

(Aus der Prosektur der Wiener Landes-Heil- und Pflegeanstalt.)

Über ortsfremde Zellen und Geschwülste im Hinterlappen und im Stiel der Hypophyse.

Von
Prosektor Dr. Ernst Löffler.

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 12. Juli 1929.)

I. Einleitung.

Gelegentlich der von mir an dem Material der Wiener Irrenanstalt vorgenommenen Obduktionen hatte ich oft Gelegenheit, im Stiel und im Hinterlappen der Hypophyse bis erbsengroße, scharf begrenzte, weiße Knötchen zu beobachten, die ich nach ihrem makroskopischen und mikroskopischen Aussehen als die von *Sternberg* und *Priesel* beschriebenen Choristome der Neurohypophyse erkannte. Beim Studium einer größeren Anzahl von Hypophysen fand ich, entsprechend den Angaben *Priesels*, gar nicht selten kleinere Zellgruppen von gleichem Aussehen; aber erst als ich daranging, alle Hypophysen histologisch zu untersuchen, konnte ich mich von der großen Häufigkeit des Vorkommens der entsprechenden Zellen überzeugen. Ein derartiger Befund konnte auch früheren Untersuchern nicht entgangen sein und wir werden in der Tat diesen Zellen im älteren Schrifttum unter anderer Bezeichnung begegnen. Wenn ich nun meine Befunde veröffentliche, so geschieht es weniger, weil ich den bereits gegebenen Beschreibungen Neues hinzufügen könnte: so sehr ich hierin mit den früheren Untersuchern übereinstimme, so wenig kann ich ihrer Erklärung folgen. Die Beschäftigung mit dem sicherlich rein morphologischen Interesse überragenden Stoff hat mich vielmehr zu einer anderen Deutung gebracht.

II. Schrifttum.

Sternberg beobachtete bei einem Falle von Magencarcinom mit starken Ödemen in der Mitte der Neurohypophyse ein gegen die Umgebung ziemlich gut abgegrenztes Knötchen, das aus auffallend großen, vieleckigen Zellen bestand, zwischen denen sich reichlich Capillaren fanden. Im Bereiche des Knotens fehlte Pigment vollständig, wohl aber fand sich solches in der nächsten Umgebung. *Sternberg* erklärte den Knoten als eine blastomatöse Wucherung mangelhaft ausgereifter, von Nervengewebe abstammender Zellen, entweder Riesengliazellen oder Ganglienzellen und reiht das Gewächs als Choristom ein. *Priesel*, der über ein Material von 20 Fällen

verfügt, neigt ebenfalls zu der Auffassung, daß die Gewächszellen mangelhaft ausgereifte, neurogene Elemente darstellen und zwar hält er sie für eine Art Zellen glöser Natur, die sich in einem frühen Embryonalstadium vom übrigen Gewebe losgelöst, eine gewisse Selbständigkeit bewahrt und ohne Neigung zur Faserbildung einen mehr epithelialen Charakter beibehalten haben. Diese Auffassung der Zellen als primäres Neuroepithel, die die Bezeichnung *Sternbergs* als Choristom gerechtfertigt erscheinen läßt, da irgendwelche Gewebsverlagerungen vom Epithel des primitiven Trichters bei der Gewächsentstehung eine Rolle spielen sollen, ist auch von *Kiyono* übernommen worden, der 7 Fälle von Neuroepithelanhäufungen beschreibt. Auch *Kraus*³ vertritt die Auffassung einer glösen bzw. neuroepithelialen Entstehung dieser Bildungen, mit der die Tatsache gut in Einklang stehe, daß man entsprechende Zellen einzeln oder in kleinen Gruppen fast regelmäßig im Hinterlappen finden kann, Zellen, von denen man schon auf Grund ihrer epithelialen Beschaffenheit annehmen darf, daß sie ependymalen Bildungen nahe stehen. Eine wesentlich andere Deutung der Zellen geben *Simonds* und *Brandes*, die 8 Fälle derartiger Zellanhäufungen beschreiben. Nach ihnen ist die Natur der Veränderung nicht klar, eine Neubildung ist unwahrscheinlich, sie sind vielmehr mit einem gewissen Vorbehalt geneigt, den Prozeß als örtliche, rückläufige Veränderung in Gliazellen zu halten. Ich kann den Bericht über das Schrifttum nicht abschließen, ohne zweier älterer Arbeiten zu gedenken, in denen sich derartige Knötchen bereits erwähnt finden. *Boyce* und *Beadles* beschreiben ein erbsengroßes Knötchen des Stieles knapp oberhalb der Hypophyse, der sich nach der guten Beschreibung und der Abbildung aus den in Rede stehenden Zellen zusammensetzt (große vieleckige Zellen, größer als die des Vorderlappens, manche ohne Kernfärbung, reichlich Capillaren). Bezüglich der Natur der Geschwulst sind sie geneigt, den Zellen einen drüsigen Ursprung zuzuerkennen. Zwar schien kein Übergang der Vorderlappendrüsen in das Gewächs zu bestehen, doch viele Zellen und Kerne färbten sich schwach, was dem Charakter der Zellgruppen entspricht, welche man manchmal am Infundibulum vorfindet. (Damals war das regelmäßige Vorkommen eines Vorderlappenfortsatzes noch nicht bekannt.) Weiter erwähnt *Erdheim*⁴ auf S. 27 des Sonderabdruckes ein kugeliges, hanfkorngroßes Knötchen als adenomatöse Wucherung im Fortsatz, das nach der Beschreibung des histologischen Aufbaues und der Identifizierung mit dem Falle von *Boyce* und *Beadles* ein gleichartiges Gebilde darstellt. Die Möglichkeit des Vorkommens von Adenomen sei gegeben, da sich dort normalerweise Drüsengewebe finde. Wie ich gleich vorwegnehmen will, wird es sich erweisen, daß die Deutung der Gebilde in diesen 2 Arbeiten den tatsächlichen Verhältnissen durchaus gerecht wird.

III. Eigenes Material.

Obgleich *Simonds* und *Brandes* die Möglichkeit erwägen, daß anatomische Veränderungen der beschriebenen Art in der Hypophyse gewisse klinische Erscheinungen zur Folge haben könnten und eine genaue Verfolgung der Krankengeschichten für wünschenswert erachten, will ich mich bei der Aufzählung der beobachteten Fälle ganz kurz fassen, da die Bekanntgabe des klinischen Verlaufes des Falles und des ganzen Obduktionsbefundes den Umfang der Arbeit über Gebühr verlängern würde und ich ebensowenig wie *Priesel*, *Simonds* und *Brandes* irgendeinen tatsächlichen Zusammenhang zwischen anatomischem Befund und klinischen Erscheinungen finden konnte. Zunächst bringe ich Fälle, bei denen sich kleine weiße Knötchen fanden, die schon mit

freiem Auge bei der Obduktion erkannt worden waren, die sich scharf von der meist bräunlichen Umgebung abhoben und sich bei einem etwaigen Versuch mit wenig Mühe auslösen ließen. Histologisch allerdings sind sie nur zum Teil scharf begrenzt, sie weisen niemals eine eigene Kapsel auf, die Umgebung zeigt manchmal Verdrängungserscheinungen, meist jedoch sieht man ein mehr oder minder reichliches Einwachsen von Zellen in die Umgebung (sogenanntes Einwandern von Zellen). Meine Knötchen entsprechen dem Fall *Sternbergs*, der Gruppe 2 und teilweise 1 von *Priesel*. Die kleinen Zellanhäufungen, die sich in mehr diffuser Weise im Hinterlappen finden und erst bei der mikroskopischen Untersuchung entdeckt wurden, Befunde, die denen von *Simonds* und *Brandes*, *Kiyono* und teilweise *Priesel* entsprechen, werden besonders besprochen werden; denn gerade diese kleinen Zellanhäufungen sollen bei der Deutung unserer Gebilde als wichtiger Stützpunkt dienen. Von den Fällen aus dem Jahre 1927 und 1928 waren zumeist nur die mit freiem Auge erkannten Knötchen histologisch untersucht worden, von den Fällen des Jahres 1929 auch die übrige Hypophyse. Wie ersichtlich, finden sich in den meisten Fällen neben den kleinen Knötchen auch sonst noch Anhäufungen derselben Zellen im Hinterlappen, die ich im Folgenden große, epitheliale Zellen nennen werde. Die Abgrenzung der Geschwülstchen von den Epithelanhäufungen ist natürlich willkürlich, da sich zahlreiche „Übergangsfälle“ finden.

Fall 1. 517/1927, 69jähriger ♂, senile Demenz, Atherosklerose. Schrotkorngroßes Knötchen am Infundibulum, ziemlich gut abgegrenzt, in der Umgebung reichlich Pigmentkörper (*Vogel*).

Fall 2. 521/1927, 48jährige ♀, progressive Paralyse. Etwas überschrotkorngroßes Knötchen in der Mitte des Stieles, mehr gegen die Hinterfläche zu gelegen. Sagittalschnitt durch Stiel und Hypophyse. Ziemlich gute Begrenzung des Knötchens, mäßig reichlich Pigment in der Umgebung. Reichlich Rathkesche Cysten (R. Z.), mehr gegen den Hinterlappen zu gelegen, die meisten mit undifferenzierten Zellen ausgekleidet, welche in einigen Cysten — trotz Anwesenheit von reichlich Kolloid — hochzylindrisch und auch rund sind. Keine Einwanderung von Basophilen, doch reichlich Pigment, besonders in den an den Vorderlappen angrenzenden Teilen des Hinterlappens.

Fall 3. 533/1927, 71jähriger ♂, Atherosklerose, Pneumonie. Sagittalschnitt durch Stiel und Hypophyse. Knapp oberhalb des Durchtrittes wird der „durchbohrende“ Stiel durch ein kleinerbsengroßes Knötchen aufgetrieben. Unscharfe Begrenzung des Knötchens, reichlich „auswandernde“ große Zellen. Zwischen Vorderlappen und Hinterlappen große R. Z., größtenteils mehr gegen den Hinterlappen zu gelegen, überwiegend von undifferenzierten Zellen ausgekleidet. Sehr reichlich Pigment.

Fall 4. 204/1928, 75jährige ♀, senile Demenz, Atherosklerose, Thrombose der Vena cava inferior mit Ödemen der unteren Gliedmaßen (der einzige Fall mit Ödemen). Schrotkorngroßes Knötchen am Infundibulum, ziemlich reichlich Pigmentkörper in der Umgebung, einer Seite unmittelbar angelegen ein kleines Häufchen von Pigmentkörpern (s. Abb. 3).

Fall 5. 417/1928, 70jähriger ♂, senile Demenz, Atherosklerose. 4:6 mm großes, stark vorspringendes Knötchen am Tuber, reichlich Pigmentkörper in der Umgebung.

