

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Wien
[Vorstand: Prof. Dr. H. Chiari].)

Dystopia totalis cranialis hypophyseos.

Von
M. Ratzenhofer.

Mit 4 Abbildungen im Text.
(Eingegangen am 21. Mai 1937.)

Im folgenden sei ein eigenartiger, bisher in der Literatur anscheinend nicht vermerkter Fall einer Mißbildung der Hypophyse und des Türkensattels mitgeteilt, der einerseits wegen des dabei erhobenen Befundes, andererseits wegen der sich daraus ergebenden Schlußfolgerungen bezüglich seiner Genese bemerkenswert erscheint.

Es handelt sich um ein unter der klinischen Diagnose *Vitium cordis congenitum* am 26. 10. 35 im Alter von 14 Jahren verstorbene, 147 cm großes, 34 kg schweres Mädchen.

Aus dem Leichenöffnungsbericht (Dr. Powonura) sei folgendes hervorgehoben: Ausgedehnte, käsig-pneumonische Herde in beiden Lungen und eine beiderseitige tuberkulöse Pleuritis. Im kranialen Abschnitt der *Kammerscheidewand* des Herzens ein für den kleinen Finger passierbarer *kongenitaler Defekt*; die rechte Herzhälfte stark hypertrophisch und dilatiert; im Conus der Art. pulmonalis knapp unterhalb der unveränderten Klappen graurote, verruköse Exrescenzen als Zeichen einer frischen parietalen Endokarditis. Von besonderem Interesse erscheint der Befund der Hirn- bzw. Schädelbasis. Es stellte sich nämlich heraus, daß bei der auf die übliche Weise vorgenommenen Entnahme des Gehirns gleichzeitig mit diesem knötchenförmige, dem Zwischenhirnboden caudal unmittelbar anliegende Gebilde aus der Schädelhöhle mitentfernt wurden. Hingegen war die Sattelgrube, die durch ihre außerordentliche Seichtheit auffiel, leer. Eine genauere makroskopische Untersuchung konnte folgendes feststellen.

Unmittelbar vor dem Tuber cinereum (Abb. 1), in der Gegend des Infundibulum, entspringt aus dem *Zwischenhirnboden* ein nach vorne und caudal gerichteter, plumper, 2 mm langer, $2\frac{1}{2}$ mm dicker Fortsatz (Abb. 1a), der distal mit einer kugelförmigen, $3\frac{1}{2}$ mm im Durchmesser haltenden knopfförmigen Aufreibung endigt (Abb. 1b). Die Farbe dieses offenbar einer stark hirnwärts verlagerten Neurohypophyse mit verdicktem und verkürztem Infundibulum entsprechenden Gebildes ist graugelblich. Unmittelbar an dieses schließt sich frontal- und etwas caudalwärts ein dem Chiasma nervorum optorum unten anliegendes und letzteres stirnwärts um 2 mm überragendes, genau median befindliches, 7:6:5 mm in seinen Durchmessern haltendes, also etwa kleinbohmengroßes Knötchen an (Abb. 1c). Dieses läßt an seiner unteren Fläche in der Mitte eine überstecknadelkopfgroße Ausladung erkennen, die mit einer zarten Furche sich von der im übrigen glatten Oberfläche abgrenzt. Dem zuletzt beschriebenen Knötchen und dem als Neurohypophyse angeprochenen Gebilde, die durch eine halsartige Einschnürung deutlich voneinander abgesetzt sind, schmiegt sich caudalwärts ein in dieser Einschnürung gelegenes, annähernd kugeliges, $3\frac{1}{2}$ mm im Durchmesser haltendes Bläschen (Abb. 1d) an, welches sich stark nach links zu ausbuchet. Die Oberfläche des Bläschens ist glatt, durch seine dünne Wand schimmert grauweißlicher Inhalt. Alle beschriebenen

Gebilde, die in ihrer Gesamtheit offensichtlich dem (mißbildeten) Hirnanhang entsprechen, erscheinen untereinander und mit der Hirnbasis durch Leptomeninx locker verbunden; insbesondere seitlich ist reichlich Gefäße führendes Bindegewebe vorhanden (Abb. 1 e).

Bei Betrachtung der *Schädelbasis* fällt das Fehlen eines *Diaphragma sellae* turecae und die außerordentliche Seichtheit der nur angedeuteten Sattelgrube auf (vgl. Abb. 3 B). Sie wird von einem mit freiem Auge *einfachen*, an ihrer dicksten Stelle 2 mm starkem Blatt harter Hirnhaut vollständig ausgekleidet, das die unmittelbare Fortsetzung des duralen Überzuges der benachbarten Knochenpartien darstellt. Eine Spaltung der Dura mater an den Rändern der Sattelgrube in zwei

