

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin [Prof. *Rössle*] und dem Kaiser Wilhelm-Institut für Hirnforschung in Berlin-Buch [Prof. *Spatz*.])

## Pubertas praecox bei einer hyperplastischen Mißbildung des Tuber cinereum.

Von

Dr. Marshall Driggs und Prof. H. Spatz.

Mit 14 Abbildungen (15 Einzelbildern) im Text.

(Eingegangen am 25. März 1939.)

Die vorzeitige geschlechtliche Reifung (Pubertas praecox bzw. Macrogenitosomia praecox) ist durch eine Beschleunigung des Wachstums und der Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale gekennzeichnet. Unter den bis jetzt berichteten Fällen finden sich drei im Zusammenhang mit Zwischenzelltumoren des Hodens (*Sacchi, Rowlands* und *Nicholson, Stewart*), mehrere mit Granulosazelltumoren des Ovars (*Novak* und *Long* u. a.), eine Anzahl, vor allem bei Mädchen, mit Nebennierenrinden-tumoren (*Spence, Pitrollfy* u. a.), aber weitaus die Mehrzahl mit Gehirnläsionen, hauptsächlich Zirbeldrüsengeschwülsten. In der letzten Zeit jedoch hat man Fälle mit einer normalen Zirbeldrüse und Veränderungen in der Gegend des Hypothalamus beschrieben. Sie sind als die „diencephalische“ oder „hypothalamische“ (*Berblinger*) Form dieser Krankheit in die Literatur eingegangen und sind von besonderer Bedeutung wegen der Beziehungen des Hypothalamus zu Wachstum und Geschlechtsentwicklung.

In diesem Bericht werden wir einen Fall von Pubertas praecox bei einer lokalisierten Veränderung des Tuber cinereum am Boden des 3. Ventrikels bei makroskopisch und mikroskopisch normaler Zirbeldrüse beschreiben, der also zur „hypothalamischen“ Form der Pubertas praecox gehört.

### I. Teil (Dr. *Driggs*)<sup>1</sup>.

*Klinischer Bericht.* Der Patient, ein Junge, wurde am 1. 11. 37 im Alter von  $2\frac{3}{4}$  Jahren in die chirurgische Klinik des Charité-Kranken-hauses eingeliefert<sup>2</sup>.

*Familienanamnese.* Eltern gesund. Eine Halbschwester der Mutter von Geburt an schwachsinnig. Zwei Brüder der Mutter sollen außergewöhnlich groß und korpulent gewesen sein. Auf mütterlicher Seite Kropfleiden in beschränktem Maße mehrfach vorhanden. Großvater mütterlicherseits an Tuberkulose gestorben.

<sup>1</sup> Bearbeitet unter Leitung von Dozent Dr. *Apitz*.

<sup>2</sup> Wir verdanken die anamnestischen Daten, die Untersuchungsbefunde, sowie Abb. 1 der chirurgischen, psychiatrischen und der 2. medizinischen Universitätsklinik, Berlin, wofür wir auch an dieser Stelle bestens danken.

*Anamnese des Kranken.* Die Geburt war rechtzeitig und verlief normal. Geburtslänge 52 cm, Geburtsgewicht 3,09 kg. Das Kind war kräftig und gesund, nur hatte es eine Phimose. Als es 8 Wochen alt war, wurde die Vorhaut gelehnt. Damals fiel der Mutter nichts auf; doch rückblickend meint sie jetzt, daß schon damals sein Glied fester, „kerniger“, gewesen sei, als bei den anderen Kindern. Sie stillte den Knaben 4—5 Monate. Er entwickelte sich von Anfang an sehr rasch und fiel schon mit 4 Monaten unter den anderen Kindern auf; er war größer, kräftiger, hatte den ganzen Kopf voll Haare, schon 2 Zähne. Die Säuglingsschwester

beglückwünschte die Mutter damals zu dem kräftigen Jungen. Mit  $1\frac{1}{2}$  Jahr fing er an zu sprechen und zu laufen. Er hatte damals schon 13 Zähne, auffallend viele und dichte Haare. Sein Glied war deutlich größer als bei anderen gleichaltrigen Kindern. Mit  $1\frac{1}{2}$  Jahren bekam er Erektionen des Nachts, schrie dabei vor Schmerzen, machte dabei manchmal das Bett naß. Zur selben Zeit fingen seine Geschlechts- haare zu wachsen an; der anfängliche Flaum wurde allmählich immer dichter. Mit 2 Jahren wurde seine Stimme allmählich tiefer, seine Haare mußten häufiger geschnitten werden, weil ihm unter den dichten Locken zu heiß war. In der letzten Zeit war ein Flaum an der Oberlippe aufgetreten. Geistig hat er sich nach Ansicht der Mutter normal entwickelt. Er ist für die Vorgänge in seiner Umgebung interessiert, besonders für alles was sich bewegt. Hat es gern, wenn man sich mit ihm unterhält. Er ist gerne mit Erwachsenen zusammen. Auch ein dreijähriges Mädchen aus demselben Hause hat er gern, spielt mit ihm. Daß er sonst Interesse für Mädchen hat, ist nicht aufgefallen. Irgendwelche sexuelle Regungen wurden nicht beobachtet.

*Befund.* Der  $2\frac{1}{4}$ -jährige Junge ist 115,5 cm groß und macht auf den ersten Blick den Eindruck eines etwa 7 Jährigen (Abb. 1). Besonders stark entwickelt sind die Extremitäten, die unteren noch muskulöser als die oberen. Die Muskulatur der Extremitäten ist überhaupt

außerordentlich kräftig. Die Hände ebenfalls groß und kräftig. Die Füße außerordentlich groß, deutliche Senkfußbildung. Am Unterschenkel geringe Varixbildung. Der Gang ist etwas schwerfällig, bärenhaft. Brustumfang 70 cm. Oberarmumfang  $23\frac{1}{2}$  cm. Oberschenkel 40 cm (12 cm oberhalb der Patella gemessen). Auch das Gesicht und der Ausdruck ist der eines 7—8jährigen Jungen. Die Nase ist vollständig ausgebildet. Die Kopfform erinnert an eine geringgradige Turmschädelbildung. Kopfumfang  $53\frac{1}{2}$  cm. Der Hinterkopf ist nicht besonders ausgebildet. Ohrläppchen nicht abgesetzt. Auf der Oberlippe dünne, aber deutliche Behaarung. Achselfhöhlen nicht behaart. Der Penis ist voll ausgebildet. Die Hoden sind beiderseits gut pflaumengroß. An den Unter- und Oberschenkeln reichliche Behaarung.

Pupillen mittelweit, gleichrund, reagieren prompt auf Licht und Konvergenz. Zunge o. B. Tonsillen nicht übermäßig. Milchgebiß vollständig, gut entwickelt.



Abb. 1.

Halsumfang 33 cm. Schilddrüse nicht vergrößert. Thorax gut gewölbt, gleichmäßig entwickelt. Die untere Apertur gleichmäßig ausgebildet. Herz groß, mit auffällig hebendem Spitzendoth. Töne rein. RR. = 130/70 mm Hg. Lungen o. B. Abdomen nirgends druckschmerhaft. Milz nicht vergrößert. Nierengegend frei.

Lumbalpunktion: Liquordruck nicht erhöht. Gesamteiweiß liegt mit 0,25% noch im Bereich des Physiologischen. Bei der 20 Tage später durchgeführten Encephalographie war der Wert weiter auf 0,3% gestiegen. Röntgenleeraufnahme und Encephalographie zeigten keine abnormen Befunde. Kleine Sella turcica mit Brückebildung zwischen den proc. clinoidi. Für einen Tumor der Glandula pinealis röntgenologisch kein Anhalt.

Am ganzen Skelet finden sich die Zeichen einer überstürzten Ossifikation. So sind z. B. Fuß- und Handwurzelknochen schon erkennbar. Einzelne Epiphysenlinien sind rauh, derb und aufgefaser. Die Entwicklung des Skeletes entspricht der eines 12–14jährigen Menschen. Lungenübersicht im Röntgenbild normal.

Bluthbild: 5.3 Mill. Ery., 85% Hb., 11000 Leuko.; Diff. Blutbild: 1% Stab., 55% Segm., 42% Lym., 2% Eos.

Blutzucker 102 mg-%, Calciumspiegel 9,9 mg-%, Rest-N., Kochsalz, Harnsäure, Phosphor im Blut völlig normal. Gegenüber einem dem Alter entsprechenden Wert von etwa 80 mm schwanken die Blutdruckwerte zwischen 120/65 und 120/75 mm Hg. Orale Traubenzuckerbelastung mit 50 g Dextrose ergibt nur einen geringen Anstieg des Blutzuckers, ebenso verhält sich die Adrenalin-Blutzuckerkurve. Auf Insulinbelastung (10 E.) fast kein Blutzuckerabfall.

*Neurologisch* ist bis auf eine fragliche Schwäche der Blickbewegung nach oben nichts sicher Krankhaftes festzustellen.

*Psychiatrisch*. Der Ausfall der Intelligenzprüfung nach *Bühler-Hetzer* entspricht etwa einem Alter von 3 Jahren. Aus dem Beobachtungsbericht der Psychiatrischen und Nervenklinik geht hervor: „Der Patient lebt psychisch in einer Bewußtseinswelt, die in ihrem Aufbau, ihrem Inhalt und Umfang der anderer 3jähriger Kinder im wesentlichen entsprach; er bewegte und äußerte sich aber in seiner kleinen kindlichen Welt und mit den beschränkten ihm zur Verfügung stehenden Mitteln zweckgerichtet und überlegt wie ein Erwachsener.“

*Verlauf*. Während der 8 Monate, in denen das Kind im Charité-Krankenhaus lag, hat sich der Zustand der Frühreife noch gesteigert. Die medizinische Klinik berichtet: „Bei dem 3jährigen Jungen handelt es sich um eine Pubertas praecox, deren Ursache trotz eingehender klinischer und röntgenologischer Untersuchung nicht sichergestellt werden konnte. Es kommt differentialdiagnostisch in Frage zunächst ein Zirbeldrüsentumor, bzw. ein Tumor in der Gegend des 3. Ventrikels. Das Fehlen von Hirndruckserscheinungen, der negative röntgenologische Befund und der negative Liquorbefund aber sprechen gegen das Vorliegen eines solchen Tumors. Wahrscheinlicher ist ein Nebennierenrindentumor. Der Blutdruck schwankt zwischen 120/65 und 120/75, ist mithin bei dem Alter des Knaben deutlich erhöht. Die Blutzuckerwerte sind normal, jedoch sprechen zahlreiche Blutzuckerbelastungsproben (orale Traubenzuckerbelastung, Adrenalin, Insulin) dafür, daß sämtliche endokrinen Drüsen hypertrophiert sind.“

Das Kind wurde am 10. 4. 38 von Herrn Prof. *Sauerbruch* laparotomiert und ein erbsengroßes Adenomknötchen von der rechten Nebenniere entfernt. Nachher ging es dem Patienten zunächst gut. Am 2. Tag

nach der Operation wurde er jedoch allmählich schwächer und verstarb in der folgenden Nacht unter den Zeichen des Kreislaufversagens.

