

Aus dem Hirnpathologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. W. SCHOLZ)
der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie in München.

Pubertas praecox bei einer hyperplastischen Mißbildung des Hypothalamus.

**Ein Beitrag zur Frage des Sexualzentrums und der Neurosekretion
im Zwischenhirn.**

Von

JOACHIM-ERNST MEYER.

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 15. August 1946.)

Die pathologisch-anatomischen Befunde am Zentralnervensystem, welche bei vorzeitiger Geschlechtsreifung erhoben wurden, betrafen in der älteren Literatur fast ausschließlich Tumoren der Epiphyse. Erst neuere Untersuchungen, bei denen Veränderungen an der Zirbeldrüse vermißt wurden, führten zu einer Einschränkung der Vorstellungen von einer rein epiphyseogenen Entstehung der (zentralen) Pubertas praecox. Hier wie auch bei anderen hormonalen und Stoffwechselstörungen wandte sich die Aufmerksamkeit der Untersucher mehr und mehr dem Gebiet des Hypothalamus zu. DRIGGS und SPATZ haben dann 1939 einen sehr gründlich untersuchten Fall von Pubertas praecox beschrieben, bei dem ein Tumor des Hypothalamus vorlag, den sie auf Grund der histologischen Struktur als hyperplastische Mißbildung gedeutet haben. Sie wiesen dabei auf einen sehr ähnlich gelagerten Fall eines erbsengroßen Glioms ausgehend von den Corpora mamillaria und dem Tuber cinereum hin, den HEUYER, L'HERMITTE, DE MARTEL und CL. VOGT 1931 publiziert haben, während in einer analogen Beobachtung von LE MARQUAND und RUSSEL (1934—35) von „mal formation“ gesprochen wird. Die Veröffentlichung eines neuen Falles erscheint gerechtfertigt einmal durch die sehr geringe Zahl der Berichte über derartige Veränderungen am Hypothalamus Pubertas-praecox-Kranker, zum anderen weil dadurch vielleicht ein weiterer Beitrag zur Frage des menschlichen Sexualzentrums im Zwischenhirn gegeben werden kann, nachdem das Problem durch experimentelle Untersuchung am Kaninchen von SPATZ und Mitarbeitern inzwischen einer Klärung nähergebracht worden ist. Ein besonderes Interesse glaubt dieser Fall im übrigen durch die im Tumor beobachtete Erscheinung der *Neurosekretion*

und durch das Vorliegen einer *Arteriosklerose* bei der 13jährigen, vorzeitig gereiften Patientin beanspruchen zu dürfen.

Krankengeschichte. Paula B., geb. 22. 11. 23, Nr. 288/36. F. A.: Vater Potator, an Tuberkulose gestorben, sonst o. B. Eigenanamnese: Achtmonatsskind, Geburtsgewicht 1,5 kg, war zu schwächlich, um an der Brust zu trinken. Im Alter von einem halben Jahr traten Krämpfe („Zahnfraisen“) auf, vom 2. Lebensjahr an schwere, als epileptiform beschriebene Krampfanfälle. Besondere Krankheiten machte das Kind nicht durch. Mit Beginn des 2. Lebensjahres begann das Kind sich plötzlich sehr stark zu entwickeln, die Brüste schwollen an.

B. befand sich 1926 im Alter von 3 Jahren zweimal zur kurzfristigen stationären Beobachtung in der Universitätskinderklinik München. Hierüber liegt nur noch ein kurzer Auszug vor: Diagnose: Pubertas praecox, Epiphysenaffektion, Imbezillität. Epikrise: Epiphysäre (?) Pubertas praecox, Ovarialbefund normal, Uterus von normaler Größe (4 cm lang, normal 3 cm). Augenbefund normal. Röntgenbefund: Am Handgelenk sind sämtliche Knochenkerne mit Ausnahme des Pisiformis vorhanden, was einem etwa 2 Jahre älteren Kinde entspräche. Größe: 85 cm (+ 1,5), Gewicht 15 kg ($\pm \varnothing$). Brüste apfelfig groß, Pigmentation der Warzenvorhöfe, Mons veneris behaart. Röntgenbefund des Schädels: Keine Drucksymptome, auch sonst o. B. Wa.R. negativ. Pat. wurde 8mal therapeutisch röntgenbestrahlt.

