

(Aus dem Laboratorium des Ssemaschkokrankenhauses zu Moskau.
Vorstand: Prosektor *B. N. Mogilnitzky*.)

Zur Frage über den Zusammenhang der Hypophyse mit dem Zwischenhirn.

Von
Privat.-Doz. **B. N. Mogilnitzky**.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 5. Juni 1927.)

Die Entstehung von Stoffwechselstörungen wird gegenwärtig mit innersekretorischen Drüsen und mit dem Nervensystem in Verbindung gebracht. Nach Ansichten der einen werden z. B. Dystrophia adiposogenitalis und Diabetes insipidus als Ergebnis einer Störung der Hypophyse betrachtet, andere wieder suchen die Ursache im Zwischenhirn. Trotz morphologischer Beweise ist bis jetzt keine von diesen Theorien vorherrschend. Ich nehme mit *B. Greving* an, daß die Stoffwechselfunktionen auf das subthalamische Gebiet verteilt und durch das Hypophysenhormon geregelt werden. Veränderungen in einem dieser Bestandteile können Stoffwechselstörungen bewirken. Beweise für diese Ansichten sind in den die Hypophyse mit dem Zwischenhirn verbindenden Bahnen zu suchen. Leider finden sich im Schriftum keine übereinstimmenden histologischen Hinweise auf ein Vorhandensein dieser Verbindung. Während *Kölliker*, *Retzius*, *Benda*, *Rubaschkin*, *Kohn* u. a. sich entschieden gegen ein Vorhandensein von Nervenfasern im hinteren Hypophysenanteil aussprechen, beschreibt *Krause* varicöse Nervenfasern, welche sich der Trichterwand entlang ziehen. *Ramon y Cajal* beschreibt Nervenbahnen, die in den Zellgruppen hinter der Chiasma entstehen und längs dem Infundibulum absteigen.

*B. Greving*¹ hat uns im Jahre 1922 die Topographie und den histologischen Bau der in dem sog. Nucl. supraopticus enthaltenen Zellgruppen geschildert und auch die absteigenden Bahnen, welche er mit dem Namen Tr. supraopticus bezeichnete, beschrieben. Ferner zeigte er² den 30. VII. 1925, daß diese Bahnen durch den Stamm in den hinteren Hypophysenanteil eindringen und ihn mit einem dichten Nervengeflecht ausfüllen. In seinen nächsten Arbeiten bestätigte er³ diese histologischen Befunde. *I. L. Pines*⁴ hatte den 10. XI. 1925 auf Grund anatomischer Untersuchungen die gleichen Ergebnisse. Er beschreibt Fasc. hypophyseus, welcher sich aus dem Nucl. hypophyseus (dem Nucl. supraopticus von Greving entsprechend) zum hinteren Hypophysenanteil hinzieht. *F. H. Lewy*⁵ und

*C. Kary*⁶ haben bewiesen, daß ein isoliertes vorsichtiges Zerstören des hinteren Hypophysenanteils eine rückläufige Entartung der beiden Nucl. supraoptici und zum Teil auch des Tuberum cinereum herbeiführt. Auf Grund dieser Untersuchungen kommen Verfasser zu dem Schluß, daß die sich hier befindlichen Zellen ihre Ausläufer durch den Stamm des Hirnanhangs zu seinem hinteren Anteil entsenden.

Gestützt auf diese Feststellungen teile ich Ergebnisse einer Untersuchung der Regio subthalamica von jungen Hunden mit, an denen Dr. L. D. Podljaschuk zwecks Überprüfung der Versuche von *Geller* und *Fraenkel* an sog. hypophysärer Kastration eine großdosierte Röntgenbestrahlung vornahm (1924—1925).