*Sektionsbefund* (S. Nr. 778/38, Pathol. Inst. der Univ. Berlin, Obduzent Oberarzt Dr. Apitz).

Leiche eines Knaben, der weit größer und kräftiger ist als dem angegebenen Alter von  $3\frac{1}{2}$  Jahren entspricht. Länge 126 cm. Bei grober Schätzung würde man nach der Körpergröße, der Breite und der sehr kräftigen Muskulatur ein Alter von etwa 10 bis 12 Jahren annehmen. Jedoch sind die sekundären Geschlechtsmerkmale schon voll entwickelt. Das Glied ist 7 cm lang, die Vorhaut läßt sich leicht zurückziehen, die Schambehaarung ist jetzt rasiert, aber, wie man noch sehen kann, von männlicher Verteilung und offenbar dicht gewesen; auch das Scrotum ist behaart und enthält zwei als etwa walnußgroße Gebilde tastbare Hoden; eine Behaarung der Brust oder der Achseln ist nicht nachzuweisen. Über der Oberlippe ein dichter, dunkler gefärbter, offenbar nicht rasiertter Flaum; am Kinn keine Haare. An der Stirn, der Nase und beiden Wangen sieht man zahlreiche gestaute Talgdrüsen, zum Teil mit, als schwärzlichen Punkten erkennbaren, Comedonen versehen. Das Verhältnis zwischen Rumpf und Extremitäten ist wie beim kleinen Kinde, d. h. die Arme sind kurzen und die Unterlänge ist weit geringer als die Oberlänge; dabei ist der Rumpf sehr breit und kräftig entwickelt, die Muskulatur überall kräftig, wie bei einem voll entwickelten Mann. Der Hals ist gedrungen und breit, der Kehlkopf etwas vorspringend. Das Kopfhaar ist ziemlich dicht, wenig gewellt und dunkelbraun. Die Iris ist graublau. Das Gebiß zeigt verhältnismäßig kleine, zum Teil flach abgeschliffene Schneidezähne und sonst ein vollständiges Milchgebiß.

*Bauchsitus.* Nach Eröffnung der Bauchhöhle drängen sich die stark geblähten Dünndarmschlingen vor, deren Serosa getrübt und zum Teil eitrig belegt ist; die stärksten Eiterbeläge findet man im kleinen Becken sowie im Gebiet der Operationswunde, wo das große Netz und die rechte Colonflexur verklebt sind. Die rechte Nebenniere ist bis auf das mediale, der unteren Hohlvene anliegende Drittel operativ entfernt.

*Brustorgane.* Das Herz (150 g) ist sehr kräftig entwickelt, größer als die Leichenfaust. Der Herzmuskel beider Kammern sieht auf dem Schnitt etwas blaß und trüb aus, er ist links gut, rechts nur wenig kontrahiert.

Rechte Lunge (240 g), linke Lunge (230 g): Auf der Lungenschnittfläche sind zahlreiche graurote, trockene Herde verstreut, die rechts in größeren Gebieten zusammenfließen. Die Bronchien sind weit, ihre Schleimhaut ist stark gerötet, mit festen, schleimig-eitriegen Massen belegt.

Der lymphatische Rachenring ist sehr kräftig entwickelt. Beide Tonsillen sind groß und tief zerklüftet, sie enthalten Pfröpfe und rechts eitrig Massen. Die Schilddrüse ist von mittlerer Größe, auf dem Schnitt kein vermehrter Kolloidgehalt. Die rechte untere Nebenschilddrüse sieht dunkelrot aus und ist gut hirsekorngroß. Die übrigen Nebenschilddrüsen lassen sich nicht auffinden. Der Thymus ist groß (25 g), normal gelappt, auf dem Schnitt von der gewöhnlichen grauen Farbe. Die Milz (120 g) ist etwas groß. Auf dem Schnitt ist die Pulpa deutlich graurot, etwas weich, gequollen. Die Follikel sind gerade noch erkennbar. Die Leber (990 g) hat normale Gestalt und glatte Kapsel. Auf der Schnittfläche ist das Gewebe im ganzen trüb, die Läppchenzentren sind deutlich gelblich gefleckt; die Gallengänge sind wegsam; die Gallenblase stark mit einer dunkelgrünen Galle gefüllt. Das Pankreas zeigt den normalen Drüsengebäude. Die linke Nebenniere (4 g) etwas platt. Auf ihrer Oberfläche erkennt man 3—4 stecknadelkopfgroße, feinste Knötzchen von Rindengewebe, die sich von der Unterlage nicht abtrennen lassen. Auf dem Schnitt ist das Mark kräftig entwickelt und grau gefärbt. Eine

pigmentierte Zone ist nicht zu erkennen. Das Rindengewebe hat einen braungelben Ton und ist in einer nur schmalen Zone entwickelt.

*Beckenorgane.* Die Prostata ist etwa haselnußgroß, auf dem Schnitt gleichmäßig grau. Die Samenblasen sind kräftig entwickelt, beim Anschneiden entleert sich eine deutlich getrübte Flüssigkeit, im Ausstrich sind Spermien im Frischpräparat nicht nachzuweisen. Die Hoden (18,5 g zusammen) sind normal gelagert, ihre Hüllen nicht verwachsen. Beide Hoden haben eine Länge von 4 cm. Die Nebenhoden sind von der dem Hoden entsprechenden Form und Größe, auf dem Schnitt beide Hoden intensiv gelb gefärbt, sie zeigen keine herdförmigen Veränderungen, Samenkanälchen sind vereinzelt ausziehbar.

*Skeletsystem.* Die angeschlagenen Wirbel lassen noch keine apophysären Knochenendplatten erkennen: Die Gestalt der Wirbelsäule ist der übrigen Entwicklung entsprechend. Die Extremitätenknochen sind kräftig entwickelt, auffällig gedrungen und kurz. Auf dem Längsschnitt durch den Humerus erkennt man, daß distal 3 Kerne angelegt, aber noch nicht miteinander verschmolzen sind. Das Mark ist überall dunkelrot, die Spongiosa entsprechend entwickelt. An den Epiphysenlinien erkennt man überall die typische grauglasige Zone auf der diaphysenwärts gerichteten Seite. Auf dem Sägeschnitt durch den Oberschenkelknochen sind die epiphysären Knochenkerne bereits weit entwickelt. Im übrigen verhält sich das Bild wie am Humerus.

*Kopfsektion.* Das Schädeldach sägt sich ziemlich leicht und ist dünn. Die Dura haftet nicht an und ist an der Innenfläche glatt. Die Gestalt der Schädelbasis zeigt nichts Auffälliges, außer einem vielleicht etwas engen Eingang in den Türkensattel; dieser kommt dadurch zustande, daß der Clivus mit dem Processus clinoides ein wenig stärker als normal nach vorn geneigt ist. Hirngewicht 1450 g. Das Großhirn ist reich an Windungen und entspricht in seinem Entwicklungsgrad der Größe. Die Liquorräume sind weder innen noch außen erweitert. Auf frontalen Querschnitten durch das Gehirn werden nirgends herdförmige Veränderungen oder Tumorbildungen sichtbar. Die Auskleidung der Ventrikel ist zart, ihre Lichtung nicht erweitert. Beim Einblick in den 3. Ventrikel von oben ist nichts Auffälliges wahrzunehmen. Auch das Kleinhirn ist normal entwickelt. Beim Blick auf die Hirnbasis sieht man dicht hinter dem Infundibulum ein etwa haselnußgroßes kugeliges, weiß gefärbtes Gebilde, das sich fest anfühlt und die Corpora mamillaria verdeckt (Abb. 2). Es sitzt genau symmetrisch in der Mitte und steht mit dem Hypophysenstiel nicht in Beziehung. Es hat zu keinerlei makroskopisch erkennbaren Verdrängungsscheinungen geführt. Die Zirbel sitzt an typischer Stelle,



Abb. 2.

ist von normaler Gestalt und nicht vergrößert. Hypophyse makroskopisch unauffällig, von entsprechender Größe.

*Makroskopische Sektionsdiagnose.* Pubertas praecox: Allgemeine und besonders genitale Überentwicklung mit Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale sowie vorgesetzter Entwicklung der Hoden, Prostata und Samenblasen. Kirschkerngroßer Tumor am Boden des 3. Ventrikels hinter dem Infundibulum.

Zustand nach teilweiser Entfernung der rechten Nebenniere und Drainage des Wundbettes. Vereiterung der Laparotomiewunde mit frischerer, diffuser, eitriger Peritonitis. Darmparalyse. Schwere beiderseitige, rechts konfluierende Unterlappenpneumonie bei chronischer eitriger Tracheobronchitis; frische, fibrinös-eitrige rechtss seitige Pleuritis. Peritonsilläres Schleimhautödem und fragliche akute Tonsillitis bei entzündlicher, zum Teil hämorrhagischer Schwellung der Halslymphknoten. Akzessorische Rindenkeime der Nebennieren.

#### Histologischer Befund.

Tumor siehe 2. Teil der Arbeit. Zirbel ebendort.

*Hypophyse.* Das Zellbild des Vorderlappens zeigt ein starkes Vorwiegen der Eosinophilen und Hauptzellen, etwa zu gleichen Teilen. Die Basophilen treten dagegen stark zurück, sie sind nur in einzeln liegenden Exemplaren nachweisbar. An der Grenze von Vorder- und Hinterlappen findet sich ein zusammenhängender größerer Spalt, mit kleinen, danebenliegenden Drüsenträumen. Kein Kolloid. Keine Einwanderung von Vorderlappenzellen in den Hinterlappen. Der Hinterlappen zeigt den gewöhnlichen Aufbau; desgleichen der Hypophysenstiel. Keine Plattenepithelnester.

Auch in Serienschnitten keine Geschwulstbildung aufzufinden; keine pathologischen Zelltypen.

*Hoden.* (Abb. 3.) Die Kanälchen sind weit, ihre Lichtungen fast durchwegs groß. Die Wandung ist mit einem verschieden dicken, meist aber mehrreihigen Zellbelag ausgekleidet. Wo nur eine ein- bis zweifache Zellage vorhanden ist, handelt es sich um vorwiegend undifferenzierte Hodenzellen, zwischen denen einige Spermatogonien, in den allermeisten Kanälchen auch einzelne Spermatozyten eingelagert sind. Sehr häufig findet man Kanälchen mit noch größerem Zellgehalt, wo dann nach der Lichtung zu kleine Gruppen von Spermatiden zu finden sind. *Reife Spermatozoen werden nur ausnahmsweise, dann aber oft in erheblicher Zahl in einem Kanälchen gefunden.* Im ganzen dürften bei grober Schätzung etwa 5% der Kanälchen reife Samenfäden enthalten. Vereinzelt findet man degenerierende größere Zellen in den Kanälchenlichtungen, die einen homogenen pyknotischen Kern haben.