Neuerliche stationäre Beobachtung von September bis November 1928 im Kinderhaus der oberbayr. Heil- und Pflegeanstalt Haar. Die jetzt 6jährige Pat. (Abb. 1) hat ein Übergewicht von 8,7 kg bei normaler Größe. Überreichliches Fettpolster, starke X-Beine. Die Schambehaarung ist dicht, schwarz, reicht bis zur Symphyse, äußeres Genitale voll entwickelt, Brüste stark entwickelt, leichte Hängebrust, Warzenhof im Durchmesser 2,5 cm, Mamilen etwas eingezogen. Milch nicht ausdrückbar, Venenzeichnung. Innere Organe und neurologisch o. B. Während der Beobachtungszeit wurden 3 epileptiforme Anfälle gesehen. Geistig ist Pat. sehr zurück, spricht noch kein Wort, folgt nicht, spielt nicht, dagegen besteht ein hochgradiger Bewegungsdrang; sie ist sehr unreinlich. In einem fachärztlichen Gutachten vom 29. 11. 28 wurde das Kind als idiotisch bezeichnet. „Außerdem bietet es die Erscheinungen der Pubertas praecox und hat epileptiforme Anfälle.“ Sie soll auch schon menstruiert gewesen sein. Es wird eine epiphysäre Erkrankung angenommen. Pat. wurde am 7. 11. 28 in die Anstalt Schönbrunn verlegt, wo sie am 18. 8. 36 an einer interkurrenten Pneumonie ad exitum kam.

Sektionsbefund: (S. Nr. 134/36 Prosektur der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie in Egelfing bei München, Dr. FÜRST.) Aus dem Sektionsprotokoll: 13jährige, 106 cm große kindliche weibliche Leiche mit üppig entwickeltem subcutanem Fettpolster. Auffallend ist die starke Entwicklung der Brüste und



Abb. 1.
Die 6jährige Patientin.

die dichte Schambehaarung. Im Gegensatz dazu ist der Gesichtsausdruck noch rein kindlich. Die äußeren Geschlechtsorgane zeigen normale Ausbildung und entsprechen in ihrer Entwicklung ungefähr dem Alter der Leiche. Das subcutane Fettpolster über Brust- und Bauchwand ist 4—5 cm dick. Herzklappen und Coronargefäße sind zart, Brust- und Bauchaorta glatt. Der Uterus hat eine dem Alter entsprechende Größe, beide Ovarien sind gut kirschgroß, flach. Beide Nebennieren sind normal angelegt, Rinde und Mark deutlich zu

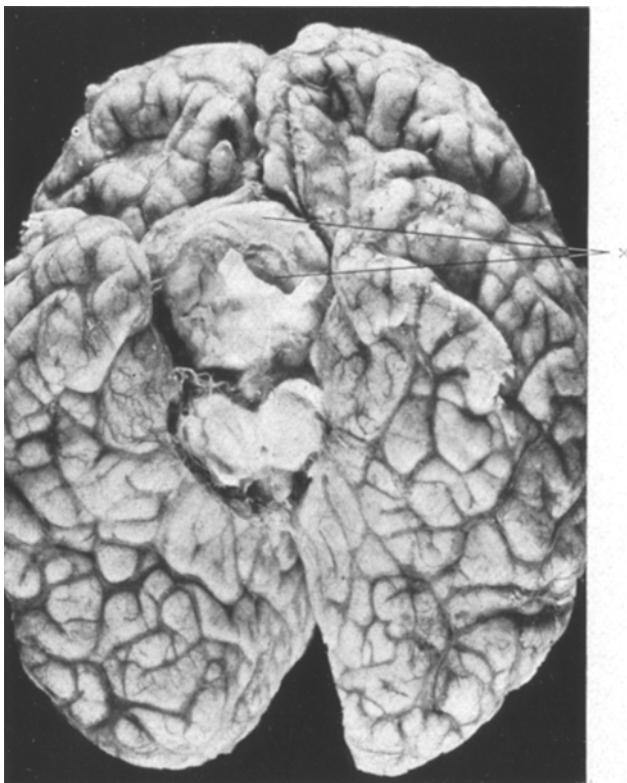


Abb. 2. Hirnbasis mit kleinapfelgroßem Tumor (x) rostral vom Chiasma opticum.

trennen. Aus der anatomischen Diagnose: Konfluierende, in Schüben verlaufende Bronchopneumonie beider Unterlappen. Hochgradige Fettleibigkeit, vorgeschrittene Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale (Brüste und Schambehaarung). Genu valgum.