Fall 6. 513/1928, 67jährige ♀, klinische Diagnose: Erschöpfungspsychose. Anatomische Diagnose: Simmondssche Kachexie. In der Mitte des Hinterlappens ein pfefferkorngroßes, scharf begrenztes Knötchen, ringsum sehr reichlich Pigment, in der weiteren Umgebung wieder spärlicher. In einer Stufenserie noch 2 weitere, kleine Zellanhäufungen nachweisbar. Der Fall wird weiter unten noch ausführlicher besprochen.

Fall 7. 532/1928, 59jährige ♀, progressive Paralyse, Mesoarthritis luica. In der Mitte des Stieles ein weißes, mohnkorngroßes Knötchen, das sich leicht auflösen läßt. Im Stiel sehr reichlich Pigment.

Fall 8. 560/1928, 78jährige ♀, Atherosklerose, Endokarditis, Vorhofsthromben. Schrotkorngroßes Knötchen in der Mitte des Stieles. Mäßig reichlich Pigment in der Umgebung.

Fall 9. 611/1928, 50jähriger ♂, progressive Paralyse, Mesoarthritis luica. Erbsengroßes Knötchen, den „durchbohenden“ Stiel knapp über seiner Durchtrittsstelle auftreibend. Horizontalschnitt durch die Hypophyse, Sagittalschnitt durch Stiel und obere Hypophysenhälfte. Scharfe Begrenzung des Knötchens. Sehr große, kolloid gefüllte R. Z., größtenteils von basophilen Zellen ausgekleidet, spärlicher von undifferenzierten. Sehr reichliche Einwanderung von Basophilen, hauptsächlich in der Mitte, deutlich vom Epithel der Cysten ausgehend. Seitlich von der Mitte nahe den Cysten kleine Anhäufungen von großen, epithelialen Zellen. Reichlich Pigment im Hinterlappen. Abb. 1 stammt von diesem Falle.

Fall 10. 33/1929, 77jährige ♀, senile Paranoia, Pleuritis tbc. Im Stiel an der Durchtrennungsstelle ein scharf begrenztes, mohnkorngroßes Knötchen. In einer Stufenreihe in der Nähe noch eine kleine Zellanhäufung. Im Vorderlappenfortsatz neben normalen, indifferenten Zellen auch sehr große (s. Abb. 10). Horizontalschnitt durch die Hypophyse: Reichlich flache R. Z., mehr gegen den Hinterlappen zu gelegen, überwiegend von sehr niedrigen, indifferenten Zellen ausgekleidet. Reichlich Pigment in Form von Nestern. Keine Einwanderung von Vorderlappenzellen.

Fall 11. 34/1929, 56jährige ♀, hypochondrische Depression, Pneumonie. Überschrotkorngroßes Knötchen am Infundibulum, gut begrenzt, in der Umgebung reichlich Pigment. Horizontalschnitt durch die Hypophyse: Große R. Z. in der Mitte, zum größten Teil im Vorderlappen gelegen, daselbst von basophilen Zellen begrenzt, mit dem kleineren Teile des Umfanges an den Hinterlappen stoßend, woselbst sich mehr indifferente Zellen finden. Reichlich Pigment.

Fall 12. 138/1929, 66jähriger ♂, senile Demenz, Pneumonie. Sagittalschnitt durch Stiel und Hypophyse. Schrotkorngroßes Knötchen an der Durchtrennungsstelle, scharf begrenzt. Im Fortsatze zwischen den kleinen Vorderlappenzellen ziemlich viele große Zellen eingestreut. Reichlich R. Z., überwiegend von basophilen Zellen ausgekleidet, doch auch reichlich undifferenzierte große Zellen nachweisbar. Einwanderung von basophilen Zellen, vom Epithel der R. Z. ausgehend. Reichlich Pigment.

Fall 13. 199/1929, 61jähriger ♂, Atherosklerose. Etwas überschrotkorngroßes Knötchen im Stiel an der Durchtrennungsstelle. Unmittelbar in der Umgebung äußerst reichlich Pigment in Form von Pigmentkörpern und von Gliazellen aufgenommen (s. Abb. 2). In der weiteren Umgebung nur spärlich. Horizontalschnitt durch die Hypophyse: kleine R. Z. von sehr niedrigen, undifferenzierten Zellen ausgekleidet, zumeist im Hinterlappen gelegen. Seitlich und in der Mitte 2 kleine Zellanhäufungen. Sehr reichlich Pigment.

Fall 14. 270/1929, 59jähriger ♂, progressive Paralyse. Mohnkorngroßes Knötchen in der Mitte des Stieles. Sagittalschnitt durch Stiel und Hypophyse: Reichlich Pigment um das scharf begrenzte Knötchen. R. Z. mit Einwanderung von basophilen Zellen, reichlich Pigment im Hinterlappen.

Fall 15. 295/1929, 71jährige ♀, Atherosklerose, Pneumonie. Kleinerbsen-großes Knötchen, die Mitte des Stieles auftreibend. Reichlich Pigment in der Umgebung. Horizontalschnitt durch die Hypophyse: Ziemlich reichlich mehr flache R. Z., die zumeist von undifferenziertem Epithel ausgekleidet sind, das in einzelnen Cysten ganz flach, in anderen, trotz Vorhandenseins von Kolloid, hochzylindrisch ist. Deutliche, sehr reichliche Einwanderung von großen, epithelialen Zellen vom Epithel der R. Z. ausgehend. Außerdem noch 2 andere größere Zellanhäufungen, mehr seitlich im Hinterlappen. Sehr reichlich große Zellen in Zerfall, massenhaft Pigment, keine Einwanderung von Basophilen.

Der makroskopische und mikroskopische Befund stimmt mit den gegebenen Beschreibungen der bisherigen Untersucher so gut überein, daß an der Gleichheit der von mir gefundenen Gebilde mit den bereits beschriebenen nicht gezweifelt werden kann, weshalb ich mich bei der Zusammenfassung, um Wiederholungen zu vermeiden, ganz kurz fasse. Alle Knötchen waren makroskopisch weiß. Da ich vorerst die schon bei der Leichenöffnung erkannten Knötchen aufgezählt habe, ist es selbstverständlich, daß diese zumeist ihren Sitz im Stiel und demnach nahe der Mittellinie haben mußten. (Nur Fall 6, der ein größeres Knötchen in der Mitte des Hinterlappens aufwies, war bei der Sektion erkannt worden, da ich sofort einen Sagittalschnitt durch die schüsselförmig eingedellte Hypophyse gelegt hatte, um das Fehlen des Vorderlappens zu zeigen.) Die kleinen Zellanhäufungen aber, die erst bei der mikroskopischen Untersuchung in der Neurohypophyse gefunden werden, bevorzugen in ihrer Lagerung nicht mehr die Mittellinie, wie es auch *Simonds* und *Brandes* angeben. Die Geschlechter sind ungefähr gleich beteiligt, 8 Frauen, 7 Männer. Das höhere Lebensalter ist bevorzugt, der jüngste Fall betrifft eine 48jährige Frau. Zum Teil wenigstens könnte dies ebenso wie bei *Priesel* mit der Eigenart meines Materials zusammenhängen, das überwiegend Personen des höheren Lebensalters aufweist. Doch sei betont, daß ich bei etwas über 20 Hypophysen von Fällen zwischen 0 und 14 Jahren ebensowenig wie *Kiyono* derartige Zellanhäufungen bei der histologischen Untersuchung antreffen konnte. — Bezüglich des histologischen Befundes möchte ich 4 Punkte hervorheben, die mir besonders charakteristisch erscheinen. 1. Sowohl die Geschwülstchen, als auch die Zellanhäufungen setzen sich aus Zellen zusammen, die am treffendsten als epithelähnlich zu bezeichnen sind. 2. Die Zellen stehen in engster Beziehung zu den Gefäßen, denen sie unmittelbar anliegen. 3. In einer großen Zahl der Fälle, insbesondere in den Zellanhäufungen, weisen die Zellen Zeichen des Unterganges auf, der sich meist in den Randanteilen in Form von Zerfall des Protoplasmas und Unfärbbarkeit der Kerne zeigt. 4. In der Umgebung der Zellanhäufungen und Geschwülstchen findet sich oft sehr reichlich Pigment. — Die Gestalt der epithelähnlichen Zellen ist vieleckig, kubisch bis hochzylindrisch oder auch rund. Sie sind teils mit scharfen

Zellgrenzen versehen, durch Kittlinien von einander abgegrenzt, teils sind sie nicht durch Kittsubstanz verbunden, wodurch die Zellgrenzen nicht so scharf vortreten und die Zellen eher kugelige Gestalt annehmen oder ihr zustreben, sodaß zwischen ihnen helle Spalten sichtbar werden können. Auf die kugelige Gestalt vieler Zellen möchte ich ein besonderes Gewicht legen, da sie sonst nur bei *Kraus*³ und *Simonds* und *Brandes* erwähnt ist. Die Spaltbildung hat nichts mit einer Lumenbildung zu tun, da wir sie auch sonst bei runden Zellen, zum Beispiel im Vorderlappen der Hypophyse, antreffen. Der Kern, in Größe und Form den Kernen der Vorderlappenzellen entsprechend, demnach als verhältnis-

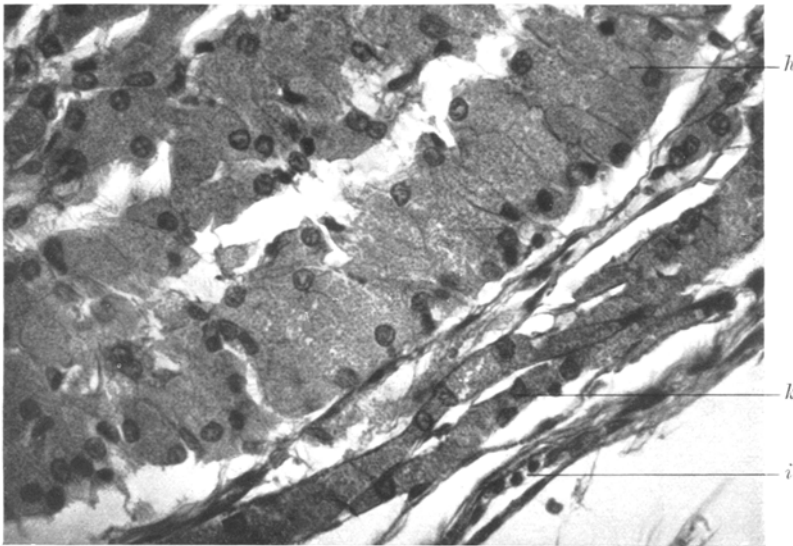


Abb. 1. Fall 9. Erbsengroßes Geschwülstchen des Stieles. Hämalaun-Eosin. *h* = hochzylindrische Form der großen epithelialen Zellen; *i* = indifferente Zellen des Vorderlappenfortsatzes; *k* = niedrig-kubische Form der großen epithelialen Zellen in den Randanteilen des Geschwülstchens.