Die Zwischenzellen sind sehr reichlich vorhanden. Sie enthalten nirgends nachweisbare Pigmentmengen, auch krystalline Einschlüsse fehlen. Ihr Plasma ist stark wabig, dem entspricht bei Sudanfärbung ein hoher, zum Teil grobtropfiger Fettgehalt.

*Nebenhoden.* Die Epithelbezüge der Kanälchen sind voll differenziert, in den Lichtungen liegen eiweißartige Massen und einige größere, absterbende Zellen. Sichere Spermatozoen sind nicht nachzuweisen.

*Nebennieren.* Links: Zahlreiche versprengte Rindenkeime. Richtiger Aufbau der Rinde, durchschnittliche Breite 6,7 mm und Fettgehalt gering. Kräftige Entwicklung des Marks.

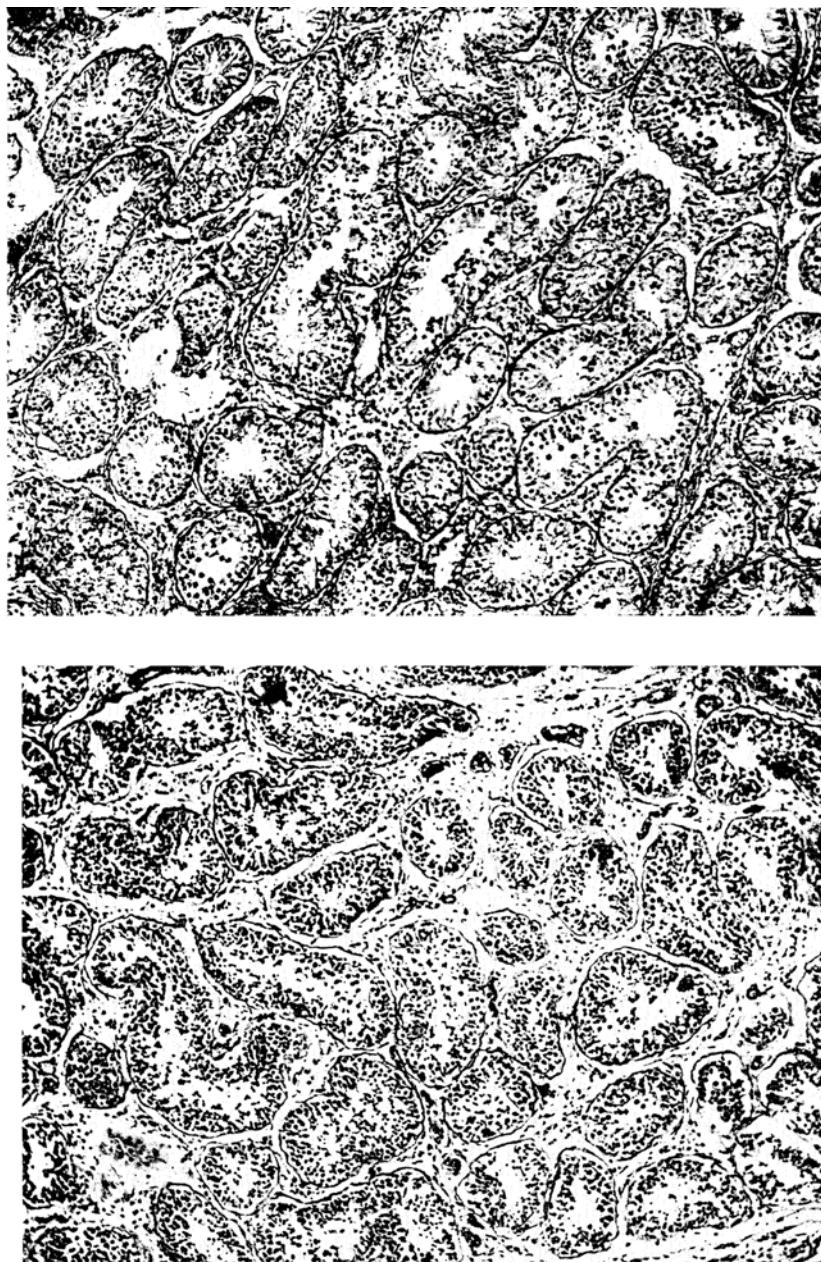


Abb. 3. a) Hoden unseres Falles. b) Normaler Hoden eines 17jährigen.

Rechts (operierte Seite): Haemorrhagisch-nekrotisch, mit Thrombose in den Venen. Hämorrhagisches Exsudat im Peri- und Supratubulären Gewebe. Beginnende

leukocytäre Demarkation der nekrotischen Rindenzone. Ein kleiner Teil der Nebenniere offenbar noch lebend, mit guter Kernfärbung.

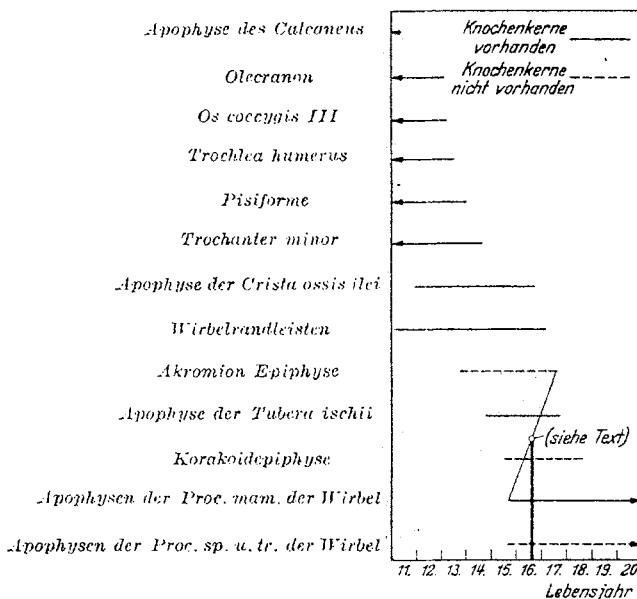
**Schilddrüse.** Die Follikel enthalten nur zum Teil Kolloid, das meist recht dünnflüssig, oft fast ganz durchsichtig ist. Die Größe der Follikel ist sehr wechselnd. Die ganze Schilddrüse ist unregelmäßig durchsetzt von kolloidfreien Bläschen, die ein etwas hohes, kubisches Epithel enthalten. Deutlich zylindrische Epitheliensind jedoch ebensowenig nachzuweisen wie Lymphzellaufsen. Das Epithel hat eine Neigung in die Lichtung zu wachsen. Man findet es dort in anscheinend abgestoßenen und absterbenden Zellhaufen, oft mit dünnen Eiweißmassen untermischt.

**Pancreas.** Kadaverös verändert, am Inselapparat kein krankhafter Befund.

**Thymus.** Der gewöhnliche Aufbau. Die Hassallschen Körperchen zahlreich, zum großen Teil mit zentraler Verkalkung.

**Knochen.** Auf Übersichtsschnitten durch die distalen Epiphysenfugen des Femurs und durch diejenige des Schenkelkopfes, sieht man einen leicht gewellten Verlauf der Fuge, jedoch nicht unregelmäßiger als normal. Die enchondrale Ossifikation zeigt normalen Schichtenbau und gewöhnliche Breite der Knorpelwucherungszone. Jedoch findet man an mehreren Stellen zungenartige unregelmäßige Ausläufer des Knorpels, welche weit in die Diaphyse hineinragen. An zwei solchen

Tabelle 1.



Stellen ist in dem darüberliegenden ruhenden Knorpel ein Degenerationsherd erkennbar. An der periostalen Knochenbildung fällt die stellenweise sehr breite, schwammartig gebaute Osteoidschicht auf.

**Leber, Milz, Niere, Herzmuskel, Knochenmark** ohne Besonderheit.

#### Beurteilung des Entwicklungszustandes.

Die Anamnese zeigt uns eine überaus frühzeitige und überstürzte Ausbildung der Geschlechtsmerkmale. Mit 6 Monaten wurde das Glied als

auffallend groß bemerkt. Erektionen wurden mit  $1\frac{1}{2}$  Jahren beobachtet und zwischen dem 1. und 2. Lebensjahr trat eine Schambehaarung auf. Mit 2 Jahren war ein Schnurrbartflaum vorhanden und zur gleichen Zeit wurde die Stimme tiefer. Bei der Einlieferung in die Klinik, mit nicht ganz 3 Jahren war das Glied voll entwickelt und alle sekundären Geschlechtsmerkmale vorhanden (Abb. 1), die in den folgenden 8 Monaten noch auffälliger zutage traten. In Übereinstimmung damit steht der histologische Befund der makroskopisch vergrößerten Hoden. Abb. 3 zeigt den Hoden (Abb. 3 a) im Vergleich mit dem eines 17jährigen normalen Jünglings (Abb. 3 b). Dabei ist die Anzahl sowohl der Zwischenzellen wie der Spermatozoen ungefähr gleichwertig.

Als zweites Zeichen der Pubertas praecox ist das übermäßige allgemeine Wachstum anzusehen. Neben der aus Abb. 1 ersichtlichen anormalen Überentwicklung der gesamten Muskulatur geben die in Tabelle 1 und 2 angeführten Werte darüber genaueren Aufschluß. In Tabelle 1 versuchten wir eine genauere Fixierung der Entwicklungsstufe des Skeletsystems durch den Vergleich der vorhandenen Knochenkerne mit den Durchschnittswerten von *Ruckenstein*.

Die Länge der jeweils eingetragenen Linie gibt den Zeitraum wieder, innerhalb dessen der betreffende Knochenkern in der Regel auftritt. Demnach ist also das linke Ende jeder solchen Linie der früheste, das rechte Ende der späteste Zeitpunkt des Auftretens. Betrachtet man in der Tabelle zunächst die ausgezogenen Linien, welche den aufgetretenen Kernen entsprechen, so muß unter ihnen der Wert für die Apophysenkerne der Processus mammillares der Wirbel als der wichtigste angesehen werden, weil er dem höchsten Reifezustand entspricht. Das Auftreten dieser Kerne setzt im allgemeinen ein Entwicklungsalter von wenigstens 15 Jahren voraus. Man erhält auf diese Weise also gewissermaßen ein Mindestalter.

Die gestrichelten Linien, welche den noch nicht angelegten Kernen entsprechen, ergeben dagegen ein „Höchstalter“. Hier ist der Wert für den Epiphysenkern des Akromions am wichtigsten. Ein Mensch, der ihn noch nicht gebildet hat, ist in der Regel jünger als 17 Jahre. Nach diesem Wert, der mit den übrigen bestimmbar Kernen gut übereinstimmt, entspricht das vorliegende Skelet höchstens der Reife eines 17jährigen. Durch die Verbindung dieser beiden wichtigsten Punkte in der Tabelle

Tabelle 2.