Blätter ist *nicht* feststellbar. Eine nach Abpräparation des Duraüberzuges des Keilbeinkörpers vorgenommene Messung der Sattelgrube ergab eine Länge von 8 und eine Breite von 9 mm. Ihre größte Tiefe betrug nur $3\frac{1}{2}$ mm. Vergleichsweise sei gleich hier angeführt, daß nach Angaben Martins die Tiefe der Sattelgrube bei erwachsenen Frauen der weißen Rasse bei einer mittleren Tiefe von 9,4 mm zwischen 5 und 13 mm schwankt. Die mittleren Werte von Länge und Breite wären 10 bzw. $10,8$ mm. Sogar bei 10 reifen Neugeborenen konnte ich als größte Tiefe der Sattelgrube Werte zwischen $4\frac{1}{2}$ und $5\frac{1}{2}$ mm messen. Es liegt mithin eine *abnorm seichte* Hypophysengrube vor. Ihr Grund ist vollkommen glatt; die Sattellehne stellt eine ganz niedrige, ziemlich breite Knochenleiste dar. Ein *Tuberculum sellae* ist nicht vorhanden, vielmehr fallen die Ränder der Sattelgrube vom *Planum sphenoidale* und vom *Dorsum sellae* außerordentlich sanft gegen deren Boden ab. Im übrigen zeigt der knöcherne Teil der Schädelbasis, abgesehen von einem etwas



Abb. 1. Ansicht des Hirnanhangs von unten. *a* verdicktes und verkürztes Infundibulum; *b* Neuro-, *c* Adenohypophyse; *d* Cyste zwischen Adeno- und Neurohypophyse; *e* Leptomeninx.

stärkeren Vorragen des Clivus in die Schädelhöhle, keine Abweichungen von der Norm. Die *Processus clinoides* ant. und post. und das übrige Relief des Schädelgrundes sind deutlich ausgebildet. Der Keilbeinkörper erscheint weitgehend pneumatisiert; er wird nahezu vollständig von einer geräumigen, seinen äußeren Unrissen weitgehend entsprechenden paarigen Höhle eingenommen. Lediglich in seinen caudalen Anteilen findet sich spärlich spongiosa Knochensubstanz und auch Knorpel, ebenso am Ansatz des papierdünnen, nicht streng median, sondern etwas gewellt verlaufenden *Septum sinuum* an der hinteren Keilbeinwand. Letztere stellt ebenso wie der Boden der Sattelgrube eine ganz dünne, durchscheinende Knochenlamelle dar.

Zur *histologischen Untersuchung* wurde dem Gehirn nach Härtung in Formol ein aus Chiasma nerv. opt., Zwischenhirnboden samt dem der Hypophyse entsprechenden Anhang und Tuber cinereum bestehender Gewebsblock entnommen, in Paraffin eingebettet und in sagittaler Richtung in eine komplette Schnittserie zerlegt. Ferner wurde ein medianer, die vordersten Anteile des Clivus und die Sattelgrube bedeckender Streifen Dura mater zur Aufsuchung etwa in ihm gelegener versprengter Vorderlappenanteile ebenfalls lückenlos in Serie geschnitten. Schließlich wurden Reihenschnitte aus einem der Mitte der Schädelbasis entnommenen, aus dem Keilbeinkörper und den benachbarten Teilen des Hinterhauptbeins bestehenden Knochenstück angefertigt.

Ein *Übersichtsbild des Hirnanhangs*, etwa aus der Gegend der Mittellinie (Abb. 2), ergibt folgende Verhältnisse: Chiasma n. opt., Recessus opticus und Tuber cinereum bieten das normale Aussehen. In der Trichterregion ladet der Boden der III. Hirnkammer, statt sich allmählich zum Hypophysenstiel zu verjüngen, in Form eines plumpen, zapfenförmigen Fortsatzes nach unten und vorne zu aus (Abb. 2a). Er beherbergt in seinen proximalen Teilen einen dünnen, seichten, mit Ependym auskleideten Recessus infundibuli. Auch seinem histologischen Aufbau nach ist dieser abnorm gestaltete Anhang als Neurohypophyse anzusprechen (Abb. 2b). Bei Lupenvergrößerung hebt sich eine schmale Randpartie wechselnder Stärke mit

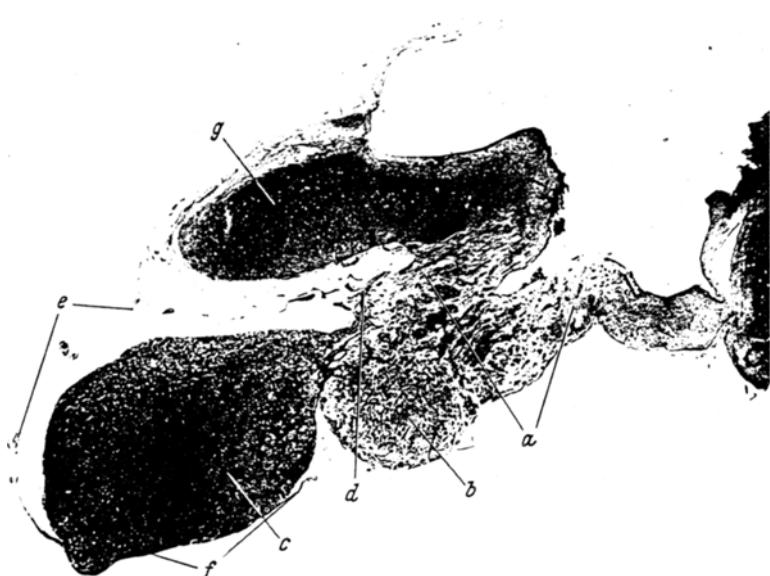


Abb. 2. Mediansagittalschnitt durch den Hirnanhang: Lupenvergrößerung. *a* Infundibulum; *b* Neuro-, *c* Adenohypophyse; *d* „vorderer Belag“ der Neurohypophyse aus Vorderlappengewebe; *e* Arachnoid; *f* Bindegewebe an der Unterfläche der Hypophyse; *g* Chiasma nerv. opt.