mäßig klein zu bezeichnen, ist wechselnd chromatinreich und bevorzugt die Randteile. In vielen Zellen scheint er zu fehlen. Das Protoplasma ist feinkörnig, amphophil; ich habe außer den bei *Priesel* erwähnten Färbungen noch die von *Kraus*¹ angegebene Methode zur elektiven Darstellung der eosinophilen Granula versucht, gleichfalls ohne Erfolg. Sämtliche Knötchen zeichnen sich durch ihren Reichtum an Blutcapillaren aus, denen die Zellen perithelial anliegen. Die kleinen Zellanhäufungen im Hinterlappen finden sich ebenso wie die eingewanderten basophilen Zellen mit Vorliebe entlang der großen Gefäße. Abb. 1 zeigt die hochzylindrische Gestalt der Zellen mit basalständigen Kernen, die, wie *Priesel* sagt, durch die Lagerung in von Gefäßen umsäumten Doppel-

reihen den Eindruck lumenloser Tubuli erwecken. In den Randteilen sind die ansonsten völlig gleichartigen Zellen niedrig-kubisch und in nichts von den indifferenten Zellen des Fortsatzes verschieden. Die runde Form der Zellen zeigt Abb. 2. Ich habe schon erwähnt, daß in vielen Zellen der Kern zu fehlen scheint. Besonders häufig ist dies in den Randanteilen der Zellanhäufungen der Fall und an Zellen, welche einzeln in die gliöse Umgebung auswandern. An diesen sind auch Zerfallserscheinungen der ganzen Zelle am besten zu beobachten. In der Umgebung findet sich fast regelmäßig reichlich Pigment (was auch

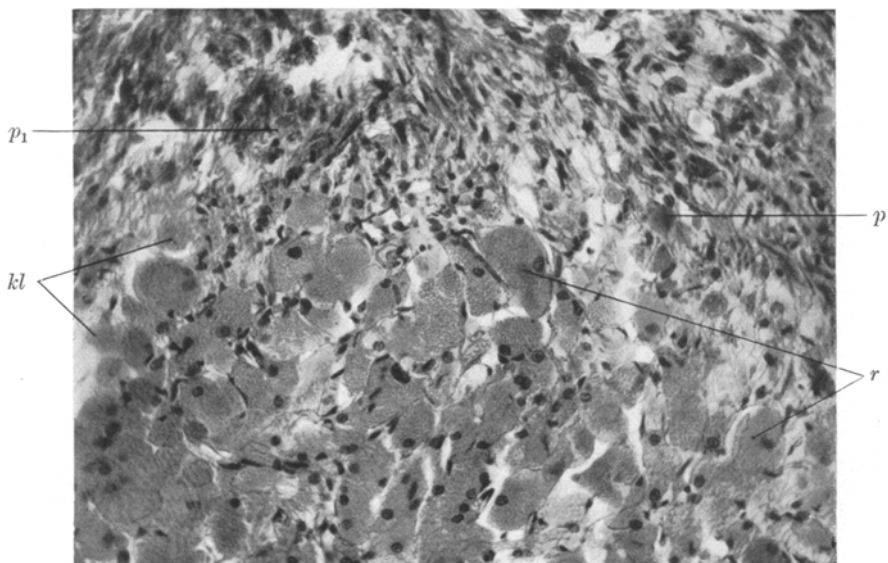


Abb. 2. Fall 13. Randanteil eines Geschwülstchens im Stiele. Hämalaun-Eosin. *kl* = kernlose Zellen in Zerfall; *p*, *p*₁ = Pigmentkörper und Pigment in Gliazellen aufgenommen; *r* = runde Form der großen epithelialen Zellen.

Sternberg beschreibt), teils in Form von Pigmentkörpern (*Vogel*), teils in Gliazellen aufgenommen (*Kohn*) s. Abb. 3. Die Entstehung des Pigmentes aus den zerfallenden großen, epithelialen Zellen läßt sich ebenso einwandfrei ablesen, wie es *Stumpf* und *Vogel* für die Entstehung von Pigment aus basophilen Zellen bewiesen haben.

Priesel erwähnt noch als Einziger einen spindeligen Typus der epithelähnlichen Zellen. Wenn ich ihn auch anscheinend nicht so häufig wie *Priesel* angetroffen habe, so möchte ich den Befund insoweit bestätigen, als man tatsächlich in vielen Knötchen längliche Zellformen antrifft, die ansonsten was die Art des Kernes und des Protoplasmas anlangt, den bereits beschriebenen völlig gleichen. Ich möchte annehmen,

daß besondere Druckverhältnisse diese mehr spindelige Form bewirken können, da ich sie manchmal besonders deutlich bei Zellanhäufungen im Hinterlappen zwischen Wirbelbildungen vorgefunden habe. Unter solchen Umständen können aber auch eingewanderte basophile Zellen plattgedrückt und länglich geformt erscheinen. Während ich *Priesels* Fall 19, Abb. 8, als hierhergehörig erachten möchte, muß ich bei Fall 20, Abb. 9, Bedenken äußern, die der Autor selbst angeregt hat, da er von einer Ähnlichkeit mit einem Endotheliom spricht. Auch der stäbchenförmige Kern und die schärfere Abgrenzung des Knötchens scheinen mir eher gegen die Zugehörigkeit zu den in Frage stehenden Geschwülstchen zu stehen. Da es mit der Dura nicht im Zusammenhang

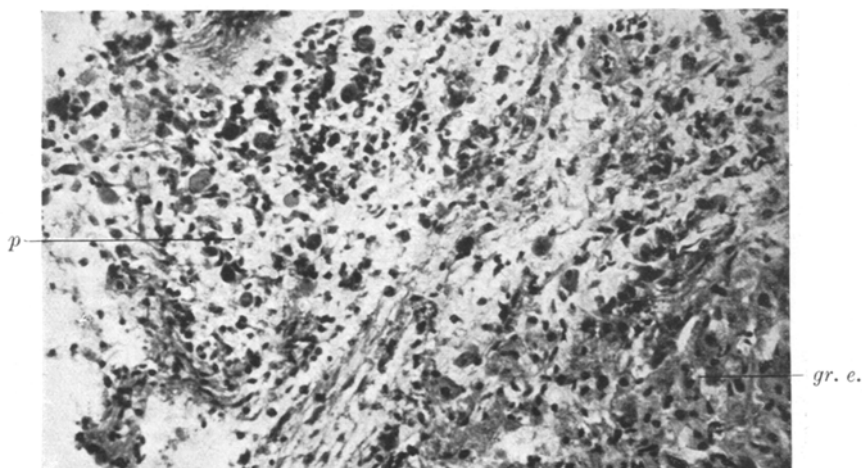


Abb. 3. Fall 4. Hämalaun-Eosin. Randanteil des Geschwülstchens am Infundibulum.
gr. e. = große epitheliale Zellen des Knötchens; p = Anhäufung von Pigmentkörpern.

stand und in den nervösen Teil der Hypophyse eingeschaltet war, könnte es vielleicht von der Arachnoidea ausgegangen sein, die bekanntlich den Stiel umscheidet und sich auf die Hypophyse fortsetzt. Endotheliome in der Hypophysengegend sind nicht selten und schon mehrfach beschrieben worden, auch solche, die auf die Hypophyse einen Druck ausgeübt haben, doch war in solchen Fällen das Gewächs immer als etwas Fremdes erschienen, das gegen die Hypophyse vordrang. Im Gegensatz hierzu möchte ich hier 2 Fälle mitteilen, die von dem gewöhnlichen Verhalten insofern abweichen, als die Gewächse ausschließlich aus spindeligen Zellen bestehend, Endotheliome, innerhalb der Sella zur Entwicklung gekommen sind, so daß es in dem einen Falle zunächst den Eindruck machte, als hätten wir es mit einem primären oder metastatischen Gewächs der Hypophyse selbst zu tun.

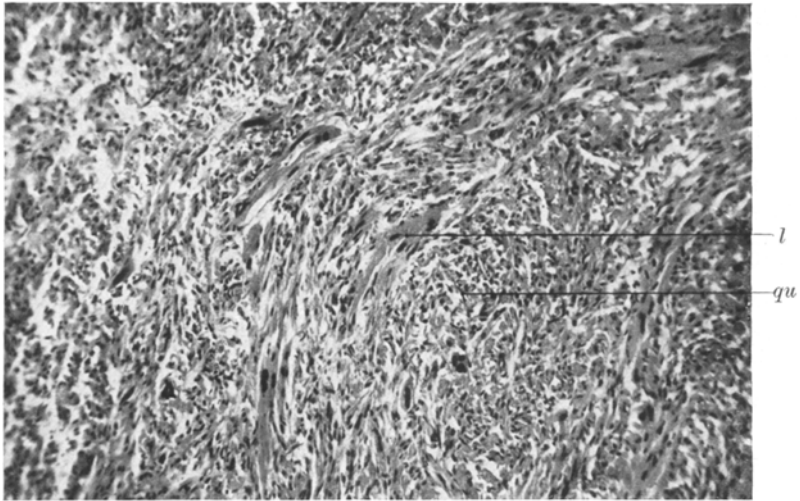


Abb. 4. Fall 16. Endotheliom. Hämalaun-Eosin. *l* = längsgetroffene; *qu* = quergetroffene Bündel spindelliger Zellen, die an dieser Stelle oft riesenzellenartige Kerne aufweisen.

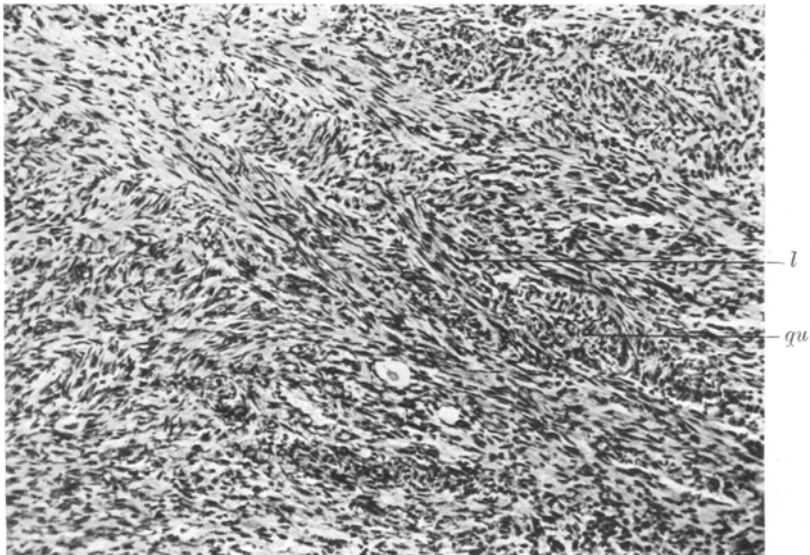


Abb. 5. Fall 16. Endotheliom. Hämalaun-Eosin. *l* = längsgetroffene; *qu* = quergetroffene Bündel spindelliger Zellen.