	Maße und Gewichte unseres Falles	Normale M. u. Gew. von $3\frac{1}{2}$ Jahren Alter	Unseren Gewichte entsprechendes Alter
Körperlänge . . .	126	96	9
Körpergewicht . . .	29,7	15,6	10
Hoden . . . .	18,5	2,9	13—17
Nebenniere, l. . .	4	2,3	11—15
Thymus . . . .	25	18,9	1—15
Schilddrüse . . .	10	6	11—15
Gehirn . . . .	1450	1175	erwachsen
Milz . . . .	120	41	15—20
Leber . . . .	990	400	12
Nieren . . . .	155	94	8—12

wird angedeutet, daß das wahre biologische Alter zwischen mindestens 15 und höchstens 17 Jahren gesucht werden muß, also etwa um 16 Jahre.

Die Körperlänge des Patienten entsprach einem Alter von 9 Jahren (Tabelle 2), dabei fiel auf, daß die Proportionen kurz und gedrungen waren, wie auch die einzelnen Extremitätenknochen ungewöhnlich breit und plump erschienen. Auch in anderen Beobachtungen von Pubertas praecox ist dieses Zurückbleiben des Längen- gegen das Breitenwachstum aufgefallen (Neurath, Berblinger u. a.). Rückart und Gardiner-Hill haben es so erklärt, daß die Verschmelzung der Epiphysenfugen vorzeitig erfolgen soll.

Für unsere Beobachtung hat die histologische Untersuchung eine solche Annahme nicht bestätigt, vielmehr waren die Fugen noch offen. Man kann sich aber vorstellen, daß die enchondrale Verknöcherung, welche ja das Längenwachstum bestimmt, dem ungeheuer gesteigerten Wachstumsantrieb weniger zu folgen vermag, als das periostale Breitenwachstum. Als Stütze dieser Ansicht kann angeführt werden, daß die histologische Untersuchung der Epiphysenfuge ein fleckweises Versagen der enchondralen Verknöcherung zeigt, welches an dem zungenförmigen Hineinragen des Fugenknorpels in die Diaphyse zu erkennen ist.

Aus der Tabelle, die die Masse und Gewichte unseres Falles mit den von Rössle und Roulet bestimmten normalen Werten eines  $3\frac{1}{2}$ -jährigen vergleicht (Tabelle 2), geht wiederum eine ganz beträchtliche Frühentwicklung hervor. Es finden sich bei gebührender Einordnung Einzelbefunde, die im ganzen etwa den Werten eines 15 Jährigen entsprechen.

Diese 3 Versuche, die Befunde unseres Falles mit einer normalen Körperentwicklungsstufe zu vergleichen, zeitigen also eine ziemlich gute Übereinstimmung.

#### Besprechung.

Unser Fall stellt einen  $3\frac{1}{2}$ -jährigen Knaben, mit dem charakteristischen klinischen Bild der Pubertas praecox dar, der in seiner gestaltlichen und geschlechtlichen Entwicklung etwa einem 15—16jährigen Jungen entspricht. Die Sektion ergab einen  $1 \times 1$  cm großen, scharf abgesetzten, nicht infiltrierenden hyperplastischen Tumor des Tuber cinereum. Der Fall ist in die Gruppe der „diecephalischen“ oder „hypothalamischen“ Form der Krankheit einzurühen. Bevor wir den Hypothalamus in bezug auf seine Beziehung zur Pubertas praecox etwas näher betrachten, wollen wir eine kurze Zusammenfassung der Theorien der Krankheit selbst vorführen.

Frankl brachte im Jahre 1909 als erster den Befund eines Zirbeldrüsentumors mit dem klinischen Bild der Pubertas praecox in Zusammenhang. Im nächsten Jahre gab Pellizzi dem Syndrom eine genauere klinische Beschreibung. 1909 veröffentlichte Marburg eine Hypothese, die zunächst die Annahme voraussetzt, daß von der Zirbel ein Wirkstoff erzeugt wird, der zusammen mit der Hypophyse in der Kontrolle des Wachstums und der Entwicklung der sekundären Geschlechts-

merkmale eine große Rolle spielt. Normalerweise soll die Zirbel eine wachstums- und geschlechtsbremsende Wirkung haben, welche die Hypophysenwirkung bis zur Pubertät neutralisiert. Ein vorzeitiges Versiegen des Zirbeldrüsensekretes wie es bei den großen Zirbeltumoren tatsächlich vorkommt, würde dann ein vorzeitiges Wachstum und eine vorzeitige Geschlechtsentwicklung erklären. Diese Erklärung von *Marburg* wird heute noch von vielen anerkannt, während andere eine endokrine Funktion der Zirbeldrüse überhaupt leugnen.

*Askanazy* nimmt, im Gegensatz zu *Marburg*, eine endokrine Mehrleistung an. Er glaubt, daß in jedem Fall ein von einem Teratom ausgehendes Hormon der Wirkung zugrunde liege. Ein Überblick über die sämtlichen histologisch sorgfältig diagnostizierten, bis 1927 veröffentlichten Fälle durch *Hallemann* zeigt jedoch, daß nur etwa bei der Hälfte der Fälle Teratome vorliegen. *Kups* besondere Betonung des Hypophysen-Zirbelgleichgewichts, wo nur kleine Variationen eine funktionelle Umstellung erzeugen sollen, ist im Wesen eine Modifikation der *Marburgschen Hypothese*.

1920 sprach *Luce* die Ansicht aus, daß in manchen Fällen die Einmischung raumbeengender Prozesse in die Funktion von außerhalb der Zirbel liegenden Strukturen der wesentliche Mechanismus sei und daß die Veränderung der Zirbel nicht das Entscheidende bei dem Zustandekommen der Pubertas praecox sei. *Krabbe* 1923 trat für diese Theorie ein und bringt einen Fall von Pubertas praecox bei tuberöser Sklerose der Hirnbasis und intakter Zirbel als Beispiel. Die Wichtigkeit einer Zwischenhirnschädigung wurde 1925 von *Schmalz* und 1937 von *Saur* in ihren Berichten über zerstörende Gliome am Boden des 3. Ventrikels besonders betont. Als Erklärung für diese diencephalische Form der Krankheit hat *Berblinger* 1929 angenommen, daß Tumoren dieser Gegend durch eine Beeinflussung einiger, für die sexuelle Funktion wichtiger „Nervenzentren“, die im Diencephalon liegen könnten, wirken würden. *Hellner* schrieb, 1936, daß „Geschwülste in der Hypothalamusgegend wie auch Schädigungen des Diencephalon anderer Art ohne Zirbelveränderungen Pubertas praecox verursachen können“. *Ford* und *Guild* sagten 1937, daß bei Pubertas praecox die „Zirbel keine entscheidende Rolle spielt, das Syndrom ist verursacht entweder direkt oder mittelbar durch einen vernichtenden Prozeß in den Wänden des 3. Ventrikels“.

Der Hypothalamus ist der basale Teil des Zwischenhirns, der die unteren Abschnitte der Seitenwände und den Boden des 3. Ventrikels darstellt. Er reicht vom hinteren Rand des Chiasma n. optici rückwärts über das Tuber cinereum bis zu den Corpora mammillaria. Er steht durch das Infundibulum mit der Hypophyse in Verbindung. Seine verschiedenen Zentren sind untereinander und angeblich auch mit höheren Zentren, mit der Medulla oblongata, dem Rückenmark und der Hypophyse in Verbindung. Mit Sicherheit kann gesagt werden, daß der Hypothalamus eine wichtige Rolle bei der Kontrolle der vegetativen Funktionen, besonders ihres sympathischen Anteiles, in der Regulierung der Körpertemperatur, der Schlaf-Wachfunktion, des Wassergleichgewichtes und im Fett und Zuckerstoffwechsel, spielt. Diesen Funktionen entsprechend hat man in experimenteller Arbeit ziemlich genaue Lokalisationspunkte gefunden, zum großen Teil durch die Experimente von *Karplus* und *Kreidl*, *Isenschmid* und *Schnitzler*, *Ranson*, *Bailey* und *Bremer*, *Camus* und *Roussy* und *Smith*. Diese Arbeiten sollen hier nicht betrachtet werden. Sie sind kürzlich von *Ranson* gut und ausführlich zusammengefaßt worden.

Für einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen Hypothalamus und Wachstum und Geschlechtsentwicklung ist der Beweis spärlich. Die Hypophyse, Keimdrüsen, Schilddrüse und Nebenschilddrüse und möglicherweise auch Zirbel und Thymus haben mit einer oder mit beiden dieser Funktionen etwas zu tun; die beherrschende Rolle spielt hierbei der Hypophysenvorderlappen. Leider ist es noch niemals versucht worden durch Hypothalamusschädigung bei jugendlichen Tieren Wachstum und Geschlechtsentwicklung zu beeinflussen. In dieser Hinsicht bedeutsam, fanden *Bailey* und *Bremer* bei erwachsenen Hunden nach isolierter Schädigung des Tuber cinereum eine Atrophie des Genitales. *Camus* und *Roussy* sowie *Smith* erwähnen Genitalatrophie als einen Teil des „Hypothalamussyndroms“.

Wenn wir von den zufälligen intrakraniellen Läsionen die mit Pubertas praecox einhergehen, auf die Rolle des Hypothalamus bei Wachstum und Geschlechtsentwicklung schließen wollen, so stoßen wir auf Schwierigkeiten. Diese erklären sich besonders dadurch, daß meist ausgedehntere Schädigungen vorliegen, die oft gleichzeitig die nahe beieinanderliegende Zirbel und den Hypothalamus befallen. Bisher ist nur ein Fall von Pubertas praecox bei einer ausschließlichen und umschriebenen Schädigung des Hypothalamus bekannt — der von *Heuyer* 1931.

Für unseren Zweck, die Betrachtung des Hypothalamus, ist eine Klassifikation in drei anatomische und physiologische Gruppen am aufschlußreichsten:

1. Zirbelgeschwülste, die weder direkt noch indirekt den Hypothalamus beeinflussen.
2. Zirbelgeschwülste, die entweder direkt oder indirekt den Hypothalamus beeinflussen, oder außerhalb der Zirbel lokalisierte Läsionen, die den Hypothalamus sowohl wie die Zirbel innerhalb ihrer Grenzen beteiligen.
3. Läsionen des Hypothalamus, welche die Zirbel nicht einbeziehen.

1. *Zirbel allein*. Soweit wie durch sorgfältiges Studium der verwertbaren von *Haldemann* gesammelten Fälle festgestellt werden konnte, sind die Zirbelgeschwülste nicht hier, sondern sämtlich in die 2. Gruppe einzuordnen, da keine gefunden wurden, die klein und lokalisiert waren und die nur die Zirbel betrafen. Wie von *Krabbe* betont, bewirkt die Mehrzahl dieser Geschwülste in diesem Bezirk durch Abklemmung des Aquaeductus Sylvii einen sekundären Hydrocephalus internus. Infolgedessen kommt, was leicht vorstellbar ist, eine Druckwirkung auf die Wände des 3. Ventrikels zustande. Deswegen ist es schwer, mit Sicherheit auszuschließen, daß diese Geschwülste von Einfluß auf den Hypothalamus sind.