Bei der Wertung dieser Versuche entsteht natürlich die Frage, wie sich das zentrale Nervensystem zu der Wirkung der Röntgenstrahlen verhält. Die ersten Forscher auf diesem Gebiet *Radet* und *Bertini* stellten einen unmittelbaren Einfluß der Röntgenstrahlen auf das Hirn fest. Jedoch fernere Beobachtungen von *Donyzz*, *Heineke*, *Scholz*, *I. Beier* offenbarten bei Röntgenbestrahlung von Tieren, mit Ausnahme einer geringen entzündlichen Infiltration, keine Veränderungen im zentralen Nervensystem. *H. Bruhner*⁷ stellte seine Versuche an Katzen und Hunden an und kommt zu dem Schluß, daß unter Einfluß der Röntgenstrahlen die beschädigt werden, welche eine gewisse histologische Hinfälligkeit aufweisen, als da: Körnerschicht des Kleinhirns, vielleicht auch die sich im Zustand der Wucherung befindliche Glia — *die Ganglienzellen, die Fasern und die spinalen Ganglien bleiben unversehrt.*

Was die mesenchymalen Bestandteile der Hirnhäute anbelangt, so kommt hier zur Beobachtung: aktive Hyperämie, welche von einem Ödem der Hirnhäute und der Hirnsubstanz gefolgt wird und einen Hydrocephalus herbeiführt, vereinzelte geringe Blutungen; in den Hirngefäßen und in den Blutungsherden viele polynukleäre (Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut und auf das Knochenmark der Schädelknochen).

Im Gegensatz zu den Angaben von *Gassmann*, *Linser*, *Halkin*, *Hesse*, *Exner* u. a., die degenerative Veränderungen der Gefäßwandungen nach Röntgenbestrahlung beobachtet haben wollen, fand ich niemals derartiges.

Somit finden die meisten Forscher keine Veränderungen in den Ganglienzellen vor. Die Versuche berücksichtigend* glaube ich, daß bei der Wertung der isolierten beiderseitigen degenerativ-atrophischen Kernveränderungen, von denen im weiteren die Rede sein wird, die Vermutung über eine isolierte Wirkung der Röntgenstrahlen auf dieselben übersehen werden kann.

* Und auch meine gemeinsam mit Dr. Podljaschuk ausgeführten Beobachtungen, welche bald im Druck erscheinen werden.

Der Röntgenbestrahlung wurden 3 acht Wochen alte Hündinnen desselben Wurfes ausgesetzt, zwei andere junge Hunde dienten zum Vergleich.

Hund Nr. 1.

Junge Hündin erhielt 3 Bestrahlungsfelder zu je HED oder 150% HED; Beobachtungsdauer 58 Tage. Gewicht vor der Röntgenisation 3140,0 g, vor dem Tode 4780,0 g. Gewichtsanwuchs 52,3% (Vergleichshund 127%). Nach 1 Monat vermindert sich beim Versuchstier im Vergleich zum Vergleichshund der Gewichtsanwuchs; nach 6 Wochen: Gewichtsverlust, starke Abmagerung; das Tier hat ein krankhaftes Aussehen, bellt fast gar nicht; Apathie, Trägheit, Herabsetzung des Bewußtseins. Starker Wachstumsrückstand. Fell undicht, flockig; Haare feiner und kürzer.

Leichenöffnung: Schädelknochen, besonders die bestrahlten Stellen, weich. Dura mater mit dem Knochen verwachsen. Hypophysenkapsel verdickt, Hypophyse verkleinert. Unterhautfettzell-

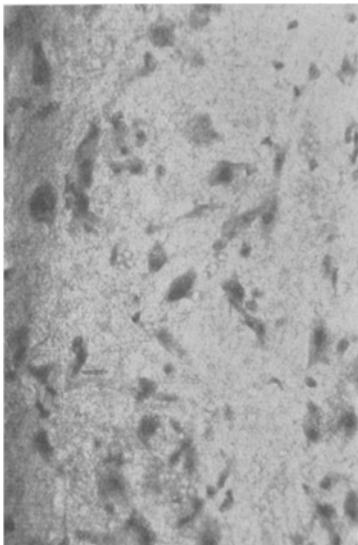


Abb. 1.