Fall 16. 73jährige ♀, senile Demenz, Atherosklerose, Pneumonie nach Oberschenkelhalsfraktur. Nach Herausnahme der Hypophyse fällt der stark und gleichmäßig vergrößerte, derbe Hinterlappen auf. Ein Sagittalschnitt zeigt den Vorderlappen sichelförmig komprimiert, der Hinterlappen von einem 12 mm im Durch-

messer haltenden Knoten eingenommen. Unter der Annahme eines Choristoms wird der Knoten der histologischen Untersuchung zugeführt. Dieser steht mit der Dura der hinteren Sella wand in innigem Zusammenhange, besteht ausschließlich aus spindeligen Zellen, die sich in Form von Bündeln innig durchflechten. An einzelnen Stellen finden sich in den Zellen mehrere Kerne und riesenzellartige Bildungen (s. Abb. 4).

Fall 17. S. 595/1928, 83jährige ♀, Pneumonie, schwere Atherosklerose, recurrierende Endokarditis der Aortenklappen. Horizontalschnitt: Der Vorderlappen wird weiter unten beschrieben. Im Hinterlappen im Zusammenhange mit der Kapsel bzw. Dura nahe dem Vorderlappen ein 2 mm im Durchmesser haltendes weißes Knötchen, das histologisch ganz einheitlich aus Bündeln langer spindelig, dachziegelartig übereinander geordneter Zellen mit langen, stäbchenförmigen Kernen besteht (s. Abb. 5).

IV. Die Ableitung der großen, epithelialen Zellen im Hinterlappen.

Schon bei der Aufzählung der makroskopisch sichtbaren Knötchen habe ich bei denselben Fällen dieselben Zellen in Form von kleinen Anhäufungen erwähnt. Weitere Beispiele sollen noch angeführt werden. Diese nicht so seltenen Zellen haben schon, wie eingangs erwähnt, die Aufmerksamkeit früherer Forscher auf sich gezogen. Wir finden sie in der viel zitierten Arbeit von *Kohn* bei der Beschreibung der verschiedenen Formen der Glia als multipolare Riesengliazellen, die an die monströsen Gliazellen *Weigerts* oder die ganglienzellartigen Formen erinnern. Die Beschreibung allerdings stimmt nicht ganz zu unseren Zellen: wohl treten sie gewöhnlich gruppenweise auf, doch haben sie keine Fortsätze und die Kerne sind eher klein. Jedoch Abb. 1 auf Taf. XV der angeführten Arbeit, auf die auch *Priesel* und *Simmonds* und *Brandes* aufmerksam machen, lassen keinen Zweifel darüber, daß *Kohns* große, protoplasmareiche Gliazellen mit unseren Zellen übereinstimmen. Wie ich mich an Zupfpräparaten von Geschwülstchen überzeugen konnte, haben die Zellen keine Fortsätze, doch können solche leicht durch die Capillaren und Gliazellen der Umgebung vorgetäuscht werden. Hier ist der Paraffinschnitt den Zupfpräparaten überlegen. Bestünde die Auffassung *Kohns* zu Recht, dann wären die Anhäufungen als Gliazellanhäufungen, die Gewächse als Gliome zu bezeichnen. Und in der Tat sind *Simmonds* und *Brandes*, nach Ablehnung der Auffassung von *Sternberg* und *Priesel* geneigt, diese großen Zellen als krankhaft veränderte Gliazellen anzusehen, weil es ihnen nicht entgangen ist, daß viele Zellen im Begriffe stehen, zugrunde zu gehen. Immerhin bedeutet dies gegen die Auffassung *Kohns* einen großen Unterschied. Bedenken wir, daß der weitaus größte Teil der Neurohypophyse aus Glia besteht, so ist es von vornherein unwahrscheinlich, daß einzelne Gruppen von Zellen erkranken, dadurch eine epithelähnliche Beschaffenheit und typische Lagerung gewinnen sollen. *Sternberg* sucht seine Auffassung der Zellen als mangelhaft ausgereifte, neurogene Gebilde mit dem Hinweis auf

Befunde von ganglienzellenähnlichen Gliazellen zu stützen und beruft sich auf die Arbeiten von *Storch*, *Borst*, *Oskar Meyer*, *Jaffé*. Weiters könnten in dieser Richtung noch die Arbeiten von *Robertson* und *Ribbert*¹ herangezogen werden. Doch finden wir in allen diesen Arbeiten trotz einer gewissen Ähnlichkeit, die sich allerdings hauptsächlich auf die Größe der Zellen bezieht, tiefgreifende Unterschiede, was auch *Priesel* veranlaßt haben dürfte, nach einer Erklärung zu suchen, die dem konstant gleichmäßigen epithelialen Aussehen der Zellen und ihrer innigen Beziehung zu den Gefäßen gerecht werden sollte. Seine Annahme von Gewebsverlagerungen von primärem Neuroepithel — schon durch den Namen bestechend — kann jedoch die innigen Beziehungen zu den Gefäßen nicht erklären. Der Sitz der Zellanhäufung bevorzugt auch bei *Simmonds* und *Brandes* nicht immer die Nähe der Mittellinie. Die Gewächse und Zellanhäufungen sind nicht im Kindesalter, sondern erst später zu finden. Den wichtigsten Einwand aber gleichsam vorwegnehmend, sagt *Priesel* selbst, daß der ständig solide Charakter der Gebilde nicht gegen die ependymäre Entstehung spreche. Dem kann nicht zugestimmt werden. Bei dem nun bereits vorliegenden, großen Material müßte doch wenigstens manchmal Lumenbildung zu beobachten sein, denn die hellen, kleinen Lücken, die sich besonders um runde Zellen finden, haben mit Lumenbildung gewiß nichts zu tun. Die neuroepithelialen Einschlüsse in Gliomen, in analoger Weise auf Abschnürungsvorgänge, entwicklungsgeschichtliche Störungen, Verlagerungen von Neuroepithel aus embryonalen Höhlen in die Hirnsubstanz zurückzuführen, weisen meist Lumenbildung auf (*Ribbert*²). Ich glaube, daß diese Einwände nicht unberücksichtigt bleiben dürfen.

Gewichtiger jedoch als Einwände gegen eine Auffassung müssen Gründe und Beweise gewertet werden, die für eine andere sprechen. Betrachten wir ganz unvoreingenommen diese Gebilde, so könnte man sie, falls dieser Name nicht bereits vergeben wäre, bei ihrer einfachen Zusammensetzung als Epithelkörperchen bezeichnen. Die innige Beziehung der Zellen zu den Gefäßen mahnt an den Bauplan der Drüsen mit innerer Sekretion und als Geschwülstchen wären sie als Adenome zu bezeichnen, wie es tatsächlich bereits geschehen ist. wie ich oben zeigen konnte. (*Erdheim*² kennzeichnet die Struktur der Hypophysenadenome als kompakte Masse Zellen, durchzogen von im wesentlichen aus Blutcapillaren bestehenden Stromazügen.) Ich kann jedoch noch einen Untersucher anführen, der so ein kleines Geschwülstchen vor den Arbeiten *Sternbergs* und *Priesels* als Adenom angesprochen hat, ohne freilich die Besonderheit der Zellart zu erkennen. *E. J. Kraus*² beschreibt auf S. 174 ein basophiles Adenom der Neurohypophyse folgendermaßen:

„... in der Neurohypophyse eine ziemlich scharf begrenzte, rundliche, 1 mm im Durchmesser betragende Anhäufung von blassen Zellen, die ein staubartiges, scharf begrenztes Protoplasma besitzen, deren Größe aber die normaler Hypophysenzellen bedeutend übertreffen, während ihre Kerne, die in vielen Zellen zu fehlen scheinen, von normalen Hypophysenzellkernen nicht zu unterscheiden sind. Da sich ganz vereinzelt basophile Zellen unter ihnen finden, können wir wohl den ganzen Zellkomplex als eine weit vorgedrungene und erst später isolierte, tumorartig gewachsene, basophile Zellwucherung ansehen, bei der es zum Verlust der spezifischen Körnelung und zur Quellung des Zelleibes gekommen ist.“

Wohl ist die Auffassung der Zellen als veränderte Basophile abzulehnen, doch ist der Bau des Knötchens als Adenom richtig erkannt. So kommen wir mit Notwendigkeit zu dem Schlusse, unsere Zellen vom Epithel der Adenohypophyse abzuleiten, eine Annahme, die *Priesel* an erster Stelle in Erwägung zieht und auch *Simmonds* und *Brandes* streifen, beide freilich, um sie abzulehnen. Die folgenden Ausführungen sind dem Beweise der Vorderlappenherkunft gewidmet.

Zunächst glaube ich, es der Arbeit von *Priesel* schuldig zu sein, alles, was er pro angeführt hat, ausführlicher anzuführen.

„Das granulierte Protoplasma, die epithelzellenähnliche Beschaffenheit, die Lagerung der Zellen, die innige Beziehung zum Gefäßsystem. Außerdem finden sich Zellen mit ähnlicher, nur schwach färbbarer Körnelung schon normalerweise im Vorderlappen, so konnten wir sie in einem Falle neben typischen basophilen Zellen als Auskleidung einer R. Z. an der Lappengrenze finden.“

Gegen diese Annahme sprach ihm der oft spindelige Charakter der Zellen und die Lage der Geschwülstchen. Zu beiden Punkten habe ich mich schon geäußert und möchte nur hinzufügen, daß auch Vorderlappenzellen länglich und spindelig aussehen können. Ich denke da an die fetalen Zellen von *E. J. Kraus*, an die eosinophilen Adenome mit perithelartiger Anordnung, die früher als Peritheliome und wegen des spindeligen Charakters der Zellen als Sarkome gedeutet wurden, bis *Benda* ihre wahre Natur erkannte. Andererseits spricht der spindelige Charakter gar nicht für die Abstammung vom Neuroepithel. *Simmonds* und *Brandes* denken an die Möglichkeit der Abkunft von Zellen, welche häufig vom Mittellappen in den Hinterlappen einwachsen, lehnen aber ab, weil die Zellen den einwandernden unähnlich sind, und weil sich mit ihnen kein Zusammenhang nachweisen ließ. Es ist selbstverständlich, daß unsere Zellen in ihrer Konstanz einen besonderen Typus darstellen und mit den einwandernden Basophilen nichts zu tun haben, das spricht aber keineswegs gegen ihre Abstammung von der Adenohypophyse. Welchen Zellen der Adenohypophyse entsprechen nun unsere großen Zellen? Ich habe schon mehrfach erwähnt, daß die R. Z. manchmal von hochzyklindrischen Zellen ausgekleidet werden. In Abb. 6 können als Begrenzungszellen beinahe alle in den Geschwülstchen beschriebenen Zellformen wiedererkannt werden. Hochzyklindrische Zellen, mit Kittsubstanz untereinander verbunden, runde Zellen und auch kernlose.