2. *Zirbel und Hypothalamus*. In diese Gruppe gehören die große Mehrzahl aller Pubertas praecox-Fälle und, wie oben ausgeführt, wahrscheinlich alle die, die von der Zirbeldrüse ausgehen. Sie schließt zum größten

Teil die großen Gewächse dieser Drüse ein, mit Vernichtung ihres Parenchys und Ausbreitung auf das umgebende Gewebe in leichterem oder stärkerem Grade. Mit Bezug auf ihren kritischen Wert, müssen diese Fälle ausgeschlossen werden, weil Zirbel und Hypothalamus gleichzeitig befallen sind.

3. *Hypothalamus allein*. Diese Fälle, mit intakter Zirbeldrüse und hauptsächlich um den Hypothalamus lokalisierte Schädigung bringen den anatomischen Beweis, daß der letztere Hirnteil mit Wachstum und Geschlechtsentwicklung etwas zu tun hat. Bis jetzt sind folgende Fälle<sup>1</sup> in der Literatur zu finden:

1. *Schmalz*, 1925.  $3 \times 4 \times 2,5$  cm große Geschwulst von „Nervengewebe Ursprung“. Tuber cinereum, corp. mammillaria und Substantia perforata post. sind nicht zu sehen wegen des Tumorwachstums.

2. *Horrax und Bailey*, 1928. 4 cm breites Ganglioneurom, den 3. Ventrikel einnehmend und mit der Infundibulargegend verbunden.

3. *Schmid C.*, 1929. Mandarinengroßes, im 3. Ventrikel sitzendes Carcinom, aus Teratom hervorgegangen (*Rössle*).

4. *Heuyer und L'Hermitte*, 1931. Ein erbsengroßes Gliom, von der Gegend der Corpora mammillaria und des Tuber cinereum ausgehend, frei vom Boden des 3. Ventrikels herabhängend (unserem Falle ähnlich; s. Abb. 13).

5. *Heilmann und Rückart*, 1932. Ein Mischtumor, hühnereigroß, in der Gegend der Basalganglien gelegen und wahrscheinlich vom Plexus chorioideus ausgehend.

6. *Hellner*, 1936. Eine diffuse, tuberöse Encephalitis, hauptsächlich um das Ventrikelsystem lokalisiert.

7. *Saar*, 1937.  $5,4 \times 5,4 \times 5,4$  cm großes Gliom des Bodens des 3. Ventrikels, die Gegend des Hypothalamus vollkommen einnehmend.

8. *Ford und Guild*, 1937. Pubertas praecox bei diffusen entzündlichen Prozessen des Zentralnervensystems (3 Fälle).

Das Gemeinsame dieser Fälle ist also, daß sie den Hypothalamus geschädigt und die Zirbeldrüse unberührt gelassen haben. In jedem Fall kann, da weder Nebennieren-, noch Hodengeschwülste vorhanden sind, die Ursache des frühen Wachstums und der frühen Geschlechtsentwicklung mit großer Sicherheit der an der Hirnbasis liegenden Läsion zugeschrieben werden. Als eine Gruppe für sich liefern sie Bestätigung für die Ansicht, daß in dieser Gegend sich ein Zentrum für diese Funktion findet; für eine genauere Lokalisation sind sie von keinem Wert.

Ungefähr im Mittelpunkt des Hypothalamus entstehend und in keiner Weise die umgebenden Strukturen beeinflussend, paßt der Wirkungsmechanismus in unserem Fall nur mit Schwierigkeit zu irgend einer Theorie, die nicht den Hypothalamus einschließt. Die Geschwulst

<sup>1</sup> Auch die Beobachtungen über das Vorkommen von Pubertas praecox ohne Tumor bei Hydrocephalus des III. Ventrikels [André Thomas et Schaeffer: Rev. Neur. (tschech.) 2, 595 (1931), sowie Moniz et Lima: Rev. Neur. (tschech.) 1, 693 (1932)], und das Vorkommen von Hypergenitalismus bei der Encephalitis epidemica [Lhermitte: Rev. Neur. (tschech.) 1, 65, 380 (1938)] sprechen für einen Einfluß vom Hypothalamus aus, der sowohl beim Hydrocephalus als bei der Encephalitis epidemica in Mitleidenschaft gezogen wird.

muß entweder durch Funktionsänderung des Tuber cinereum gewirkt haben — durch Ausfall oder Reizung der dort gelegenen Zentren — oder aber durch eigene Aktivität mittels eines Sekretionsproduktes, wenn wir die bis jetzt unbewiesene Neurohormontheorie annehmen. Mit anderen Worten, es muß entweder ein expansiver bzw. destruktiver Einfluß des Gewächses, einfach durch seine Gegenwart an dieser Stelle, oder eine positive, direkte Wirkung über nervöse oder neurohormonische Bahnen angenommen werden. Am Schluß des II. Teiles wird auf diese Möglichkeiten eingegangen werden.

Jedenfalls bietet der Fall von neuem einen Beweis dafür, daß die unter der innersekretorischen Kontrolle von Hypophyse und mitarbeitenden Drüsen stehenden Prozesse des Wachstums und der Geschlechtsentwicklung auch vom Hypothalamus her beeinflußt werden — sei es durch nervöse Reizungen, sei es durch Neurohormone.

## II. Teil (Prof. Spatz)<sup>1</sup>.

Unter den Fällen von Pubertas praecox sind solche besonders wichtig, bei denen eine möglichst eng umschriebene Veränderung eines bestimmten Teiles des Gehirns ohne alle Druckerscheinungen vorliegt. Dabei wird man eher Schlüsse bezüglich der Lokalisation der Störung wagen dürfen. Der im Vorstehenden bis auf den Gehirnbefund beschriebene Fall entspricht in hohem Maße der Forderung einer genaueren Lokalisation. Während die meisten der bisher beschriebenen Fälle an der Ausbreitung des hirnpathologischen Prozesses gestorben sind und dieser dann in seinen wesentlichen Ausgangspunkten nicht mehr zu überblicken war, liegt hier der Fall vor, daß die Entwicklung der Störung durch einen tödlichen Eingriff an anderer Körperstelle unterbrochen wurde. Dadurch war es möglich, den Prozeß in einem frühen Stadium zu erfassen.

Das Gehirn wurde dankenswerterweise von Prof. Rössle dem Kaiser Wilhelm-Institut für Hirnforschung überlassen (Nr. 147/38). Es fand sich, um dies vorweg zu nehmen, *kein Tumor, sondern eine kleine, auf das Gebiet des Tuber cinereum beschränkte Fehlbildung*.

Es wurde ein Block, der die Stammganglien einschließlich des Mittelhirns umfaßte, in eine lückenlose Celloidinschnittserie zerlegt<sup>2</sup>. Vom

<sup>1</sup> Nach einem Vortragsmanuskript für den Internationalen Neurologentag in Kopenhagen 1939.

<sup>2</sup> Der formolfixierte Stammganglienblock wurde im Übergangsbogen vom Mittel- zum Zwischenhirn in einen caudalen (vorwiegend mesencephalen) und einen oralen (vorwiegend diencephalen) Abschnitt durchteilt. Der caudale Abschnitt wurde senkrecht zur Meynertschen Achse, also quer zur Mittelhirnnachse, der für die Untersuchung ausschlaggebende orale Abschnitt wurde senkrecht zur Forelschen Achse, also frontal, in lückenlose Schnittserien zerlegt (näheres über die Achsendrehung am Übergang vom Mittelhirn zum Zwischenhirn siehe bei Spatz: „Mittelhirn“ in Bumke-Foersters Handbuch der Neurologie, Bd. I. 1935). Die frontale

übrigen Gehirn wurden von allen wichtigen Teilen Stichproben entnommen, die keine krankhaften Veränderungen ergaben. Auf dem Bilde (Abb. 4) sieht man den genannten Stammganglienblock von oben. Es liegt nichts Krankhaftes vor, die *Epiphyse* hat normale Größe; auch histologisch war sie ohne Besonderheiten.



Abb. 4. Stammganglienblock vor der serienmäßigen Verarbeitung von oben gesehen. Normale Epiphyse, die mitgeschnitten wird.



Abb. 5. Der serienmäßig verarbeitete Stammganglienblock von unten gesehen. Der Anhang verdeckt die normal ausgebildeten Corpora mammillaria. Etwas vergrößert.

Abb. 5 zeigt den Stammganglienblock von der Basis (vgl. Abb. 2). Wir erkennen wieder die kirschkerngroße Vorwölbung am Boden des 3. Ventrikels, deren Oberfläche einige Höcker aufweist<sup>1</sup>. Vor derselben liegt Schnittebene des diencephalen Blockes war etwas nach vorne geneigt; diese Schnittrichtung trifft auf der Höhe des Tuber cinereum die wichtigsten vegetativen Zentren auf einem Schnitt beisammen (Abb. 8). -- Zur Darstellung der Nervenzellen („*Nissl-Bild*“) wurde Kreysylviolett, für das Markscheidenbild *Heidenhains Hämatoxylin* (nach *O. Vogt*) verwandt. Damit wird zwar mangels spezieller Fixierung weder ein ideales *Nissl-Bild* noch eine vollkommene Markscheidenfärbung erreicht, aber dafür hat man den großen Vorteil, unmittelbar aufeinander folgende Schnitte der Serie auf Nervenzellen und auf Markscheiden färben zu können, was für die genauere Orientierung innerhalb eines kleinen Gebietes von komplizierter Zusammensetzung wesentlich ist. Von weiteren Methoden wurde *Hämatoxylin-Eosin*, von *Gieson* und die *Holzersche Gliafasermethode* benutzt. Schnitte der Serien stehen Interessenten zur Einsicht zur Verfügung.

<sup>1</sup> Eine seichte Kerbe in der Mitte der Vorwölbung erweckte zunächst den Anschein, als ob es sich um die vergrößerten Corpora mammillaria handeln könnte, die in Wirklichkeit aber unverändert in der Tiefe der Cisterna interpeduncularis lagen. Übrigens können auch kleine Lipome, die gerade in dieser Gegend vorkommen, oberflächlich betrachtet, ähnlich aussehen.

das Infundibulum dem Chiasma opticum an. Hinter ihr befinden sich in der Tiefe die völlig intakten Corpora mammillaria, hier im Bilde durch die Vorwölbung verdeckt. Alle übrigen Verhältnisse sind normal; nirgends sind Verschiebungen durch Druck erkennbar. Auch die Cisterna



Abb. 6. Schmitt 122. Markscheidenfärbung mit *Heidenhains* Hämatoxylin bei 3facher Vergrößerung. Der dem Tuber cinereum ansitzende Anhang, der in die Basalzisterne hineinragt, ist ebenso wie das normale Tuber cinereum markarm (der Riß rechts vom Stil ist ein Kunstprodukt). *Fo.* Fornix, *C. i.* Capsula interna, *G. p.* Globus pallidus; *T. o.* Tractus opticus, *N. III* Nervus oculomotorius; zwischen dem und der Vorwölbung liegen innerhalb der Basalzisterne die beiden *Arteriae communicantes posteriores*; *U.* Uncus. Im Globus pallidus, besonders links, helle Stellen, an denen sich die Markscheiden nicht gefärbt haben, sie sind im *Nissl*-Bild des darauf folgenden Schnittes aber normal.

basalis ist nicht wesentlich eingeengt, die Vorwölbung ist am Grunde mit dem Hypothalamus verwachsen, die Arachnoidea war nicht verändert.