ziemlich scharfer Abgrenzung von der Hauptmasse des gliösen Gewebes ab. Diese äußere Zone, die, wie bei stärkerer Vergrößerung festgestellt werden kann, gegenüber dem übrigen Parenchym durch ihren größeren Faserreichtum gekennzeichnet ist, lässt sich über die ganze Oberfläche der Neurohypophyse als deren äußere Schichte verfolgen; gegen die Hirnbasis verliert sie sich allmählich. Im Zentrum der Neurohypophyse verlaufen zahlreiche weite, dünnwandige Venen, um die das Faserwerk dichter gefügt, in wirbeligen Zügen angeordnet ist und auch reichlicher Kerne enthält; ähnlich verhält sich das Gewebe in der Umgebung des Recessus infundibuli, wo es dann weiterhin allmählich in die Hirnsubstanz übergeht. Basophile und Pigmentzellen fehlen in sämtlichen Teilen der Neurohypophyse. Wohl aber finden sich in ihren vorderen Bezirken verästelte, gewundene, mit zahlreichen seitens- und endständigen Ausbuchtungen versehene Drüsenschläuche. Ihr Epithel ist einreihig, hochprismatisch, mit runden, in der basalen Hälfte der Zellen gelegenen, mäßig chromatinreichen Kernen, das Cytoplasma mit Hämatoxylin mehr oder weniger angefärbt. Wie die Durchmusterung der Serie lehrt, stellen diese Epithelschläuche

einen zusammenhängenden, von einem gemeinsamen Stamm („Ausführungsgang“) ausgehenden Baum dar (worüber unten noch die Rede sein wird) und entsprechen den von *Erdheim* als „Speicheldrüsen“ beschriebenen heterotopen Bildungen. Stellenweise erscheinen diese Formationen solid mit mehr unscharfer Abgrenzung gegenüber dem gliösen Gewebe.

Frontal schließt sich an die Neurohypophyse das große, das Chiasma übertragende, makroskopisch graurötliche Knötchen an (Abb. 2c). Wie erwartet, besteht es, und zwar zur Gänze, aus Vorderlappengewebe. Es besitzt etwa Eiform, mit der Längsachse von hinten oben nach vorne unten zu verlaufend. Vom Chiasma ist es durch einen an seiner schmalsten Stelle im Paraffinschnitt 0,7 mm breiten, von Arachnoidealbälkchen durchzogenen Spalt getrennt, in dem auch größere Gefäße verlaufen. Der hintere Pol des Vorderlappens schließt in einem schmalen Bereich unmittelbar an den am weitesten frontal ausladenden Teil der Neurohypophyse an und verjüngt sich hirnwärts zu einem dünnen, zungenförmigen, vereinzelt Plattenepithelhaufen enthaltenden Fortsatz, der als *vorderer Belug* (Abb. 2d) die obere und — wie der Verfolg der Schnittreihen zeigt — die Seitenfläche des Hinterlappens bis ziemlich weit gegen seinen Ursprung hin bedeckt. Beziiglich Zellform und Zellanordnung bietet das ziemlich stark vascularisierte Vorderlappengewebe durchwegs das gewohnte Bild. Es enthält gleichmäßig verstreut kleine kolloid gefüllte Cystchen, in den rückwärtigen Partien einzelne größere derartige Follikel. Als Nebenbefund sei ein basal in der Nachbarschaft größerer Gefäße gelegener typischer Tuberkele erwähnt.

Auf weiteren, links seitlich der Medianebene verlaufenden Schnitten der Serie ist die in dem zwischen Adeno- und Neurohypophyse einspringenden Winkel gelegene große *Cyste* getroffen. Es handelt sich um eine äußerst dünnwandige, von einem ganz platten, einschichtigen Epithel ausgekleidete und einer zarten bindegewebigen Hülle umgebene Blase. Sie enthält eine kolloidartige Inhaltsmasse, die bei Hämatoxylin-Eosinfärbung vorwiegend leuchtend rot erscheint, daneben aber auch einzelne blau gefärbte Abschnitte erkennen läßt.

Von besonderem Interesse ist jener nahe der Mittellinie gelegene Teil des Hirnanhangs, wo Cystenwand, Vorder- und Hinterlappen unmittelbar aneinanderstoßen. Es läßt sich die im übrigen durchwegs einfach-platte epitheliale Auskleidung der Blase, die wohl als abnorm große *Rathkesche Cyste* zu bezeichnen ist, hier nicht weiter verfolgen, vielmehr schließt an umschriebener Stelle Vorderlappengewebe unmittelbar an das Cystenlumen. In diesem Bereich öffnen sich auch einzelne größere, kolloidhaltige Follikel des Vorderlappens in die Cystenlichtung. Auch mit der Neurohypophyse steht die Cyste an einer der ebenerwähnten Zone benachbarten Stelle, wie die Durchmusterung der Serie lehrt, in deutlicher Beziehung, insoweit, als der gemeinsame „Ausführungsgang“ der obenerwähnten Drüsen im Hinterlappen an dieser, knapp an der Grenze zwischen Vorder- und Hinterlappen gelegenen Stelle mit dem Cystenepithel in direktem Zusammenhang steht.

