hypophysis Cerebri. Oppels Lehrb. d. vergl. mikroskop. Anat. d. Wirbeltiere Bd. VIII. 1914. G. Fischer. — *Trautmann*, Joests Spez. pathol. Anat. der Haustiere Bd. III, 1. Hälfte. 1923. R. Schoetz. — *Trendelenburg*, Klin. Wochenschr. **3**, 777. 1924. — *Wegelin*, Verhandlungen d. Schweiz. Naturforsch. Gesellsch. 1922, 2. Teil, S. 262. — *Weidenreich*, Ergeb. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. **13**, 72. 1903.
-