Der mesencephale Anteil des Stammganglienblockes erwies sich als völlig normal; die Nervenzellen der Substantia nigra enthalten noch kein melanotisches Pigment, entsprechen also dem Alter und nicht dem allgemeinen Reifegrad.

Auf einem Markscheidenbild bei 3facher Vergrößerung (Abb. 6) sieht man die Schnittrichtung des diencephalen Abschnittes des Stammganglien-

blockes; es ist eine etwas nach vorne geneigte frontale Ebene. Deshalb erscheint der Fornix hier längsgetroffen. Auf diesem Markscheidenpräparat ist unter dem Fornix und zwischen den beiden Sehnerven das Gebiet der vegetativen Zentren des Zwischenhirns, das nach den Untersuchungen meines Mitarbeiters *Pache*<sup>1</sup> durch seine *Markarmut* charakterisiert wird. Diesem Gebiet sitzt am Boden des 3. Ventrikels, genau in der Mittellinie,

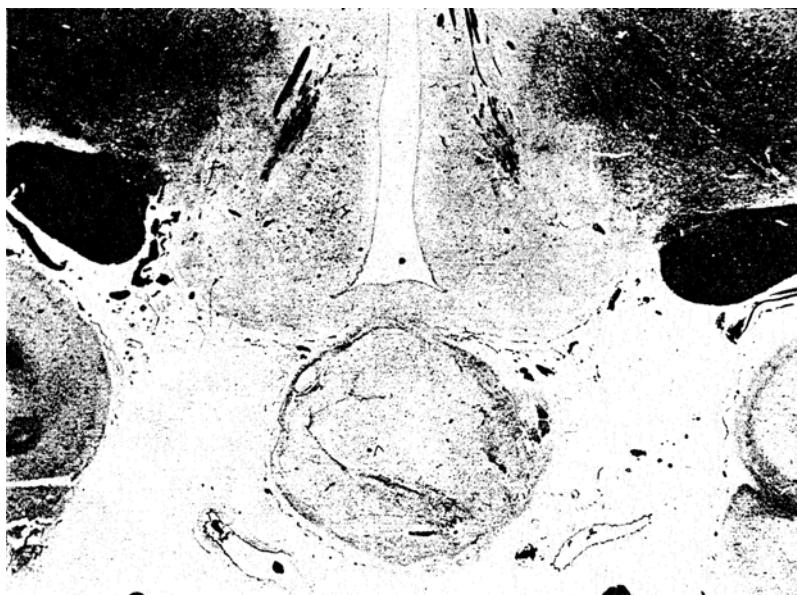


Abb. 7. Schnitt 142 (oral von 122). Markscheidenfärbung mit Heidenhains Hämatoxylin bei 5facher Vergrößerung. Im Anhang verhältnismäßig reichliche dünne markhaltige Nervenfasern zwischen völlig marklosen Stellen. Die Serie ergibt, daß die Nervenfasern nicht durch den kurzen, schmalen Stiel hindurchtreten und also keinen Anschluß an die normalen vegetativen Zentren des Hypothalamus finden.

die Vorwölbung als rundlicher Anhang mit kurzen Stiel an. Sie ist ebenfalls *markarm*, genau so wie die vegetativen Zentren.

Bei 5facher Vergrößerung (Abb. 7) erkennt man Bündel von zarten markhaltigen Fasern, die regellos und wirr die Vorwölbung durchziehen. Zwischen ihnen liegen völlig marklose Gebiete eingeschlossen, die, wie gleich zu zeigen sein wird, dichtstehende kleine Nervenzellen enthalten. An der Ansatzstelle der Vorwölbung findet kein nennenswerter Nervenfaser austausch mit der Region des Tuber cinereum statt. Auch marklose Nervenfasern, die wir ja im Markscheidenbild nicht schen würden, können im engen „Stiel“ keine erhebliche Rolle spielen, da zwischen den dicht-

<sup>1</sup> *Pache*: Über die Markarmut zentral-vegetativer Gebiete des Gehirns. Arch. f. Psychiatr. 104, 137 (1935).

liegenden Zellen gar kein Platz vorhanden ist. Am caudalen Ende der Vorwölbung bilden markhaltige und marklose Nervenfasern einen Strang, der in die Zisterne hineinwächst und dort frei endigt.

Der folgende Schnitt der Serie, nach *Nissl* gefärbt (Abb. 8), zeigt bei 5facher Vergrößerung oben die dichtliegenden großen Zellen des *Nucleus*



Abb. 8. Schnitt 141, also dem von Abb. 7 unmittelbar benachbart. Färbung nach *Nissl* bei 5facher Vergrößerung. 1 Nucleus paraventricularis, 2 Substantia grisea centralis, 3 Nuclei tuberis, 4 Nucleus supraopticus. Das unscharf begrenzte Gebiet des Nucleus infundibulo-mammillaris breite sich zwischen den Tuberkernen und der Substantia grisea centralis aus. N. III Nervus oculomotorius, U. Uvula, Tr. o. Tractus opticus.

*paraventricularis* (1) neben dem 3. Ventrikel. Darunter in großen, symmetrisch angeordneten Haufen die *Substantia grisea centralis* (2) mit ihren vielen dichtliegenden kleinen Zellen. Über den Tractus optici ist der *Nucleus supraopticus* (4) erkennbar. Ganz unten endlich liegen die kleinen *Nuclei tuberis* (3) mit ihren kleinen Nervenzellen, während die locker angeordneten großen Nervenzellen des unscharf begrenzten sog. *Nucleus infundibulo-mammillaris*, die Zwischenräume zwischen den Tuberkernen und zwischen ihnen und der Substantia grisea centralis ausfüllen. *Nucleus infundibulo mammillaris*, *Nuclei tuberis* und die benachbarte Substantia grisea centralis zusammen und bilden das „*Gebiet des Tuber cinereum*“. Es ist festzustellen, daß sowohl dieses wie auch der übrige Hypothalamus

normale Cytoarchitektonik aufweisen, wenn man von der Vorwölbung absieht.

In dem Anhang, den wir als Vorwölbung bezeichnet haben, erkennen wir (Abb. 9) Haufen von dichtliegenden kleinen Nervenzellen, welche an die Haufen der Substantia grisea centralis erinnern, und zwischen diesen

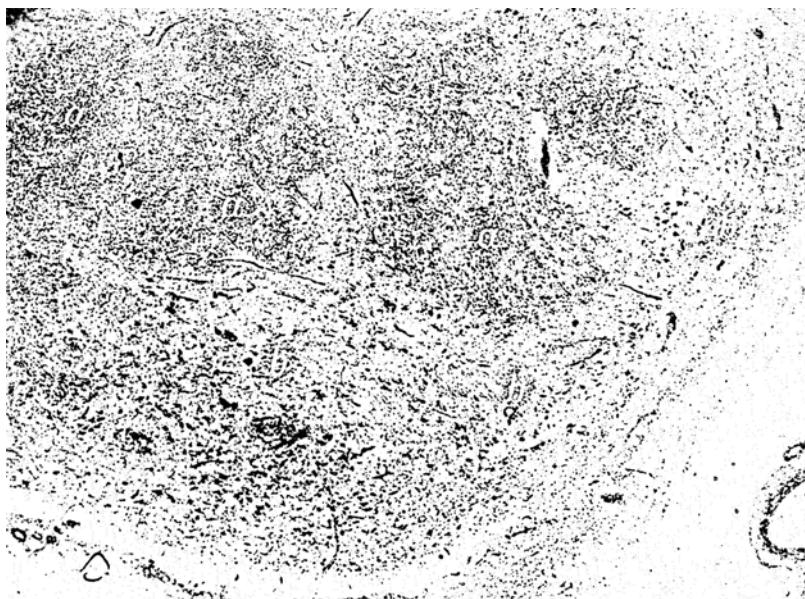


Abb. 9. Schnitt 121. Nach Nissl gefärbt bei 20facher Vergrößerung. *a* dunkle Haufen von dichtstehenden kleinen Nervenzellen, *b* helle Zonen mit locker angeordneten großen Nervenzellen. Der Pfeil deutet auf ein an der Oberfläche als Höcker hervortretendes Gebilde das Nervenfasern enthält und eine Strecke weit in der Basalzisterne zu verfolgen ist.

Haufen in den heller gefärbten Stellen zerstreut große, locker angeordnete Nervenzellen ähnlich denen des Nucleus infundibulo-mammillaris. Ansammlungen von Nervenzellen, wie sie in den sog. Tuberkernen vorkommen, sind seltener und erst bei stärkerer Vergrößerung erkennbar. *Wir sehen also, daß die Vorwölbung aus dem Gebiet des Tuber cinereum hervorwächst und daß in ihr ähnliche Zellgruppen auftreten, wie in ihrem Mutterboden, dem Tuber cinereum.* Allerdings, während die Zellgruppen und -haufen in der normalen Tubergegend eine ganz bestimmte, streng symmetrische Anordnung aufweisen, liegen sie in der Vorwölbung ohne Ordnung regellos durcheinander. Das Bild erinnert an die *Heterotopien* bei Störungen späterer Entwicklungsphasen. In diesem Sinne spricht auch die Tatsache, daß die Nervenzellen, wenigstens größtenteils, ausgereift sind, und ihre Zugehörigkeit zu bestimmten Zentren durch ihre Merkmale erkennen lassen.