Was die schon mit freiem Auge erkennbare *meningeale Hülle* des Hirnanhangs betrifft, so setzt sich die Arachnoidea (Abb. 2e) vom Chiasma unmittelbar auf die Adenohypophyse fort, wo sie an deren Vorderfläche und insbesondere zu beiden Seiten auch der Neurohypophyse beträchtlich dick erscheint. Gegen die Unterfläche des Organs verliert sie an Mächtigkeit und verschmilzt mit der sämtlichen Hypophysenanteile in Fortsetzung der Pia umkleidenden dünnen Lage lockeren Bindegewebes caudalwärts zu einem einheitlichen bindegewebigen Überzug (Abb. 2f). An der oberen Fläche der Hypophyse verläuft in der Spinnwebenhaut seitlich je ein größeres Arterienstämmchen, von denen kleine Äste in beide Hypophysenlappen eintreten, sowie ein Venengeflecht etwa in der Mitte des zwischen Hirnanhang und Chiasma befindlichen, von Arachnoidealbälkchen durchsetzten Spaltes.

Auf einem Sagittalschnitt aus dem *Duraüberzug der Schädelbasis* (Abb. 3A) ist in Bestätigung des makroskopischen Befundes von einem *Diaphragma sellae*

turcicae oder einer Andeutung eines solchen nichts zu sehen. Die Dura, die außerhalb des Sattelbereiches eine Trennung in ein inneres und äußeres Blatt erkennen läßt, ist in letzterem auffallend verdickt und deutlich lamellär gebaut; zwischen den einzelnen fibrösen Lagen reichlich lockeres, Gefäße führendes Bindegewebe sowie einzelne von platten Zellen begrenzte Spalten. In den inneren Anteilen der Dura kommen in diesem Bereich auch da und dort verstreut kugelige bis längliche, überaus kernreiche Zellhaufen vor, die manchmal Andeutungen einer konzentrischen Schichtung erkennen lassen; stellenweise haben diese Bildungen mehr strangförmigen Charakter. Es dürfte sich hierbei zu folge Lage und Aufbau wahrscheinlich um Endothellzellmassen handeln, wie sie M. B. Schmidt unter anderem im Diaphragma sellae beschrieben hat und von denen er annimmt, daß sie, vom endothelialen Überzug der Arachnoidea herrührend, in die Dura eingewachsen seien. — Größere Gefäße, die den Sinus intercavernosi entsprachen, waren weder in der harten noch in der weichen Hirnhaut nachzuweisen.

Die histologische Untersuchung der Schälelbasis (Abb. 3 B) ergab folgenden Befund: Boden und Seitenwände der seichten Sattelgrube durchwegs knöchern; Reste eines Canalis cranio-pharyngeus in Reihenschnitten aus der Mitte des Keilbeinkörpers nicht nachweisbar. Im rückwärtigen Teil des Keilbeinhohlenseptums sowie in der dorsalen Wand und den caudalen Partien des Keilbeinkörpers und der benachbarten Abschnitte des Hinterhauptbeins reichliche Mengen hyalinen Knorpels. Hierbei erscheint es im Hinblick auf das massive Vorkommen und die ganz unregelmäßige Anordnung des Knorpels im Bereiche des Postspheenoids und des vorderen Teiles der Pars basilaris des Os occipitale unmöglich, die Lage der Synchondrosis spheno-occipitalis somit die Grenzen der genannten Knochen einigermaßen genau anzugeben. Stoccarda, der die Verknöcherung der Spheno-occipitalfuge beim Normalen und in gewissen pathologischen Fällen an Hand eines größeren Materials untersuchte, stellte bei einem hinsichtlich seines Skeletsystems normalen 13jährigen Knaben eine einheitliche, etwa 2—3 mm dicke Knorpelscheibe von vollkommen regelmäßiger Gestalt fest. Bei einem 15jährigen Knaben war der $1\frac{1}{2}$ —3 mm dicke Fugenknorpel von einer am Durchschnitt wellenförmigen Linie begrenzt. In anderen ebenfalls normalen Fällen meist jüngeren Alters jedoch findet er — häufiger auf