Die Zellen sind, wie man im Vergleich mit den normalen Vorderlappenzellen sehen kann, trotz Anwesenheit von Kolloid sehr groß. An einer Stelle sieht man eine kleine Zellsprossung. Diese Art der Auskleidung von R.Z. ist bei der Untersuchung der Hypophysen in Horizontalschnitten nicht selten zu finden. Man kann aber auch oft Alveolen finden, die teils von niederen, teils von hohen, undifferenzierten Epithelzellen ausgekleidet sind.

Mit *Berblinger, Dayton, Erdheim, Kasche, Kohn, Kraus* ist für den Menschen ein Zwischenlappen als selbständiger Hypophysenteil abzulehnen. Die Höhle des Hypophysensäckchens wird im Laufe der Ent-

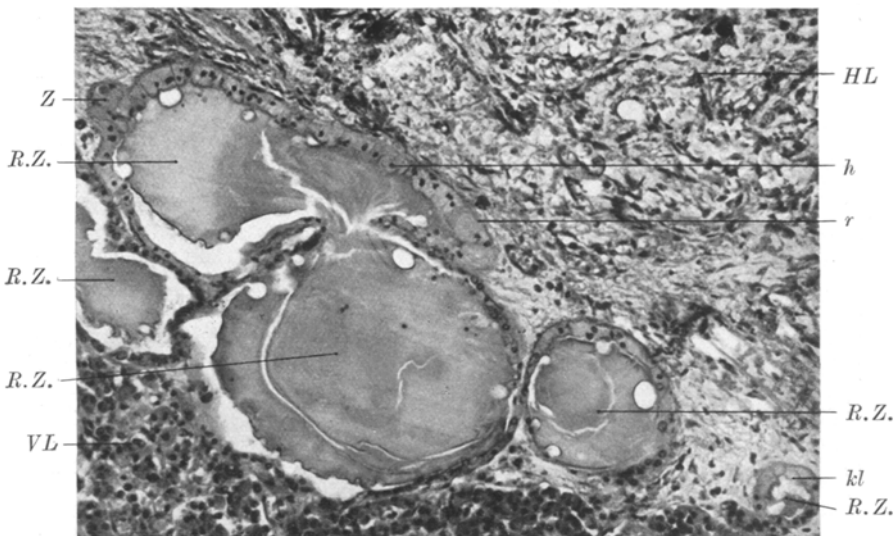


Abb. 6. Auskleidungszellen von Rathkeschen Cysten. Hämalaun-Eosin. VL = Vorderlappen; HL = Hinterlappen; R.Z. = Rathkesche Cysten; h = hochzylindrische epitheliale Zellen; kl = kernlose runde Zellen; r = große runde, epitheliale Zellen; Z = Zellsprossung.

wicklung gegen den Hinterlappen gedrängt und eingeeengt. Der Drüsenkörper wird durch Wucherung der vorderen Wand der Rathkeschen Tasche erzeugt. Die Hinterwand, als Epithelsaum (*Lothringer*) dem Hinterlappen angelagert, hat beim Menschen ein unansehnliches, niederes Epithel. Zwischen Vorder- und Hinterwand findet sich beim Kind die einheitliche Hypophysenspalte. Während sich nun beim Tier die Hinterwand zum Zwischenlappen differenziert, kommt es beim Menschen zur Sprossung. An der Hypophysenspalte von Kindern habe ich als erstes immer die Fältelung und Sprossung des Epithels beobachten können, worin ich *Berblinger* restlos bestätigen kann. Auch *Gierke* spricht von Epithelsprossungen. *Tölken* schreibt ausdrücklich, daß der Epithelsaum sich in frühester Jugend zu spalten beginne, es entstehen

Taschen, die sich bald zu runden und länglichen Follikeln abschnüren. Auch *Dieckmann* spricht von Abschnürungsvorgängen, Heterotopien, Epitheleinsenkungen, die das Primäre seien. Beim Erwachsenen ist die Hypophysenhöhle in der Regel in zahlreiche kolloiderfüllte Hohlräume zerteilt. Völlig abzulehnen ist die Annahme *Schönigs*, daß es durch das einwachsende Bindegewebe zur Aufsplitterung der Hypophysenhöhle komme. Ein derartiger Vorgang ist nicht nur für die Hypophyse, sondern auch sonst unwahrscheinlich. Es ist vielmehr das Epithel der führende Teil, dem das Bindegewebe folgt, das durch das Epithel eine formative Beeinflussung erfährt, ähnlich wie von *Fischel* bei jeder Organentwicklung eine formative Beeinflussung des embryonalen Bindegewebes durch das ihm aufliegende Epithel angenommen wird.

Die Epithelzellen nun, die die R.Z. auskleiden, zeigen, wie *Dayton* sagt, erstaunliche Verschiedenheiten, hochdifferenzierte und undifferenzierte, große, in welcher letzteren wir unschwer unsere Zellen erkennen können. Man kann diese Zellen undifferenzierte nennen, im Gegensatz zu den hochdifferenzierten Flimmerepithelzellen und chromophilen Zellen, obwohl sie im Vergleich zu dem niederen und unscheinbaren Epithel der Hypophysenhöhle und dem indifferenten Epithel der R.Z. eine Art Differenzierung mitgemacht haben. Doch ist es ein niederer Grad der Differenzierung, den die Zelle nicht zu überschreiten vermag, kein Übergangsstadium zu einem höheren Grad, kein verschiedenes Zustandsbild, kein verschiedenes Funktionsstadium. Diese Zellen können nie ausreifen, und ich gehe so weit, zu vermuten, daß es sich um eine Art frustrane, um eine in falscher Richtung erfolgte Differenzierung handelt. Daß es verschieden weite Grade der Differenzierung sind und nicht Übergangsstadien, dafür spricht auch, um es gleich vorwegzunehmen, daß wir in den Zellanhäufungen und Gewächsen, die sich aus Zellen dieser Art zusammensetzen, nie Übergänge zu chromophilen Zellen finden. Nach alledem wird es selbstverständlich scheinen, daß ich mit *Erdheim* und *Dayton* diese Zellen, was ihre Funktion anlangt, als minderwertig erachte. Die anderen Zellen der R.Z., chromophobe und chromophile, entsprechen ganz den Zellen des Vorderlappens. Große Hauptzellformen, wie sie sonst im Vorderlappen vorkommen, hypertrophische Hauptzellen bei Athyreose, Schwangerschaftszellen, die einwandfrei aus Hauptzellen entstehen, möchte ich trotz einer gewissen Ähnlichkeit von unseren großen, epithelialen Zellen abtrennen. Jenen kommt auch sicher eine wichtige Funktion zu. Um das für uns Wichtigste noch einmal hervorzuheben: unter den Begrenzungszellen der R.Z. finden sich hochzylindrische und runde, große Zellen, die in jeder Beziehung den Zellen der kleinen Zellanhäufungen und Geschwülstchen gleichen. Sie stellen einen niederen Grad der Differenzierung der indifferenten Zellen des Hypophysenbläschens und der R.Z. und des Fortsatzes dar. Noch

einige Bemerkungen über die sogenannte Einwanderung der basophilen Zellen in den Hinterlappen. Meine Erfahrungen beruhen durchwegs auf Horizontalschnitten. Gewiß wird man in manchen Fällen ein Übergreifen des Vorderlappengewebes auf den Hinterlappen, ein direktes Einwachsen besonders unter der Kapsel beobachten können (*Berblinger*¹). Unvergleichlich häufiger ist aber die Abstammung vom Epithel der R.Z., wie es *Tölken*, *Kiyono*, *Schönig* angeben, wofür ich als besten Beweis Fälle mit erhaltener Hypophysenspalte oder sehr ausgedehnten, kolloiderfüllten Cysten halte. Am treffendsten scheint mir *Vogel* den Tatbestand zu beleuchten, wenn er sagt, daß die Frage, woher die eingewanderten Zellen stammen, nicht von allzu großer Bedeutung sei, weil die Zellen des Vorderlappens genetisch ja doch von dem ursprünglichen Grenzbläschen stammen. Es besteht keinerlei Veranlassung, die Basophilen der R.Z. und mithin auch die von ihnen und den indifferenten Zellen abstammenden eingewanderten Basophilen trotz Fehlens oder Vorhandenseins einer Fettvakuole von den Basophilen des Vorderlappens abzutrennen. Das Einwachsen der Basophilen geht mit Vorliebe längs der Gefäße vor sich in Form von Zellsäulen und Keilen, die vom Epithel der R.Z. ihren Ausgang nehmen. Es ist dies eine Grenzüberschreitung, die um so leichter zustande kommen kann, als die Adenohypophyse an dieser Stelle einer eigenen Kapsel entbehrt, da ja die Hinterwand der Hypophysenhöhle, aus der die R.Z. hervorgehen, der Neurohypophyse unmittelbar anliegt. Ich möchte noch erwähnen, daß auch Fältelung des Epithels der Vorderwand der Hypophysenhöhle zu beobachten ist, wodurch sich das Vorkommen von R.Z. im Vorderlappen erklärt.

Was das Schicksal der eingewanderten Basophilen anlangt, so hat schon *Kohn* angenommen, daß sie sich auf dem fremden Boden verändern und zum Teil zugrunde gehen. Durch *Stumpf* und *Vogel* ist dann der Beweis erbracht worden, daß die Pigmentkörper Umwandlungsprodukte der Basophilen darstellen, daß die Pigmentkörper zerfallen und von Gliazellen aufgenommen werden können. Auch *Berblinger*² sagt, daß gewisse im Hinterlappen nachweisbare, freie und intracelluläre Pigmente aus untergehenden, eingewanderten Epithelien entstehen. Ebenso bestätigt *Schönig* diese Tatsache und belegt sie mit einer guten Abbildung. *Kiyono* hingegen lehnt — sicherlich zu Unrecht — einen Zusammenhang zwischen Pigmentbildung und Einwanderungszellen ab. Über die chemische Konstitution der Pigmente liegen ausführlichere Untersuchungen nur von *Lubarsch* vor.

Ich habe diese Bemerkungen über die einwandernden Basophilen und die Pigmentbildung vorausgeschickt, weil die im Hinterlappen vorkommenden, großen, epithelialen Zellen, denen wir bereits als Auskleidungszellen der R.Z. begegnet sind, die protoplasmareiche Glia

Kohns, die mangelhaft ausgereiften neurogenen Elemente *Sternbergs*, das Neuroepithel *Priesels*, die regressiv veränderten Gliazellen von *Simmonds* und *Brandes* ebenfalls nichts anderes als eingewanderte Vorderlappenzellen, Abkömmlinge des indifferenten Epithels der R.Z., darstellen, die zerfallen und Pigmentkörper bilden können, demnach mit den eingewanderten Basophilen in Analogie gesetzt werden müssen.