Ein *Nissl*-Bild bei 20facher Vergrößerung (Abb. 9) aus der Vorwölbung zeigt wieder den Wechsel zwischen dunklen Haufen von dichtstehenden kleinen Nervenzellen und helleren Zonen von locker angeordneten großen Nervenzellen. Im entsprechenden Markscheidenpräparat liegen die spärlichen markhaltigen Nervenfasern in den helleren Zonen, während sie die dunkleren Haufen freilassen. Die Glia ist überall normal, ebenso

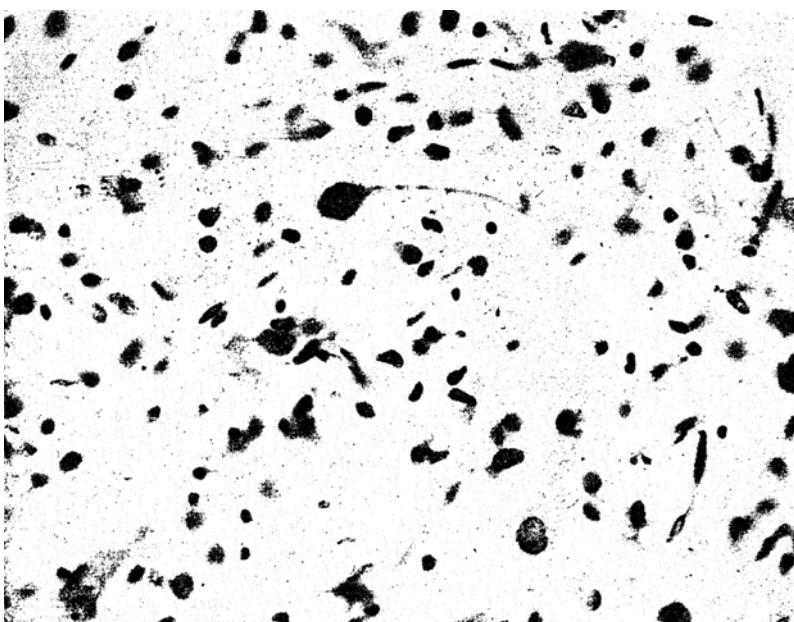


Abb. 10. Aus einem dunklen Haufen des Anhangs bei 100facher Vergrößerung. *Nissl*-Färbung. Eine spermatozoenartige kleine Nervenzelle.

wie das Gefäßbindegewebe. *Irgendein Tumor aus der Gliomreihe kommt nicht in Frage.*

Betrachtet man die dichten Zellhaufen bei 400facher Vergrößerung (Abb. 10), so wimmelt es von kleinen Nervenzellen. Bei manchen sitzt dem rundlichen, dunkel gefärbten Zelleib ein schwanzförmiger Fortsatz an. Ein solches Exemplar ist in diesem Bilde zu erkennen. Diese Formen erinnern an die mit Spermatozoen verglichenen kleinen Nervenzellen, wie sie in verschiedenen vegetativen Kernen vorkommen. Die meisten Elemente hier entsprechen nicht ganz dem normalen Aussehen der Elemente der Substantia grisea centralis. Sie sind durchschnittlich etwas größer, haben einen randständigen Kern und einen wie gebläht aussehenden blassen Zelleib; sie erinnern manchmal etwas an das Bild der primären Reizung. Bei der großen Mehrzahl handelt es sich aber

doch um ausgereifte, vielleicht aber etwas progressiv veränderte Nervenzellen.

Die großen Nervenzellen (Abb. 11) der Vorwölbung entsprechen ganz den Ganglienzellen des benachbarten Nucleus infundibulo-mamillaris. Die eine Zelle läßt besonders deutlich ein Merkmal erkennen, das sich normalerweise bei *allen* großen Nervenzellen der vegetativen

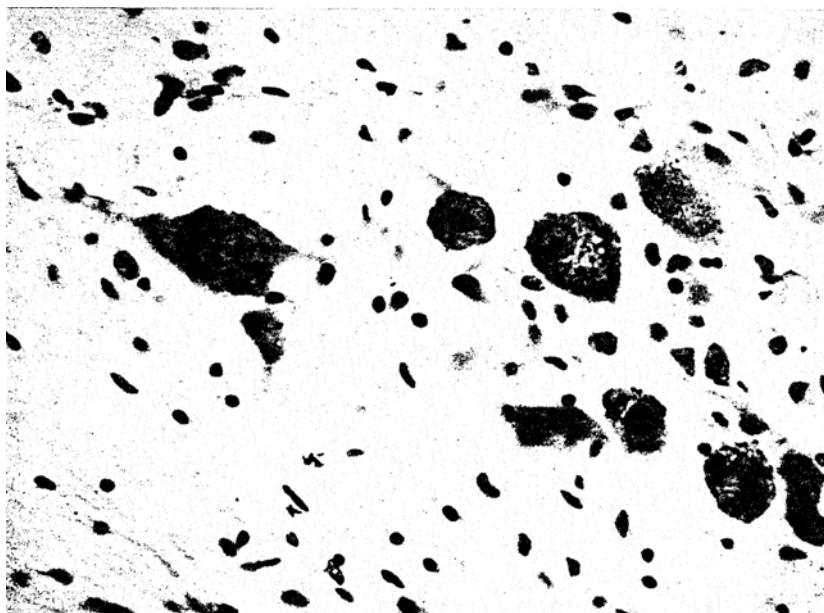


Abb. 11. Aus einer hellen Zone des Anhanges bei 100facher Vergrößerung. *Nissl*-Färbung. Große Nervenzellen durchaus von der Art der normalen Nervenzellen des Nucleus infundibulo-mamillaris.

Zentren des Hypothalamus vorfindet: der Kern ist randständig, und im Innern des Zelleibes liegt eine von *Nissl*-Schollen freie helle Stelle. Auch in ihrer Anordnung ahnen diese Elemente das Verhalten der normalen Nervenzellen des Nucleus infundibulo-mamillaris nach. Das Bild ist deswegen ein ganz anderes als bei einer echten Ganglienzellengeschwulst.

Unsere Abb. 12, die eine solche große Nervenzelle bei 1000facher Vergrößerung wiedergibt, zeigt noch einmal sehr deutlich das obenerwähnte Bild: der Kern ist randständig, das Innere des Zelleibes ist hell. Hier sehen wir noch eine andere, oft wiederkehrende Erscheinung: die dem hellen Zellinnern zugewandte Seite des Kerns erscheint intensiv dunkel gefärbt. Dieses von mir früher als „Kernauflagerung“<sup>1</sup>, von anderen als

<sup>1</sup> Spatz: Über die Kernauflagerungen der Nervenzellen. Anat. Anz. 57, 160 (1923).

Kernfalten beschriebene Phänomen ist meines Erachtens der Ausdruck einer Steigerung des Stoffaustausches zwischen Kern und Zelleib. Keineswegs ist diese Erscheinung auf die Nervenzellen des vegetativen Systems beschränkt, wenn sie hier auch vielleicht besonders deutlich hervortreten pflegt.

Wir sind der Ansicht, daß bei unserem Falle *kein Tumor*, sondern eine *Mißbildung* vorliegt. Ob diese endogen oder exogen ist, bleibe hier außer Acht. Es ist dabei zu einer *Vermehrung* der Elemente der Region

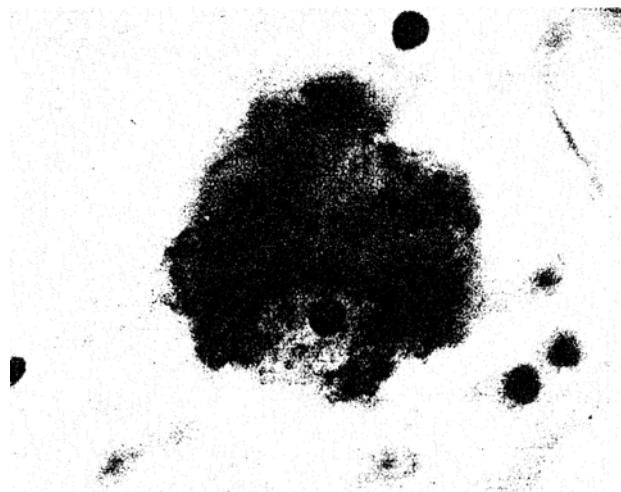


Abb. 12. Eine große Nervenzelle aus einer hellen Zone der Vorwölbung bei 1000facher Vergrößerung. *Nissl-Färbung*. Nissl-Schollen um hellere Zelleibsmitte gruppiert, randständiger Kern mit „Kernauflagerungen“ an der Seite gegen den Zelleib zu.

des Tuber cinereum, also der Nervenzellen des Höhlengraues, des Nucleus infundibulo-mammillaris und der Tuberkerne *um ein Vielfaches* gekommen. Deshalb sprechen wir von einer *hyperplastischen* Fehlbildung des Tuber cinereum.

Es entsteht nun die Frage: steht diese hyperplastische Fehlbildung des Tuber cinereum mit der verfrühten geschlechtlichen Reifung des Kindes in Zusammenhang oder liegt ein zufälliges Zusammentreffen vor? Wir glauben, daß ein ursächlicher Zusammenhang mit der Pubertas praecox besteht. *Heuyer*, *Lhermitte*, *De Martel* und *Frl. Cl. Vogt* haben nämlich 1931 in der *Revue neurologique* einen Fall veröffentlicht, der dem unseren außerordentlich ähnelt (Abb. 13, vgl. mit Abb. 5). Es handelt sich auch wieder um das Zusammentreffen einer ausgebildeten Form der Pubertas praecox bei einem 7jährigen Knaben mit einer Vorwölbung an genau derselben Stelle, nur etwas größer und etwas weiter nach hinten in die Gegend der Corpora mammillaria reichend. Die Epiphyse war

normal. Allerdings sprechen die Autoren von einem Tumor, einem „Ependymogliom“.

Sicher gehört unser Fall zur „Hypothalamischen Form“ der Pubertas praecox. *Aber der Hypothalamus ist ja nicht geschädigt.* Aus der lückenlosen Schnittserie geht hervor, daß sowohl die groben äußeren Formen — von der Vorwölbung abgesehen — wohl erhalten sind, als auch die in zahlreichen Arbeiten der letzten Jahre so gründlich untersuchte Cytoarchitektonik der vegetativen Zentren<sup>1</sup> des Hypothalamus ungestört geblieben ist (Abbildung 8). Auch an den einzelnen Nervenzellen konnten keine Veränderungen festgestellt werden<sup>2</sup>. *Die Vorwölbung aber bedeutet im wesentlichen eine Vervielfachung der Elemente des Gebietes des Tuber cinereum*, wenn dessen einzelne Abschnitte auch ganz atypisch zueinander gelagert sind. Es liegt also nicht eine Schädigung, sondern gewissermaßen eine sehr starke Vergrößerung des Tuber cinereum vor. Wenn man sich daran erinnert, daß auf der anderen Seite nachweisliche Schädigungen mit Verminderung der Nervenzellen (Druckatrophie) des Tuber cinereum z. B. beim Craniopharyngeom<sup>3</sup> auch ohne gleichzeitige Hypophysenschädigung mit Zeichen von Hypogenitalismus einhergehen, so liegt der Schluß nahe, daß das Gebiet des Tuber cinereum einen positiven fördernden Einfluß auf die sexuellen Funktionen hat. Im allgemeinen ist es in der Neuropathologie sehr schwer, eine morphologische Grundlage für die Hyperfunktion eines Hirnteiles zu finden, in unserem Falle aber scheint uns in der hyperplastischen Fehlbildung des Tuber cinereum eine solche Grundlage tatsächlich gegeben zu sein.

Nach L. R. Müller sollen die Corpora mamillaria etwas mit den Sexualfunktionen zu tun haben. Bei unserem Falle lagen hier keinerlei Veränderungen vor, weder solche, die für eine Schädigung noch solche, die für eine Mehrleistung sprechen.



Abb. 13. Aus Heuver, Lhermitte, De Martel und Vogt. Vergl. mit Abb. 5.