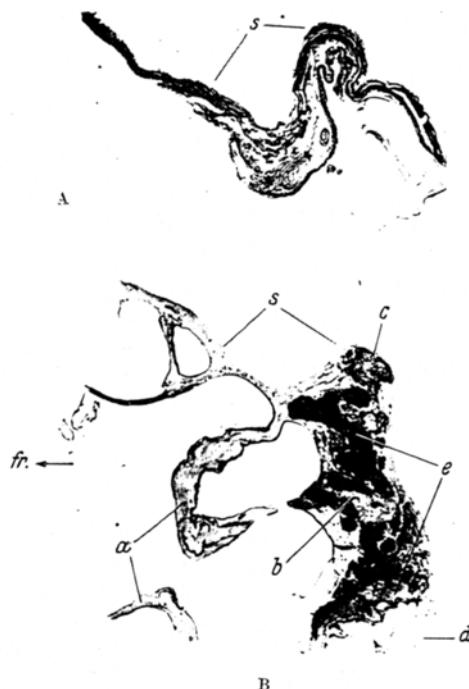


Abb. 3. A Duraüberzug des Keilbeinkörpers. s Auskleidung der Sattelgrube. B Sagittalschnitt durch den Keilbeinkörper. a mittlerer, b dorsaler Teil des Septum sphen.; c Dorsum sellae; d Os occipitale; e hyaliner Knorpel; s Sattelgrube; fr frontal. Lupevergrößerung.

der Keilbein- als auf der Hinterhauptseite knorpelige Fortsätze der Synchondrose, wie sie schon *Virchow* beim Normalen beschrieben hatte. „Sie erreichen in einzelnen Fällen sogar eine Länge von 4 mm, sind oft sehr unregelmäßig gestaltet“ und „in den ersten 10 Lebensjahren meistens etwas länger als in der späteren Zeit“ (*Stoccada*). Ein Vorhandensein derartig reichlicher Mengen (großenteils verkalkten) Knorpels, wie in unserem Falle, steht in Widerspruch zu den von *Stoccada* an seinem normalen Untersuchungsmaterial erhobenen Befunden. Wir werden in unserem Falle die Ossifikation einerseits als unvollkommen, andererseits insbesondere im Keilbeinkörper als ganz unregelmäßig fortschreitend bezeichnen müssen. Leider konnten die Epiphysen der Röhrenknochen nicht untersucht werden, weshalb wir nicht angeben können, ob die Abweichung der Verknöcherung vom Normalen nur die genannten Anteile der Schädelbasis oder auch andere Teile des Skeletsystems traf. Das Längenwachstum war im vorliegenden Fall jedenfalls nicht gestört (vgl. die Tabellen *Pfuhls*); auch klinisch fanden sich keine Anhaltspunkte für eine endokrine Störung.

Nach diesem makroskopischen und mikroskopischen Befund handelt es sich demnach bei diesem 14jährigen Individuum um eine Mißbildung der Hypophyse, als deren wesentliche Charakteristica folgendes hervorzuheben wäre:

1. Die einzelnen Anteile des Hirnanhangs liegen in einer von der Norm abweichenden Lage zur Gänze subarachnoideal in nächster Nachbarschaft der Hirnbasis. Adeno- und Neurohypophyse, denen sich seitlich eine mit beiden Lappen zusammenhängende große kugelige *Rathkesche Cyste* beigesellt, stellen ebenfalls etwa kugelige, hintereinander angeordnete Körper dar, die im Gegensatze zur Norm nur in einem kleinen Bereich unmittelbar aneinander stoßen. Ein gestaltlich dem normalen Hypophysenstiel entsprechender proximaler Abschnitt der Neurohypophyse fehlt, vielmehr geht der Hirnteil der Hypophyse ziemlich unmittelbar aus dem Hirnboden hervor. Dieser weist die normalerweise in diesem Bereich bestehende trichterförmige Konfiguration nur unvollkommen auf. Die Parenchymmenge beider Hypophysenlappen ist als normal anzusehen.

2. Hypophyse und Sella turcica bieten in keiner Weise die sonst bestehende weitgehende gegenseitige Abstimmung ihrer Oberflächen dar. Die Sattelgrube stellt eine nur seichte Eindellung der Schädelbasis dar, die ihre sonst gemeinsam mit dem Operculum zu spielende Rolle als Includens des Hirnanhangs vermissen lässt. Ein Diaphragma sellae fehlt. Als weitere Anomalie der die Hypophyse umgebenden Stützsubstanz ist das Vorkommen reichlicher, unregelmäßig gestalteter Knorpelmassen im Clivus hervorzuheben.

Bevor wir uns mit den Momenten beschäftigen, die möglicherweise an der Entstehung dieser Fehlbildung des Hirnanhangs beteiligt sein können, sei kurz der bisher bekannten Fälle von Hypophysenmißbildungen Erwähnung getan.

Ohne auf die Lageanomalien der Hypophyse bei Anencephalen und auf das Vorkommen eines dystopischen Hirnanhangs in einem persistierenden Canalis craniopharyngeus näher einzugehen, Befunde, die mit den bei