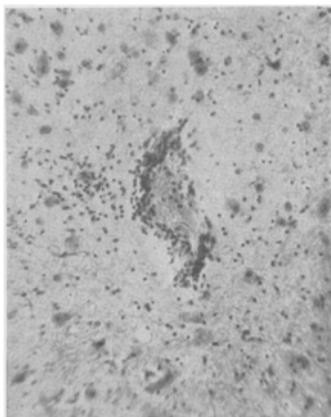


Abb. 2.

gewebe sehr schwach entwickelt. Netz fettreich. Eierstöcke makroskopisch nicht vergrößert. Gebärmutter kleiner im Längen- und Dickenmaß als beim Vergleichstier.

Mikroskopische Untersuchung der Hypophyse: Kapsel verdickt und infiltriert. Bedeutende Vermehrung und Infiltration des Bindegewebes. Degenerativ-atrophische Veränderungen in den Zellen des Vorderlappens: Formenveränderung der Zellen und Kerne, Pyknose der Kerne, Karyorrhexis, bedeutende Vermehrung der eosinophilen Zellen. Im Hinterlappen: Wucherung von Bindegewebe und Durchsetzung mit folgenden Zellen: Fibroblasten, Endothelien, Polyblasten und Hämosiderin enthaltende Zellen*.

Zwischenhirn: In der zentralen grauen Substanz des 3. Ventrikeldaches bedeutende Gliawucherung (Abb. 1). *Unter den Ganglienzellen der grauen Sub-*

* Untersuchungsbefunde anderer innersekretorischen Drüsen in der Arbeit Dr. Podljaschuk.

stanz verunstaltete, zusammengeschrumpfte Zellen mit dezentrierten und pyknotischen Kernen und einer vollständigen Verfärbung der achromatischen Substanz angetroffen. Ihre Zahl ist im Vergleich zu den Präparaten der Vergleichstiere verringert (Abb. 2). Das Ependymepithel der Wandungen des 3. Ventrikels ist saftig, gequollen, gewuchert. Die Gefäße sind von neugebildeten Glia umringt. In allen Teilen des Nucl. supraopticus werden beiderseits „Schattenzellen“, Gliazellen von veränderter Form mit nekrobiotischen Erscheinungen (Kernpyknose, Vakuolisierung und sog. „Neuronophagie“ usw.) vermerkt. Zwischen den Ganglienzellen viel Gliazellen sichtbar. In den Nucl. tuberis, paraventricularis, mamillo-infundibularis, pallido-infundibularis finden degenerativ-atrophische Erscheinungen nur in vereinzelten Ganglienzellen statt.

Bei Untersuchung der Hirnrinde, der subcorticalen Zentren, des Gebietes des Zwischenhirns, des verlängerten Marks, keine besonderen Veränderungen zu verzeichnen.

Hund Nr. 2 Vergleichstier.

Beobachtungsdauer 58 Tage. Gewichtsanwuchs 127 %. Gleichzeitig mit Nr. 1 getötet. Bei der Leicheneröffnung wurden keine pathologischen Veränderungen nachgewiesen. Mikroskopische Untersuchung der Drüsen innerer Sekretion und des Hirns hatte ein gänzlich negatives Ergebnis.

Hund Nr. 3.

Junge Hündin erhielt 3 Bestrahlungsfelder zu je 1 HED oder 150 % HED. Nach 9 Tagen fielen die Haare an bestrahlten Stellen aus. Nach 1 Monat bedeutender Gewichts- und Wachstumsrückstand. Im Laufe von 6 Wochen Gewichtszunahme beim Vergleichstier 66,5 %, beim Versuchstier 35 %. Nach 6 Wochen Abmagerung, Apathie, Trägheit, Kraftlosigkeit, jedoch kommen hier diese Erscheinungen geringer zum Ausdruck als im Versuch Nr. 1. Nach 72 Tagen wurde das Tier getötet. Gewicht vor Röntgenbestrahlung 3073,0 g, vor dem Tode 5380,0 g. Gewichtsanwuchs 75,3 %.

Leichenöffnung: Befund im wesentlichen wie in Fall 1.