<sup>1</sup> Gagel: Z. Anat. 87, 558 (1928). — Greving: Möllendorffs Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. IV/1, S. 917. 1928. — Grünthal: Z. Neur. 120, 157 (1929). — J. Psychol. u. Neur. 45, 237 (1933). — <sup>2</sup> Die von Scharrer und Gaupp beschriebenen, den Drüsengranula verglichenen Einlagerungen der Nervenzellen erschienen nicht vermehrt. — <sup>3</sup> Wittermann: Nervenarzt 9, 441 (1936). — Gagel: Bumke-Foersters Handbuch der Neurologie, Bd. 5, S. 482. 1936.

Es fragt sich nun aber, ob *alle* Fälle von Pubertas praecox eine Erklärung im Sinne einer Mehrleistung des Tuber cinereum zulassen? Von der Epiphysenhypothese will ich abssehen, weil ich sie für erledigt halte — man bedenke unter anderem nur die zahlreichen Fälle von Epiphysadenomen, bei welchen keine Spur von Hypergenitalismus gefunden worden ist; wie ist es aber mit den im I. Teil erwähnten Fällen von vorzeitiger Geschlechtsreifung, bei denen nach dem Befund eine schädigende, also zerstörende Wirkung auf den Hypothalamus angenommen wurde? Sind vielleicht verschiedene Mechanismen wirksam? Diese Möglichkeit kann nicht ausgeschlossen werden. Ich persönlich freilich meine, daß ein einziger Fall mit einer streng umschriebenen Veränderung, wenn serienmäßig untersucht werden konnte, schwerer wiegt, als Dutzende von Fällen, bei welchen die Ausdehnung der Veränderungen und Komplikationen anderer Art die Deutung höchst schwierig machen. Insbesondere ist es dann meist kaum möglich, ein Urteil darüber zu bekommen welche Teile geschädigt und welche etwa gereizt sein mögen (vielfach geht die Reizung der Schädigung voraus).

Nehmen wir also an, daß die hyperplastische Fehlbildung des Tuber cinereum durch Mehrleistung dieses Gebietes die verfrühte Geschlechtsreifung hervorgerufen hat, so erhebt sich die weitere Frage, auf welchen Wegen kann dies geschehen sein?

Zu den zahllosen großen und kleinen Nervenzellen der Vorwölbung unseres Falles gehören reichliche Nervenfasern, von denen ein Teil auch zarte Markscheiden besitzt. Diese Nervenfasern irren aber anscheinend in wirrem Verlauf durch die Mißbildung und bilden zum Teil einen Strang, der frei endigt. Ein Übergang von Fasern in das Tuber cinereum durch den kurzen, engen Stiel kann höchstens in ganz geringem Maße stattfinden. *Mit anderen Worten, die Neurone sind isoliert*; wie soll es möglich sein, daß sie eine so erstaunliche Wirkung auf das endokrine System ausüben? *Auf dem gewöhnlichen nervösen Wege ist dies undenkbar. Wir müssen unseres Erachtens eine hormonale Wirkungsweise der Nervenzellen dieser Mißbildung annehmen.* Da es sich im Grunde um die nämlichen Elemente (wenn auch in irrer Anordnung) handelt, welche im Tuber cinereum vorkommen, so gelangen wir notwendigerweise zu dem weiteren Schluß, daß auch das *normale Tuber cinereum eine hormonale Wirkungsweise* besitzen muß.

Der Gedanke, daß das Nervengewebe oder Teile desselben hormonal, *also wie eine endokrine Drüse auf dem Blutwege*, wirken kann, mag heute noch revolutionär erscheinen, aber im Grunde ist dieser Gedanke uralt. Die antike Idee vom Drüsenscharakter des Gehirns hat offenbar einen wahren Kern. Schon bei der Erregungsleitung im Nerven handelt es sich nicht *nur* um ein elektro-physikalisches Problem, sondern auch hierbei sind neuerdings chemische Vorgänge (Acetylcholin) nachgewiesen worden. Der

Eisenreichtum bestimmter Zentren der Stammganglien hat mich<sup>1</sup> vor Jahren an spezifische Stoffwechselvorgänge bei der Funktion dieser Gebiete denken lassen. Im Experiment hat *Kühn*<sup>2</sup> eine hormonale Wirkung der Kopfganglien von Raupen auf den Verpuppungsvorgang nachgewiesen. Insbesondere aber sind es *Scharrer* und *Gaupp jr.*<sup>3</sup>, welche die Lehre von der *Neurosekretion* begründet haben — ausgehend, bemerkenswerterweise, von Beobachtungen an den Nervenzellen vegetativer Zentren des Hypothalamus. Im Lichte dieser Lehre handelt es sich in unserem Fall um eine *lokale Hyperneurosekretion des Tuber cinereum*<sup>4</sup>.

Die frühzeitige Geschlechtsreifung unseres Falles stellt eine groteske Form von Hypergenitalismus dar, der eine sehr ungewöhnliche Organveränderung zugrunde liegt. Wenn wir hierbei eine Mehrleistung eines bestimmten Hirnteiles auf Grund der Vergrößerung desselben annehmen, so erhebt sich noch eine weitere Frage: Ist es nicht möglich, daß auch die innerhalb der Grenzen der Norm vorkommenden individuellen Unterschiede der geschlechtlichen Funktionen von einer jeweils verschiedenen Ausbildung der Tuberregion abhängen?

#### Zusammenfassung.

1. Es wird über einen Fall von Pubertas praecox bei einem 3½ Jahre alten Knaben, mit einem kirschkerngroßen runden Hamartom des Tuber cinereum, ohne Zirbel- oder Hypophysenveränderung, berichtet.
2. Die körperliche Entwicklung in bezug auf Skeletreife, Organgrößen und geschlechtliche Ausbildung entsprach derjenigen eines 15—16jährigen Knaben.
3. Die histologische Beschaffenheit der Fehlbildung des Tuber cinereum, sowie der Mangel an Verdrängungerscheinungen benachbarter

<sup>1</sup> *Spatz, H.:* Über den Eisennachweis im Gehirn, besonders in Zentren des extrapyramidal-motorischen Systems. *Z. Neur.* **77**, 261 (1922).

<sup>2</sup> *Kühn, A., Caspary u. Plagge:* Über hormonale Genwirkungen bei *Ephistia kühniella*. *Z. Nachr. aus d. Biologie* **2**, 1 (1935). — *Kühn, A. u. Piepho:* Über hormonale Wirkungen bei der Verpuppung der Schmetterlinge. *Nachr. aus d. Biologie* **2**, 141 (1936).

<sup>3</sup> *Scharrer, B.:* Über „Drüsennervenzellen“ im Gehirn von *Nereis virens* Sars. *Zool. Anz.* **113**, 299 (1936). — *Scharrer, E.:* Die Sekretproduktion im Zwischenhirn einiger Fische. *Z. vergl. Physiol.* **17**, 491 (1932). — Die Erklärung der scheinbar pathologischen Zellbilder im Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis. *Z. Neur.* **145**, 462 (1933). — Bemerkungen zu den Mitteilungen von *R. Gaupp* und *G. Peters* über die Kolloidbildung im Zwischenhirn des Menschen. *Z. Neur.* **155**, 743 (1936). — Vergleichende Untersuchungen über die zentralen Anteile des vegetativen Systems. *Z. Anat.* **106**, 169 (1936). — *Scharrer, E. u. R. Gaupp:* Neuere Befunde am Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis des Menschen. *Z. Neur.* **148**, 766 (1933).

<sup>4</sup> Bei der Korrektur der Arbeit wurde ich auf die einschlägigen Arbeiten von *Gustave Roussy* und *Mosinger*, zusammengefaßt in *Notice sur les titres et travaux scientifiques de M. G. Roussy*, Paris, Masson 1939, hingewiesen.

Teile des Hypothalamus sprechen für eine von ihr ausgehende hormonale Störung im Sinne einer Hyperneurosekretion des Tuber cinereum.

#### Literatur.

- Aschner: Frankf. Z. Path. **24**, 58 (1921). — Bailey, P. u. F. Bremer: Arch. int. Med. **28**, 773 (1921). — Berblinger: Dtseh. med. Wschr. **1929 II**, 1956. — Erg. Med. **14**, 245 (1930). — Camus, J. u. G. Roussy: C. r. Soc. Biol. Paris **83**, 901 (1920). — Ford, F. R. u. H. Guild: Hopkins Hosp. Bull. **60**, 192 (1937). — Frankl-Hochwart: Dtseh. Z. Nervenheilk. **20**, 455 (1909). — Haldemann, K. O.: Arch. of Neur. **18**, 734 (1927). — Heilmann, P. u. F. Rückert: Beitr. path. Anat. **89**, 247 (1932). — Hellner, H.: Med. Klin. **1936 II**, 1619. — Henuyer, G. u. J. L'Hermitte, de Martel u. C. Vogt: Rev. Neur. **2**, 194 (1931). — Horrax, G. u. P. Bailey: Arch. of Neur. **19**, 394 (1928). — Gardiner-Hill: Brit. med. J. **I**, 1241 (1937). — Isenschmid, R. u. W. Schnitzler: Arch. f. exper. Path. **76**, 202 (1911). — Krabbe: Endocrinology **7**, 379 (1923). — Encéphale **17** (1923). — Kup, J.: Frankf. Z. Path. **50**, 152 (1936); **51**, 12 (1937). — Luce: Dtseh. Z. Nervenheilk. **75**, 356 (1921). — Norak, E. u. J. H. Long: J. amer. med. Assoc. **101**, 1057 (1933). — Pellizzi: Riv. ital. Neuropath. **3** (1910). — Pittoffy, B.: Arch. klin. Chir. **181**, 548 (1935). — Ranson, S. W.: Bull. N. Y. Acad. Med. **13**, 241 (1937). — Erg. Physiol. **41** (1938). — Rössle u. Ronlet: Maß und Zahl in der Pathologie. Wien 1932. — Roussy, G. u. M. Mosinger: C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 1143 (1934). — Revue neur. **63**, 1 (1935). — Rowlands, R. P. u. G. W. Nicholson: Guy's Hosp. Rep. **79**, 401 (1929). — Rückert, F.: Klin. f. Röntgenforsch. **9**, 386 (1932). — Röntgenpraxis **4**, 718 (1932). — Ruckenstein, E.: Normale Entwicklung des Knochensystems im Röntgenbild. Leipzig 1931. — Sauer, H.: Frankf. Z. Path. **50**, 451 (1937). — Sacchi: Riv. sper. Freniss. **21**, 149 (1895). — Schmalz, A.: Beitr. path. Anat. **73**, 168 (1925). — Schmid, C.: Diss. Basel 1929. — Smith, P. E.: Amer. J. Anat. **14**, 205 (1930). — Spence, A. W.: Brit. med. J. **1**, 338 (1937). — Stewart, Bell u. Roehlke: Amer. J. Cane. **26**, 144 (1936).