uns vorliegenden Verhältnissen keinerlei Verwandtschaft aufweisen, sei hier nur auf die von *Priesel* erstmalig beschriebene *Dystopie der Neurohypophyse* hingewiesen. Eine gewisse Ähnlichkeit mit unserer Beobachtung bestand bei den von ihm mitgeteilten Fällen insoferne, als die Neurohypophyse nicht intrasellar, sondern, mehr weniger der Hirnbasis genähert, über dem wohl ausgebildeten Diaphragma sellae turcicae lag. Die Verbindung zu der in einer verkleinerten Sella befindlichen Orohypophyse stellte ein aus Vorderlappengewebe aufgebauter, stellenweise *Rathkesche Cysten* enthaltender Strang dar. Analoge Beobachtungen einer isolierten Dystopie der Neurohypophyse liegen von *Lhermitte* und *Roeder*, *E. J. Kraus*, *Hamperl* und *Bosisio* vor. Als Ursache dieser seltenen Mißbildung sieht *Priesel* die zu weit frontal stattfindende Ausstülpung des Processus infundibuli an. Erfolgt diese nicht wie gewöhnlich hinter dem Gipfel der *Rathkeschen Tasche*, sondern weiter stirnwärts und damit über dieser, so findet auch die weitere Ausbildung der Neurohypophyse nicht hinter, sondern über dem Vorderlappen statt. Das umgebende Mesenchym trägt diesen abweichenden Verhältnissen Rechnung und es entsteht eine kleinere Sattelgrube, die nur für die Aufnahme der Orohypophyse bestimmt ist. *Hamperl* nimmt für seinen Fall, bei dem die dystopische Neurohypophyse als eine knotige Anschwellung des Infundibulums imponierte, die mit der intrasellaren Adenohypophyse durch einen langen, nach vorne und abwärts verlaufenden, aus Vorderlappengewebe bestehenden Strang verbunden war, ebenfalls eine Störung im Ausstülpungsvorgange des Infundibularfortsatzes an, und zwar in dem Sinne, daß das Auswachsen der Neurohypophysenanlage zu einem bestimmten Zeitpunkte unterbrochen wurde.

Die genannten Mißbildungen, die von den Autoren auf Entwicklungsstörungen des *einen* der *epithelialen* Anteile der Hypophyse zurückgeführt werden, scheinen uns jedoch für den vorliegenden Fall keinerlei Hinweise auf die in unserem Falle bestehende Art der Entwicklungsanomalie zu geben. In unserem Falle liegt eine Dystopie der *Gesamthypophyse* vor, und wir werden eine *sämtliche Teile* des Organs betreffende Störung anzunehmen haben. Was die räumliche Beziehung von Vorder- und Hinterlappen zueinander betrifft, so ist sie, wenn man von der Form der Abschnitte absieht, als eine der Norm entsprechende zu betrachten. Nur die Lage des *Gesamtorgans* als solchem weicht hinsichtlich seiner Beziehung zum Knochen sowohl als auch zur Hirnbasis vom Normalen ab. Irgend ein Faktor, der im Laufe der Entwicklung eingetreten ist, muß für die kraniale Lage *beider* Organteile verantwortlich gemacht werden.

Es seien nun einige Stadien aus der Entwicklung der Hypophyse wiedergegeben, die uns in diesem Belange von Bedeutung erscheinen, wobei vor allem auf die topographischen Beziehungen zwischen Hypophysenanlage, Hirnbasis und Rachendach hingewiesen sei. Wie insbesondere aus den eingehenden Untersuchungen *Hochstetters* hervorgeht,

liegt von den frühesten Fetalstadien an „das Dach der Hypophysentasche dem Zwischenhirnboden beinahe unmittelbar an, und zwar so, daß man zwischen beiden nur da und dort vereinzelte platte mesodermale Zellen eingelagert findet. Diese innige Anlagerung reicht aber auch in frontaler

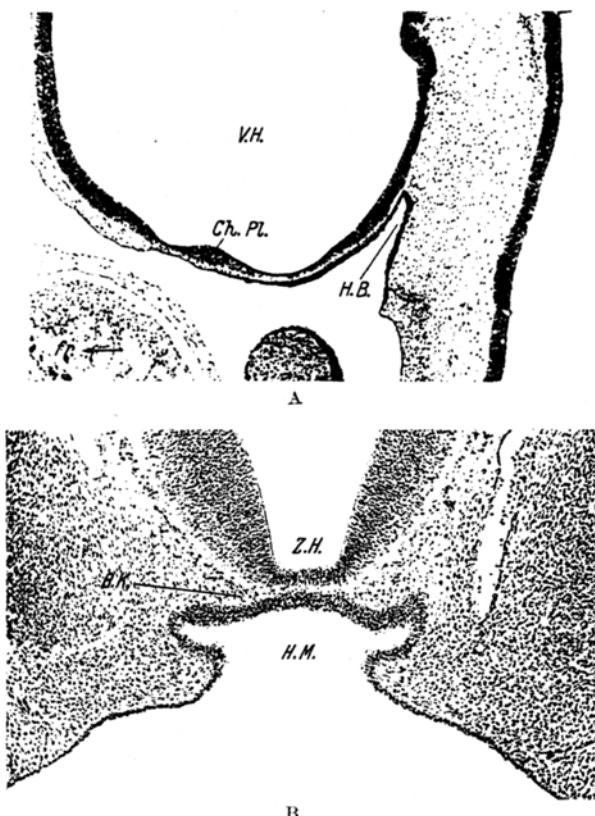


Abb. 4. Studien aus der Entwicklung der menschlichen Hypophyse. A Median-sagittalschnitt durch die Hypophysenanlage eines Embryos von etwa 6 mm gr. L. V.H. Vorder-hirnbläschen; H.B. Hypophysenbucht; Ch.PL. Chiasmplatte; fr frontal. B Frontalschnitt durch die Hypophysenanlage eines Embryos von 8,35 mm gr. L. Z.H. Zwischenhirnboden; B.K. Bindegewebskeil; H.M. Hypophysennund. Mikrophotographien von Prof. Dr. F. Hochstetter.