In Übereinstimmung mit *Priesel* und *Kraus*³ habe ich bei der histologischen Untersuchung von 600 Hypophysen, weitaus überwiegend in

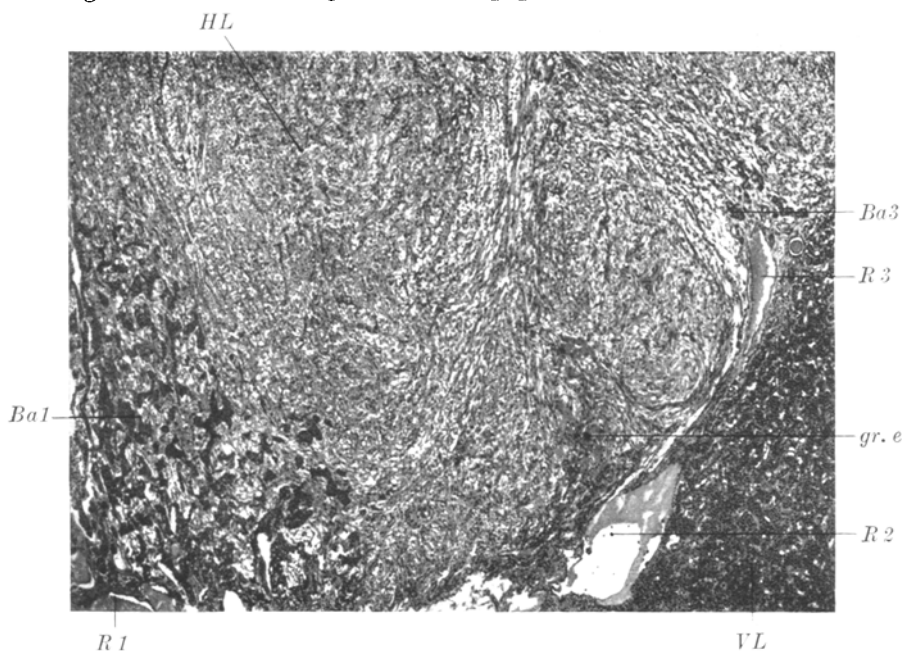


Abb. 7. Fall 18. Hämalaun-Eosin. Einwanderung von basophilen und großen epithelialen Zellen vom Epithel der Rathkeschen Cysten aus in den Hinterlappen. *R 1–3* = Rathkesche Cysten; *Ba 1* und *Ba 3* = „einwandernde“ basophile Zellen; *gr. e* = „einwandernde“ große epitheliale Zellen; *VL* = Vorderlappen; *HL* = Hinterlappen.

Horizontalschnitten, diese Zellen so häufig gefunden, daß ich nur einige Fälle herausgreifen will, die mir geeignet erscheinen, obige Annahme zu stützen.

Fall 18. S. 202/1929. 62jährige ♀, Carcinoma uteri, Erysipel (s. Abb. 7). Horizontalschnitt: Ungefähr in der Mitte zwischen Vorderlappen und Hinterlappen eine dicke Lage übereinander liegender R. Z., von denen die dem Hinterlappen nächstliegenden in der Abbildung gerade getroffen sind (*R. 1*). Es liegen bis 8 große, mit einem hellrosarot gefärbten Kolloid erfüllte Cysten übereinander, die zumeist von einem niederen kubischen Epithel ausgekleidet sind. Einzelne Cysten zeigen auch hochzylindrisches Epithel, keine jedoch ein basophiles. Seitlich und schon nahe der Kapsel nur mehr einzelne R. Z., von denen die eine (*R. 2*) mit ihrer Vorderfläche vom Vorderlappen, mit ihrer Hinterfläche vom Hinter-

lappen begrenzt wird. R. 3 liegt größtenteils ganz im Hinterlappen. Von den indifferenten Auskleidungszellen der R. Z. sind basophile Zellen in Form eines Keiles tief in den Hinterlappen eingewachsen (Ba. 1). Diese Basophilen sind etwas kleiner als die des Vorderlappens und haben keine Fettvakuolen. In der Abbildung ist nur die rechte Hälfte des Keiles getroffen. Ebenso finden wir eine geringe Einwachsung von Basophilen von R. 3 aus. In völlig gleichartiger Weise läßt sich eine Einwanderung unserer großen epithelialen Zellen vom indifferenten Epithel von R. 2 aus feststellen. Die Art des Einwachsens dieser Zellen, die denen der kleinen Zellanhäufungen und Geschwülstchen entsprechen, unterscheidet sich in nichts von dem der wohlbekannten Basophilen. Auch sie erfolgt keilförmig und längs der Gefäße. In der Fortsetzung der Spitze des Keiles ist Pigment nachweisbar. Dieser Fall zeigt die Abstammung der Basophilen vom indifferenten

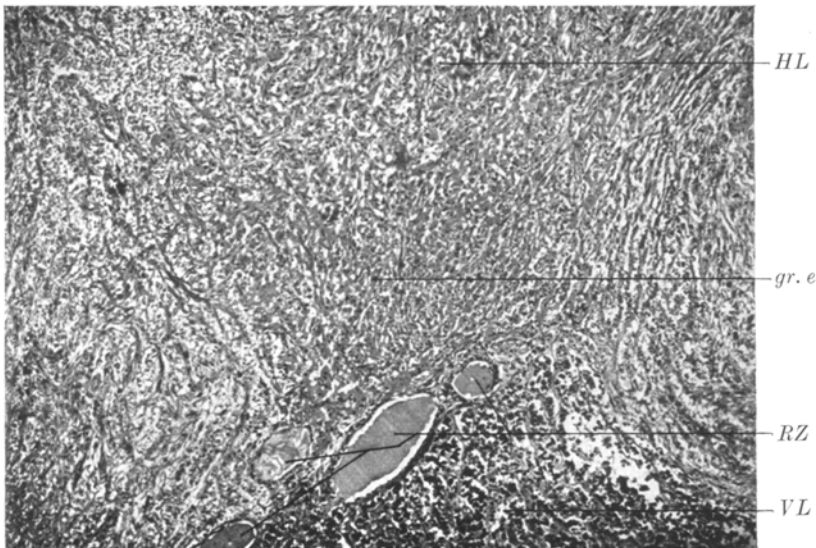


Abb. 8. Fall 19. Hämalaun-Eosin. Massige Einwanderung von großen epithelialen Zellen (*gr. e*) in den Hinterlappen (*HL*) vom Epithel der Rathkeschen Cysten aus (*RZ*); *VL* = Vorderlappen.

Epithel der R. Z., da eine Einwanderung durch die dicke Lage kolloidreicher R. Z. unmöglich wäre. Es haben sich hier Cystenepithelien teils in echte chromophile differenziert (ein Vorgang, den auch *Berblinger* und *Kasche*, Vertreter der Vorderlappengenese, gelten lassen), teils in große epitheliale Zellen, die, wie schon betont, einen niederen, sozusagen abwegigen Grad der Differenzierung darstellen. Während die eingewachsenen Basophilen gut erhalten sind, zeigen die großen Zellen reichlich Zerfallerscheinungen, in den Randanteilen Kernlosigkeit und Protoplasmazerfall. Solche Fälle, die das indifferente Epithel der R. Z. als Vorstufen von Zellen zeigen, die dem Vorderlappen eigentümlich sind (Basophile), scheinen mir der beste Beweis gegen die Selbständigkeit eines Mittellappens.

Fall 19. S. 295/1929 (unter den Geschwülsten erwähnt). Zwischen Vorderlappen und Hinterlappen zahlreiche R. Z., von einem niederen indifferenten Epithel ausgekleidet. Abb. 8 zeigt sehr deutlich das massige Einwachsen der großen epithelialen Zellen von den Begrenzungszellen der R. Z. aus. Keine Basophilen im Hinterlappen. Sehr reichlich Pigmentkörper neben großen Zellen.

Derartige Bilder sind selten und auch in Serienschnitten ist der Zusammenhang mit dem Epithel der R.Z. meist nicht nachzuweisen. Viel häufiger sind kleine Epithelanhäufungen an beliebigen Stellen des Hinterlappens nahe größeren Gefäßen, die man als Übergang zu kleinen Geschwülstchen ansehen kann.

Fall 20 (s. Abb. 9). S. 191/1929. 29-jähriger ♂, Idiotie, Pneumonie. Wenige kleine R. Z. Kleine Zellanhäufung aus großen epithelialen Zellen, in der Fortsetzung reichlich Pigmentkörper. Ein Zusammenhang zwischen dieser Anhäufung

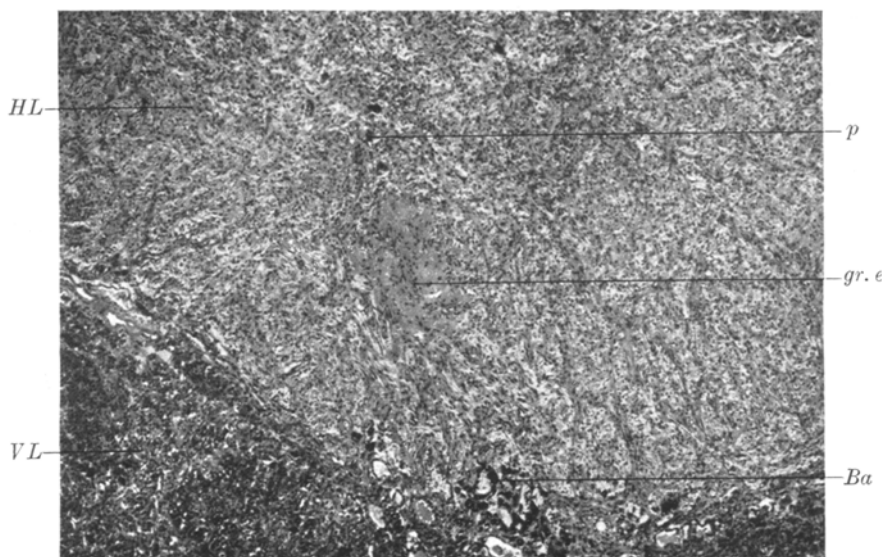


Abb. 9. Fall 20. Hämalaun-Eosin. Kleine Zellanhäufung von großen epithelialen Zellen (*gr. e*) im Hinterlappen (*HL*), in der Fortsetzung Pigmentkörper (*p*). R.Z. = Rathkesche Cysten; *Ba* = „einwandernde“ basophile Zellen; *VL* = Vorderlappen.

und den R. Z. zeigt sich in Form einzelner zerfallender Zellen und schon ausgebildeter Pigmentkörper.