Mikroskopische Untersuchung der Hypophyse: Zerfallserscheinungen im Vorderlappen des Hirnanhangs; Zusammenschrumpfen der drüsigen Teile. Zerfall sowohl der eosinophilen als auch der basophilen Zellen. Eine Menge pyknotischer Kerne. Erscheinungen der Karyorrhexis und Karyolysis. Bedeutende Vermehrung des Zwischenbindegewebes. Im Hinterlappen bedeutende Bindegewebswucherung, Rundzellenvermehrung, darunter Polyblasten, epitheloide Zellen, Fibroblasten, Hämosiderin enthaltende Zellen. Bedeutende diffuse Glia-wucherung mit einer Bildung von durch zarte Gliafibrillen netze ausgefüllten Lichtungen. *Eierstöcke:* Degenerativ-atrophische Veränderungen in den Follikelzellen. Die meisten Follikel sind zugrunde gegangen.

Zwischenhirn: Pia mater verdickt, infiltriert, enthält Spuren von Blutungen in Form von Hämosiderin einschließenden Zellelementen und von Hämatoidinkristallen. In einer Serie von Frontalschnitten von der Commissura anterior bis zu den Corpora mamillaria wurde eine histologische Untersuchung der Regio subthalamica vorgenommen, welche ergab: Meistenteils herdförmige Wucherung der gliosen Teile. Im Nucl. supraopticus beiderseits vakuolisierte Ganglienzellen, ferner sind einige von ihnen zusammengeschrumpft, ihre Kerne dezentralisiert und pyknotisch; „Schattenzellen“ sind wahrzunehmen.

Inmitten der Ganglienzellen sind wuchernde Gliazellen verstreut. Ganglienzellen mit pathologischen Veränderungen werden auch im Tuberum cinereum angetroffen. Im Nucl. paraventricularis, Nucl. tuberis vereinzelt atrophische

Zellen. Nn. mamillo-infundibularis, pallido-infundibularis, corpora mamillaria, substantia nigra, corp. Luysi und der vegetative Kern des verlängerten Marks belanglos.

Subcorticale Zentren und Hirnrinde: Beim Untersuchen des Glob. pallidus, Putamen und Thalamus opticus werden beiderseits vereinzelte zusammen geschrumpfte Ganglienzellen mit vollständiger Verfärbung des Protoplasma wahrgenommen. Außerdem ist einige diffuse Vermehrung der Ganglienzellen zu beobachten.

Hund Nr. 4.

Junge Hündin erhielt 2 Bestrahlungsfelder (an den Schläfen) zu je $\frac{3}{4}$ HED oder 75% HED auf die Hypophyse. Beobachtungsdauer 76 Tage. Gewicht vor Röntgenbestrahlung 2500 g, vor der Autopsie 5170 g. Gewichtsanwuchs 102%. Versuchstier gleichzeitig mit dem Vergleichshund Nr. 5 am 77. Tage getötet. Die Leicheneröffnung ergab starkes Ödem und Hyperämie des Gehirns. Das Versuchstier hat ebenso wie der Vergleichshund das Aussehen eines gemästeten gesunden Tieres. In der Entwicklung vor dem Vergleichstier ein wenig zurückgeblieben. Schädelknochen hart. Hypophysenkapsel etwas verdickt.

Mikroskopische Untersuchung: Hirnanhang leider nicht untersucht, Eierstöcke fast belanglos.

Nervensystem: Die Kerne des Nucl. supraopticus sind dem Vergleichspräparat gegenüber beiderseits in gleicher Weise etwas atrophisch. In den Ganglienzellen dieser Gruppen werden atrophische Veränderungen (in geringerer Anzahl als in vorhergehenden Fällen) vermerkt: Zusammenschrumpfen und Pyknose der Kerne, vollständiges Verfärben des Protoplasma, vereinzelte „Schattenzellen“. Außerdem werden akute pathologische Erscheinungen in Form von Quellung der Zellen und Kerne und von Vakuolisierung und von sog. „Neuronophagie“ beobachtet. Im Nucl. paraventricularis der einen Seite bedeutende perivasculäre Gliaproliferation und mehrere Ganglienzellen auf diesem Gebiet mit Zerfallserscheinungen. *Die übrigen Zellen dieses Kerns und die Zellen des Nucl. paraventricularis der anderen Seite unverändert.*

In den übrigen Kernen des Zwischenhirns keine besonderen Veränderungen. Im Gl. pallidus, Putamen, Thalamus opticus treten vereinzelte Ganglienzellen mit pathologischen Veränderungen und Erscheinungen der Neuronophagie usw. auf; ferner diffuse und perivasculäre Gliose und geringe Blutungen.