Richtung weit über das Gebiet der Hypophysenbucht hinaus“ (Hochstetter) (Abb. 4A).

Später dann, bei Embryonen über 8 mm größter Länge „beginnt sich die frontale Wand der Hypophysentasche von der Zwischenhirnwand in der Weise zu isolieren, daß sich zwischen diese beiden Wände von der Seite eine“ am Frontalschnitt „keilförmige Masse von Bindegewebzellen vorzuschieben beginnt“ (Abb. 4B). Nur im Bereich eines breiten,

median gelegenen Streifens, der bis an die Chiasmaplatte heranreicht, bleibt das Epithel der Rathkeschen Tasche mit dem Zwischenhirnboden zunächst noch in unmittelbarer Berührung, gewissermaßen als ob in diesem Bereich „ein besonders inniger Zusammenhang der Abhebung der Taschenwand von der Hirnwand durch das vorwachsende Mesodermgewebe einen größeren Widerstand entgegengesetzt“ (*Hochstetter*). In der Folgezeit macht dieser Ablösungsprozeß jedoch auch in diesem Gebiete weitere Fortschritte und „hält mit der Stielung der Hypophyse durch Vermehrung des Mesodermgewebes“, das dann zum größeren Teil das Material für die Bildung des Schädelgrundes liefert, „gleichen Schritt“. Auch beim *weiteren Wachstum* der Hypophyse spielt das Mesodermgewebe, „das sich zwischen Hirnwand und Rachendachepithele entwickelt und das letztere gewissermaßen vom Hirn abdrängt“ (*Hochstetter*), eine wesentliche Rolle. Besonders auffällig ist die Leistung des bei Bildung des Hypophysensäckchens gegen die Mündung der Hypophysentasche zu vorwachsenden Mesoderms (vgl. Abb. 22, T. VI der Arbeit *Hochstetters*).

Bei älteren Früchten bis hinauf zu einer Länge von etwa 41,6 mm S. S. L. (wieder unter Zugrundelegung der *Hochstetterschen* Arbeit) erinnert die Situation der nunmehr schon deutlich in Erscheinung tretenden Hypophyse und deren Beziehung zu Hirnwand und Schädelanlage weitgehend an die bei unserer Mißbildung vorliegende Lageanomalie (vgl. Abb. 30, Taf. VIII der Arbeit *Hochstetters*). *Es bestehen also in unserem Falle noch die topographischen Verhältnisse jener frühen Entwicklungsstufen.* Während normalerweise später „bei älteren Embryonen der Zwischenhirnboden sich von der Hypophyse allmählich entfernt und so eigentlich erst richtig jene Ausladung seines Bodens entsteht, die man als Trichter bezeichnet“ (*Hochstetter*), wird man in unserem Falle mithin entweder eine etwa um diese Zeit einsetzende *Störung in der* (zu einem gewissen Grade) bereits eingeleiteten *Abdrängung* der Hypophysenanlage bzw. ein von allem Anfang an bestehendes *Zurückbleiben der Mesodermvermehrung* zwischen Hypophysentasche und Hirnwand, welche diese Abdrängung bewirkt, wohl annehmen können. Der Endeffekt wäre in beiden Fällen der gleiche. Zufolge der fehlenden Umfassung durch das Mesodermgewebe wird die Hypophyse ihre innige Anlagerung an die Hirnbasis beibehalten; die Bildung von Hypophysenstiel und Trichter unterbleibt ebenfalls. Auch die normalerweise bestehende weitgehende Anpassung der Hypophyse an die Sattelgrube wird bei dieser Situation begreiflicherweise wegfallen. Jeder Teil der Hypophyse mag entsprechend seiner Wachstumstendenz späterhin in dem lockeren Gewebe der Leptomeninx ziemlich ungehindert zur Entwicklung gelangt sein. Man beachte nur in unserem Falle die auffallende Ausdehnung des Organs im sagittalen Durchmesser, während gewöhnlich der Querdurchmesser den Längendurchmesser übertrifft. Die obengeschilderte Cyste, von der wir

wohl irgendeinen Zusammenhang mit dem ehemaligen Hypophysensäckchen vermuten dürfen, wird infolge weiterer Sekretion ihres Epithels notwendigerweise Kugelform annehmen. Jenes Material, aus dem Dura und auch Diaphragma sellae hervorgehen, lag in unserem Falle zur Gänze *unterhalb* der Hypophyse und nicht um bzw. über dieser. Bei Wegfall der Lagebeziehung der Hypophyse zur Schädelbasis ist es verständlich, daß in unserem Falle die Bildung eines Diaphragma sellae unterblieb. Die Differenzierung der Hirnhäute führte auch im Sella-bereich zu demselben Ergebnis, wie es an den übrigen Teilen des Schädels die Norm ist: die Dura stellt eine *einjache*, dem Knochen innig anliegende, jedoch etwas verdickte, fibröse Membran dar.