Fasse ich meine Erfahrungen über die Einwanderung der großen Zellen zusammen, so läßt sich insbesondere im Vergleich mit den Basophilen folgendes sagen: Die großen Zellen sind viel hinfalliger als die Basophilen, sie gehen leichter zugrunde und bilden die verschiedenen, merkwürdigen, kugeligen Körper, wie sie *Kohn*, *Stumpf*, *Vogel* beschrieben haben. Die Zellsäulen der Basophilen bleiben meist erhalten, der Zusammenhang mit dem Mutterboden ist gewahrt und nur verhältnismäßig selten sieht man tief im Hinterlappen einzelne Basophile oder kleine Zellanhäufungen. Diese sind aber nicht selbständig hingewandert, sondern die zugrunde gegangenen Zellen der eingewachsenen Zellsäulen lassen sich meistens noch in Form von Pigmentkörpern nachweisen. Bei den großen Zellen ist es aber die Regel, daß sich der Zusammenhang

mit dem Mutterboden nicht mehr nachweisen läßt, weil diese Zellen schon zugrunde gegangen sind. Der wichtigste Unterschied aber ist, daß sich die großen Zellen trotz dem fremden und ihnen nicht zusagenden Milieu ihre Proliferationskraft bewahrt haben, daß sie sich vermehren und größere Zellanhäufungen und Geschwülstchen bilden können. Von Tumorbildung der Basophilen ist mir nur der Fall von *Nothdurft* bekannt. Solche Zellanhäufungen können zerfallen und bilden dann die von *Vogel* erwähnten Nester und Knotenpunkte. Schon makroskopisch sieht man häufig auf Durchschnitten durch den Hinterlappen kleine,

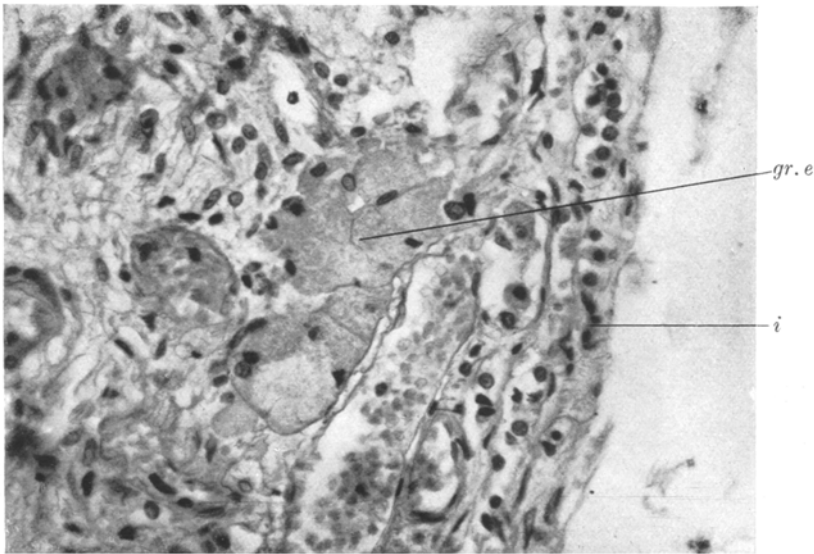


Abb. 10. Fall 10. Hämalaun-Eosin. Große epitheliale Zellen (*gr. e*) im Stiel, einem Gefäß anliegend.
i = indifferente Zellen des Vorderlappenfortsatzes.

braune Herde in sonst noch lichter Umgebung: es sind dies Pigmentanhäufungen, Pigmentnester, die aus Zellanhäufungen hervorgegangen sind. Ich verweise noch einmal auf Fall 13 (Abb. 2) mit dem reichlichen Pigment in der Umgebung des Geschwülstchens und auf Fall 4 (Abb. 3). Neben der tumorartigen Zellanhäufung findet sich hier eine vollständige analoge Anhäufung von großen Pigmentkörpern, von denen schon viele zerfallen sind.

Aber nicht nur im Hinterlappen finden sich solche große, epitheliale Zellen, sondern wir dürfen sie entsprechend dem Befund der Knötchen im Stiel auch an dieser Stelle erwarten. Abb. 10 zeigt uns die kleinen, indifferenten Zellen des Vorderlappenfortsatzes. Einem Gefäß anliegend finden sich unsere großen, epithelialen Zellen, auf weiteren

Schnitten der Stufenserie ein Knötchen (als Fall 10 erwähnt). Auch in diesem Falle ließ sich Pigmentbildung aus großen Zellen einwandfrei nachweisen. Ebenso kann man häufig Pigmentbildung durch Zerfall eingewanderter Zellen des Fortsatzes feststellen. Diese Tatsache, daß Pigment im Stiel auch durch Zerfall von Zellen des Fortsatzes entstehen kann, steht im Widerspruch zu der Annahme *Vogels*, daß das Pigment im Stiel ausschließlich aus dem Hinterlappen stamme, eine Annahme, die er machen mußte, da man ja nie Basophile im Stiel findet. *Vogel* sieht in dem Befund von Pigment im Stiel eine Stütze für die Hypothese der funktionellen Zusammengehörigkeit beider Hypophysenlappen, wobei Hinterlappen und Stiel die Verbindungswege darstellen, auf welchen das Vorderlappensekret ins Gehirn gelangt, ein Standpunkt, den ich nicht teile, da ich eine direkte Abgabe des Vorderlappensekretes ins Blut annehme. Von den vorgebrachten Tatsachen, die für die Abstammung der großen, epithelialen Zellen von der Adenohypophyse sprechen, scheint mir die der Pigmentbildung nicht die unwichtigste zu sein, da sie ja für eine andere Vorderlappenzellart, die Basophilen, schon bewiesen ist. Bei der Beurteilung des Pigmentgehaltes des Hinterlappens wird man von nun an auch die großen Zellen berücksichtigen und ihre Hinfälligkeit im Auge behalten müssen. Als Ursache der Pigmentbildung kann man annehmen, daß die in der fremden, im Vergleich zu dem Vorderlappen ihnen nicht adäquaten, gefäßarmen Umgebung oft in Massen zugrunde gehenden Zellen nicht den richtigen Abtransport finden. Nur die Geschwülste, die über eine geeignete, dem Vorderlappentypus entsprechende Gefäßversorgung verfügen, die Adenome, können sich halten und zeigen ebensowenig wie die Vorderlappenadenome innerhalb der Geschwülstchen Pigment; wohl aber in der Peripherie, an der meist Auswanderung zu sehen ist, daher auch die weiße Farbe der Knötchen, die sich so gut von der braunen Umgebung abheben.

Bis jetzt wurde von den großen Zellen als Abkömmlingen des indifferenten Epithels der R.Z. und des Vorderlappenfortsatzes gesprochen (bei Fällen mit erhaltener Hypophysenspalte stammen sie selbstverständlich vom Epithel der Hinterwand ab, wie auch Basophile von da ausgehen können). Die große Ähnlichkeit der großen, epithelialen Zellen mit den hypertrophischen Hauptzellen, z. B. bei Thyreoaplasie, wurde schon erwähnt. Ich möchte hier einen Fall anführen, bei dem ich — als einzigem von allen untersuchten — auch im Vorderlappen mehrere Herde derselben großen Zellen fand (siehe Abb. 11). Es handelt sich um die Hypophyse desselben Falles, der das zweite Endotheliom aufwies (Fall 17).

Zwischen Vorder- und Hinterlappen reichlich große, kolloiderfüllte R. Z., von indifferentem Epithel ausgekleidet. Keine Einwanderung von Zellen, doch reichlich Pigment entlang der in den Hinterlappen eintretenden Gefäße. Vorderlappen:

Starke Vermehrung der Basophilen, die viel reichlicher als die Eosinophilen erscheinen. Gefäße stark erweitert. Über den ganzen Vorderlappen verstreut ziemlich viele kleine, kolloidhaltige Follikel, teils mit chromophilen (weitaus überwiegend basophilen) Zellen als Auskleidung, teils mit Zellen, die man als Hauptzellen oder indifferente Zellen ansprechen könnte. In einzelnen Follikeln auch hochzylindrische Formen. In einer Stufenserie mehrere Herde, die aus großen hellen, teils zylindrischen, teils runden Zellen bestehen. Wenn ich auch für die Entstehung dieser Herde keine Ursache angeben kann und der Fall histologisch in bezug auf die anderen Drüsen mit innerer Sekretion nicht durchuntersucht ist, werden wir wohl nicht fehlgehen, wenn wir diese Zellen in Analogie mit den Befunden bei Schwangerschaft, Thyreoaplasie als Abkömmlinge von Hauptzellen

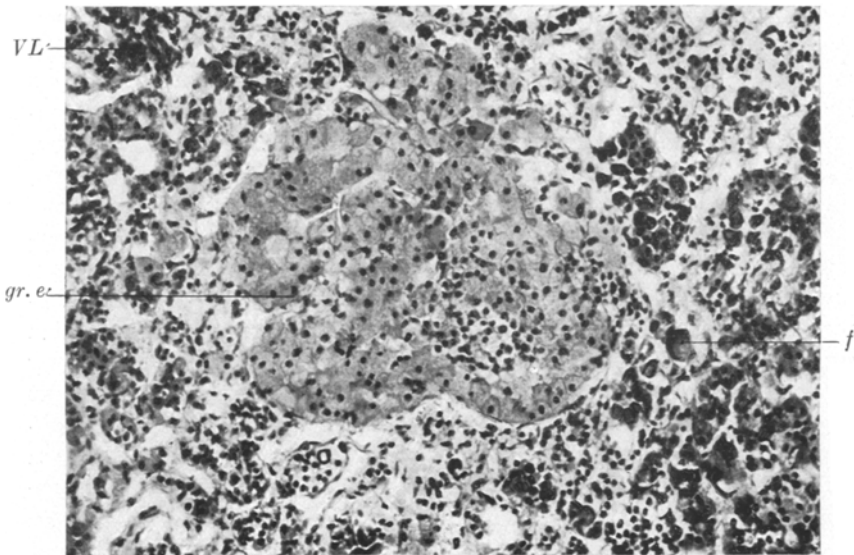


Abb. 11. Fall 16. Hämalaun-Eosin. Große Zellen (*gr. e.*) im Vorderlappen (*VL*). *f* = kolloidhaltiger Follikel, von indifferenten Zellen ausgekleidet.

ansehen (*Erdheim* und *Stumme*, *Zuckermann*). Dies würde ganz im Sinne von *Kasche* sprechen, der die indifferenten Zellen der R. Z. als Vorstufen der Vorderlappenepithelien und den plasmaarmen Hauptzellen nahestehend erklärt. Mir ist der Fall insofern wertvoll, weil er zeigt, daß unsere großen Zellformen, die gewöhnlich nur im Hinterlappen vorkommen, gelegentlich auch im Vorderlappen anzutreffen sind.