Hund Nr. 5. Vergleichstier.

Gewichtsanwuchs 140%. Ging am selben Tage wie der erste zugrunde. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Hirns keine atrophen Veränderungen im Nucl. supraopticus.

Auf diese Weise wurden bei allen dem Versuch ausgesetzten Hunden neben einer Atrophie des Drüsenanteils der Hypophyse, einer bedeutenden Wucherung der Gliazellen und einer Atrophie des Hinteranteils auch beiderseitige degenerativ-atrophische Veränderungen im Nucl. supraopticus und in den im Tuberum cinereum verstreuten Zellen nachgewiesen. Diese Veränderungen widersprechen auf den ersten Blick den Ansichten der früher genannten Verfasser, welche behaupteten, die Ganglienzellen des Nervensystems würden von den Röntgenstrahlen nicht beschädigt. Jedoch beim Mikroskopieren der anderen Hirnanteile gelang es mir nicht mehr oder weniger bedeutende pathologische

Erscheinungen in den Zellen nachzuweisen, folglich muß man zugeben, daß die Veränderung des Nucl. supraopticus ein isolierter Systemprozeß ist. Bei Berücksichtigung der bedeutenden, durch Gliawucherung bedingten Verunstaltung des hinteren Hypophysenanteils entsteht der Gedanke an eine Entartung des Tr. supraoptico-hypophyseus, wie sie auch *C. Kary* beim Zerstören des hinteren Hypophysenanteils erhalten hat.

Wenn wir uns an die Theorien halten, nach denen das Sekret des Vorderanteils den Hinterlappen durchläuft, hier sich unter Mitwirkung des letzteren verändert, bevor es durch die Lymphbahnen das Zwischenhirn erreicht, so kann diese Atrophie durch Untätigkeit oder Dysfunktion der Prähypophyse erklärt werden.

Ich meine, es könnte eine einfachere, rein morphologische Erklärung gefunden werden. Es werden ja neben atrofischen Veränderungen auch Veränderungen der Hirnhäute und der bindegewebigen Hypophysenkapsel beobachtet, welche sich in Blutungen, Zellwucherungen, Verdickung der Hypophysenkapsel und Wucherung des interstitiellen Bindegewebes äußern. Indem dieser Prozeß die Hypophyse und speziell ihren Nervenanteil zusammendrückt, ist er zweifellos Ursache einer Atrophie des Hinteranteils und einer retrograden Degeneration des Tr. supraoptico-hypophyseus der beiden Nucl. supraoptici und der Zellen des Tuberum cinereum. Gegenwärtig habe ich gemeinsam mit *Podljaschuk* Versuche mit Röntgenbestrahlung der Hypophyse an 10 erwachsenen, 3 jungen Hunden und 3 Kaninchen beendet, die Ergebnisse derselben sollen in einem besonderen Artikel genau geschildert werden. Neben einer Atrophie der Hypophyse und der Nucl. supraoptici haben wir eine vollständige Degeneration des Tr. supraoptico-hypophyseus von *Greving* festgestellt.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Greving, R.*, Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 3: Ergebni. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. **24**, 348. 1922. — ² *Greving, R.*, Beiträge zur Anatomie der Hypophyse und ihrer Funktion I. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **89**. 1926. — ³ *Greving, R.*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **104**, H. 3. — ⁴ *Pines, I. L.*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **104**, H. 3. — ⁵ *Lewy, F.*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie **37**, H. 5/6. — ⁶ *Kary, C.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **252**. 1924. — ⁷ *Bruhner, H.*, Arch. f. klin. Chir. **114**, H. 2. 1920.