Als führendes Moment für die *formale Genese* der in Rede stehenden Mißbildung des Hirnanhanges möchten wir somit nicht eine fehlerhafte Entwicklung der aus der Rathkeschen Tasche bzw. dem Zwischenhirnboden hervorgehenden *epithelialen* Anteile der Hypophyse, sondern das von der Norm abweichende Verhalten des die Hypophysenanlage umgebenden *mesodermalen* Bildungsmaterials ansehen, das bei einer *zunächst* normal angelegten Hypophyse die geschilderte Lageanomalie zur Folge hatte. Über die *kausale Genese* dieser Fehlbildung vermögen wir ebenso wenig etwas auszusagen, wie über die der gleichzeitig bestehenden anderen Fehlbildung mesodermalen Gewebes bei dem gleichen Individuum, nämlich des Defektes in der Kammerscheidewand des Herzens. Wir möchten diese gleichzeitig bestehende Verbildung eines vom mittleren Keimblatt abstammenden Organs unterstreichen und eventuell zur Stützung unserer Annahme eines in diesem Falle abnormalen Verhaltens des Mesoderms heranziehen. Auch auf die Ossifikationsstörung des mißbildeten Keilbeins sei in diesem Sinne hingewiesen.

Es sei an dieser Stelle noch der Vermutung Ausdruck gegeben, daß auch in Fällen anderer Hypophysenmißbildungen das Mesoderm an der definitiven Gestaltung des Hirnanhanges zumindest mitbestimmend sei. Auf die weitgehende Abhängigkeit von Lage und Form der Hypophyse von der Ausbildung der oft stark mißbildeten Schädelbasis bei Anencephalen wurde bereits von E. J. Kraus hingewiesen. Abgesehen von diesen Fällen besteht auch bei der Dystopie der Neurohypophyse (*Priesel*) eine sehr innige räumliche Beziehung zu dem umgebenden Stützgewebe, jedoch nur hinsichtlich des Drüsenteiles des Organs. Man denke nur an jenen, von der in der Sella allein gelegenen Orohypophyse entspringenden, die Lücke im Operculum durchsetzenden, aus Vorderlappengewebe bestehenden Strang, welcher zu der an der Hirnbasis verbliebenen Neurohypophyse hinzieht. Unter Berücksichtigung jener wichtigen, besonders durch die Untersuchungen Hochstetters klargestellten Rolle, die das Mesenchym bei der Entwicklung des Hirnanhanges spielt, erscheint uns der Gedanke nicht von der Hand zu weisen, als sei in den Fällen von Dystopie der Neurohypophyse während der Entwicklung *nur* der Vorder-

lappen von der Umfassung und caudalwärts gerichteten Abdrängung durch das umgebende Mesodermgewebe betroffen worden, mit anderen Worten, es sei die Stielung der Hypophyse einen Schritt weiter weg vom Gehirn erfolgt als es normal der Fall ist, nämlich *nicht hirnwärts* von der gesamten Hypophysenanlage, sondern *unter der Neurohypophyse*, zwischen dieser und der Adenohypophyse.

Zusammenfassung.

Es wird ein Fall von Mißbildung der Hypophyse beschrieben, der dadurch gekennzeichnet ist, daß ein bezüglich der Lage seiner Anteile zueinander annähernd normal konfiguriertes Gesamtorgan außerhalb des Türkensattels gelegen ist. Eine abnorm seichte Sella, verbunden mit einem Fehlen des Diaphragma sellae sowie ein abnormer Aufbau des Keilbeinkörpers liegen gleichfalls vor. Letzterer Befund, zusammen mit einem gleichzeitig bestehenden Septumdefekt des Herzens legen unter Berücksichtigung der normalen Entwicklung der Hypophyse die Vermutung nahe, daß die in Rede stehende Fehlbildung nicht auf eine das epitheliale Bildungsmaterial betreffende Entwicklungsstörung zurückzuführen sei, sondern im wesentlichen eine Anomalie des Mesodermgewebes darstelle.

Literaturverzeichnis.

- Bosisio, E.: Arch. ital. Anat. e Iistol. pat.* **2**, 461 (1931). Angef. nach Zbl. Path. **52**, Nr 1 (1931). — *Erdheim, J.: Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, math.-naturwiss. Kl. III, II. Abt.,* **113** (1904). — *Hamperl, H.: Zbl. Path.* **41**, Nr 3 (1928). — *Hochstetter, F.: Beitr. zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Gehirns, Teil II, 2. Lief.: Die Entwicklung des Hirnanhangs.* Wien u. Leipzig: Franz Deuticke 1924. — *Kraus, E. J.: Henke-Lubarsch' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 8. Die Hypophyse.* Berlin: Julius Springer 1926. — *Lhermitte et Roeder: Presse méd.* **1922**, No 57, 615. — *Martin, R.: Lehrbuch der Anthropologie, 2. Aufl., Bd. 2.* Jena 1928. — *Pfahl, W.: Handbuch der Anatomie des Kindes, Bd. 1, 2. Lief.,* S. 233. München: J. F. Bergmann 1936. — *Priesel, A.: Beitr. path. Anat.* **67**, 220 (1920); **70**, 209 (1922). — *Schmidt, M. B.: Virchows Arch.* **170**, 429 (1902). — *Stoccarda, F.: Beitr. path. Anat.* **61**, 456 (1916).
-