Unter den Gründen, die *Berblinger*¹ gegen die Selbständigkeit der Pars intermedia anführt, gibt er auch an, daß kein Fall von Geschwulstbildung mit Ausgangspunkt vom Zwischenlappen bekannt sei, so häufig auch Adenome der Vorderlappenepithelien wären. Ich glaube nicht, daß jemand die hier beschriebenen Zellen und Adenome als Gegenbeweis vorbringen könnte, denn der Zustand eines Organes ist nach der Norm zu beurteilen, und nicht nach zufälligen Abweichungen, die

sich hier in Form zugrunde gehender oder an entlegener Stelle geschwulstmäßig gewachsener Zellen zeigen. — Daß unsere großen Zellen, der Entstehung nach Vorderlappenepithelien, in der fremden, gefäßarmen Umgebung des Hinterlappens auch in der verhältnismäßig kurzen Zeit ihres Bestehens in bezug auf Funktion als höchst minderwertig zu bewerten sind, wird einleuchten. Wie steht es aber mit den Geschwülstchen, den Adenomen, die über ein wohlausgebildetes Gefäßnetz verfügen, in das sie ihr Inkret ergießen könnten? Vom Bau der Zelle auf ihre Funktion schließend, habe ich die Zellen der R.Z. schon als minderwertig erklärt (*Erdheim², Dayton*). Auch der Bau der großen Zellen in den Adenomen mit ihrem schaumigem Protoplasma, das keine echten Granula wie die chromophilen Zellen aufweist, läßt im Vergleich zu diesen nur auf eine höchstens minderwertige Funktion schließen. Folgender Fall einer Simmondschen Kachexie scheint diese Anschauung der funktionellen Minderwertigkeit auch der Adenome zu stützen, falls wir annehmen, daß die Funktion der großen Zellen im Sinne der Vorderlappenzellen erfolgen müßte.

Es handelt sich um Fall 6, unter den Gewächsen erwähnt. Angeblich erst 2 Monate vor der Aufnahme erkrankt. Psychiatrische Diagnose: Senile Paranoia; in letzter Zeit aufgeregt, Selbstmordversuche, hörte Stimmen. Bei der Aufnahme ruhig, sei immer gesund gewesen. 5 Geburten, keine Fehlgeburt. Menopause mit 42 Jahren. Intelligenz gut erhalten. Tochter gibt an, daß Patientin seit 15 Jahren seit dem Ertrinkungstode ihres Sohnes sehr nervös sei. Vor 2 Monaten Ohnmachtsanfall mit Sprachverlust. Seither wiederholt Schwindelanfälle und Erregungszustände. Nach 2 monatigem Aufenthalt in der Irrenanstalt Tod. Schon die äußere Besichtigung der ausgemergelten Leiche ohne Scham- und Achselbehaarung ließ die richtige Diagnose vermuten. Die Leichenöffnung ergab: die Schilddrüse gleichmäßig verkleinert, in beiden Seitenlappen je ein nußgroßes verkalktes Adenom. Nebennieren auffallend klein, welk, Oberfläche gerunzelt, die Ränder durchscheinend, die Marksubstanz erweicht. Eierstöcke leicht vergrößert, sehr derb, Oberfläche spiegelnd glatt. Hypophyse schüsselförmig eingedellt, auf dem sofort angelegten Sagittalschnitt kein Vorderlappen nachweisbar, wohl aber in der Mitte des braunen Hinterlappens, das bereits erwähnte weiße Adenom. Histologisch in einer Stufenserie der ganze Vorderlappen bis auf einen schmalen Streifen entlang der verdickten Dura geschwunden. Die Hypophysenreste bestehen aus kleinen Zellen, die am ehesten als Hauptzellen anzusprechen wären, dazwischen vereinzelt Eosinophile. Nebennieren je 2,9:2:0,2 cm groß, die Kapsel verdickt, die Rinde stark verschmälert, keine Dreiteilung erkennbar, die Zellen in kurzen Säulen angeordnet, blaß, Protoplasma vakuolig, Kern schwach färbbar. An einzelnen Stellen eine Andeutung einer Zona glomerulosa. Keine Bindegewebsvermehrung innerhalb der Rinde, wohl aber diffus verstreut sehr reichlich Rundzellen. Schilddrüse: Das Parenchym, von zahlreichen, ziemlich breiten, kernarmen Bindegewebsstreifen durchzogen, besteht aus zumeist kleinen Follikeln, die ein mit Eosin hellrot gefärbtes Kolloid enthalten. Nur einzelne Inseln enthalten große Follikel. Das auskleidende Epithel kubisch, manchmal ganz platt. Zwischen den Follikeln vereinzelt kleine Anhäufungen von Rundzellen. Ovarien: Das Gesamtparenchym fibrös, enthält zahlreiche Corpora albicantia. Haut vom Mons veneris und aus der Achselgegend: niederes Plattenepithel, Atrophie der Schweißdrüsen, spärlich Haarpapillen, keine Talgdrüsen.

Zusammenfassend handelt es sich um einen Fall Simmondscher Kachexie mit völliger Zerstörung des Vorderlappens aus unbekannter Ursache, wobei aber mit Rücksicht auf die anderen, im Schrifttum niedergelegten Fälle die embolische Entstehung nach Schwangerschaft wahrscheinlich ist. Die Schilddrüse bietet das Bild der leichteren, die Nebenniere das der schwersten Atrophie oder besser nach *Kovács* das der cytotoxischen Schrumpfnebenniere. Die Eierstöcke infolge Fibrose nicht verkleinert. Das verhältnismäßig große und gut erhaltene Adenom der Neurohypophyse hat das unaufhaltsam zum Tode führende Krankheitsbild nicht beeinflussen können, was mich in der Deutung der Minderwertigkeit der Funktion solcher Gebilde bestärkt hat. Der Einwand, daß das Gebilde vielleicht zu klein ist und nicht die Zusammensetzung des Hypophysenvorderlappens aufweist, kann als begründet nicht von der Hand gewiesen werden, weshalb ich nochmals betone, daß mich in erster Linie das Aussehen der Zellen zur Annahme ihrer physiologischen Minderwertigkeit gebracht hat.

Fassen wir die in den Hinterlappen eingewanderten großen Zellen als Heterotopien auf, was aber, wie aus meinen früheren Darlegungen hervorgeht, nicht im Sinne *Dieckmanns* geschieht, so sehen wir von den von *Lubarsch* über das Schicksal embryonal verlagelter Zellen geäußerten Möglichkeiten — Untergang, Stehenbleiben auf embryonaler Stufe, synchrones Wachstum, späteres unabhängiges Wachstum mit Geschwulstbildung — für unsere Zellen die erste immer und die letzte vielfach gegeben. Bezüglich der Gewächsbildung aus eingewanderten Basophilen habe ich den Fall *Nothdurft* bereits erwähnt. *Löwensteins* Fall, den *Dieckmann* anführt, in welchem eingewanderte Zellen die Kapsel durchbrechen und so einen gewissen Grad von Bösartigkeit erreichen sollen, deute ich als Hernie des Hinterlappens, in dem sich zufällig eingewanderte Zellen finden. (Zbl. Path. 46, 291).

Zum Schlusse möchte ich noch bemerken, daß *Hausmanns* Auffassung der Entwicklung eines Glioms aus einem Geschwülstchen, wie sie *Priesel* beschreibt, auf einem Mißverständnis zu beruhen scheint. Denn *Priesel* spricht von erbsengroßen Geschwülstchen und meint, daß auch derartige größere Gewächse in dieser Gegend vorkommen könnten, nicht aber, daß sich aus einem solchen Geschwülstchen, das er auch nie als Hamartom bezeichnet hat, ein Gliom entwickeln könnte.

Zusammenfassung.

Im Hinterlappen und im Stiel der Hypophyse sind oft „eingewanderte“ große Epithelzellen anzutreffen, die vom indifferenten Epithel der *Rathkeschen* Cysten oder des Vorderlappenfortsatzes abstammen, leicht zerfallen und Pigment bilden.

Diese großen, entstehungsgeschichtlich der Adenohypophyse zugehörigen Zellen können in gewächsmäßige Wucherung geraten und im Hinterlappen und Stiel der Hypophyse Adenome bilden.

Sowohl diese Zellen als auch die Adenome sind bereits im Schrifttum mehrfach erwähnt und verschiedentlich gedeutet (protoplasma-reiche Glia, mangelhaft ausgereifte neurogene Gebilde, Neuroepithel, rückschrittlich veränderte Glia, Choristome).

Schrifttum.

- Berblinger*, 1. Frankf. Z. Path. **35** (1927); daselbst auch die Arbeiten seiner Schüler — 2. Virchows Arch. **228** (1920). — *Boyce* und *Beadles*, J. of Path. **1**, 359 (1893). — *Dayton*, Z. Anat. **81** (1926). — *Dieckmann*, Virchows Arch. **252** (1924). — *Erdheim*, 1. Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. **113**, Abt. III (1904) — 2. Erg. Path. (Lubarsch-Joest) **21**, 2. Abt., 482. — *Erdheim* und *Stumme*, Beitr. path. Anat. **46** (1909). — *Fischel*, Die Bedeutung der entwicklungsmechanischen Forschung für die Embryologie und Pathologie des Menschen. Vorträge und Aufsätze über Entwicklungsmechanik der Organismen. Leipzig 1912. — *Gierke*, Pathologische Anatomie von L. Aschoff. — *Hausmann*, Virchows Arch. **262** (1926). — *Kiyono*, Virchows Arch. **259** (1926). — *Kohn*, Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entwicklungsgesch. **75** (1909). — *Kovacs*, Beitr. path. Anat. **79** (1928). — *Kraus*, E. J., 1. Frankf. Z. Path. **10** (1912) — 2. Beitr. path. Anat. **58** (1914) — 3. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie (Henke-Lubarsch) **8** (1926). — *Löwenstein*, Virchows Arch. **188** (1907). — *Lubarsch*, Berl. klin. Wschr. **1917**, Nr 3. — *Nothdurft*, Frankf. Z. Path. **10** (1912). — *Priesel*, Virchows Arch. **238** (1922). — *Ribbert*, 1. Virchows Arch. **225** (1918) — 2. Zbl. Path. **21**, Nr 4. — *Robertson*, Virchows Arch. **220** (1915). — *Schönig*, Frankf. Z. Path. **34** (1926). — *Simonds* und *Brandes*, Amer. J. Path. **1**, 209 (1925). — *Sternberg*, Zbl. Path. **31**, Nr 22 (1922). — *Stumpf*, Virchows Arch. **206** (1911). — *Tölken*, Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **24** (1912). — *Vogel*, Frankf. Z. Path. **11** (1912). — *Zuckermann*, Frankf. Z. Path. **14** (1913).