Hirnsektion: 1070 g schweres, 2 Tage in Formol anfixiertes Gehirn. Die weichen Hirnhäute zeigen an Konvexität und Basis keinerlei Veränderungen. Die basalen Gefäße sind zartwandig. Die Art. communicans anterior ist von außergewöhnlich großem Lumen. Sonst sind keine Besonderheiten am Gefäßsystem feststellbar. An der Hirnbasis findet sich ein etwa kleinapfelgroßer, die anliegenden seitlichen Hirnteile lediglich verdrängender Tumor von gleicher Farbe wie das Gehirn (Abb. 2). Er erscheint aus der Tiefe wachsend vor dem caudal verdrängten Chiasma opticum an der Oberfläche der Hirnbasis und nimmt

den ganzen Raum zwischen beiden Temporalpolen ein. Im hinteren Teil des Orbitalhirns ist es zu einer ausgesprochenen Aushöhlung gekommen, die auf der re. Seite mindestens doppelt so stark ist als li. Dabei resultierte eine Kompression des re. Nervus olfactorius und zum Teil auch der Substantia perforata

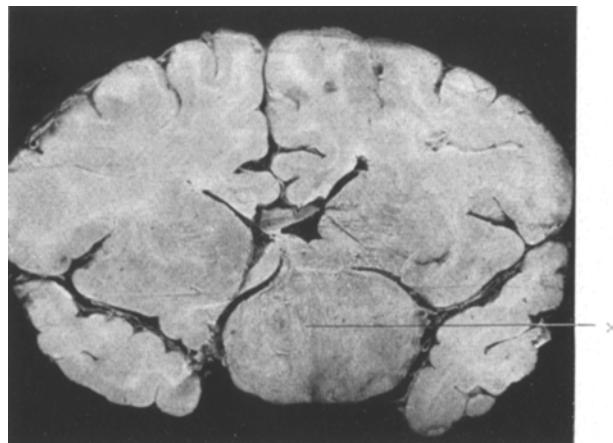


Abb. 3. Frontalschnitt, welcher den Tumor (X) in seiner größten Ausdehnung trifft.

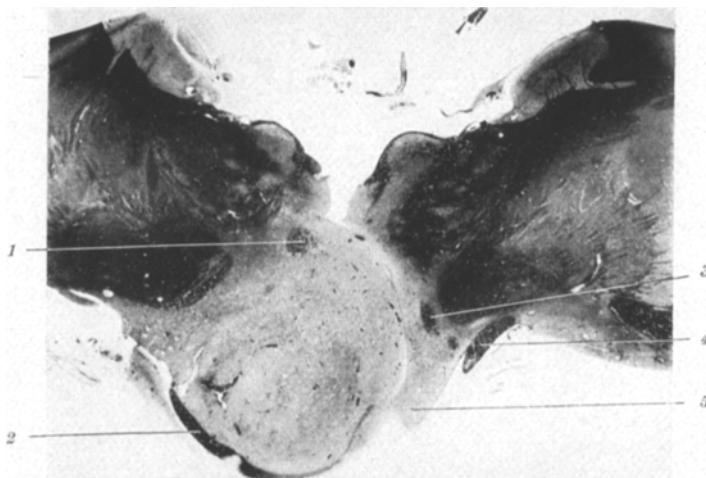


Abb. 4. Schnitt durch den Tumor in Höhe des Tuber cinereum, das links erhalten ist. 1 rechter Tractus mamillo-thalamicus; 2 rechter Tractus opticus; 3 linker Tractus mamillo-thalamicus; 4 linker Tractus opticus; 5 linkes Tuber cinereum. (Heidenhain.)

anterior. Der re. Tractus opticus liegt als abgeplatteter, schmaler, an einzelnen Stellen kaum vom Tumor zu lösender Strang dem Tumor auf. Das Zwischenhirn erscheint bis auf die Corpora mamillaria vor allem auf der re. Seite durch den Tumor verdrängt (zerstört?). Die Epiphyse enthält eine größere und einige kleinere Cysten.

Aus äußen Gründen mußte die ausführliche Bearbeitung des Gehirns seiner Zeit zurückgestellt werden. Leider machte der jetzige Zustand eine ganz präzise topische Diagnose etwa durch Aufarbeitung in Serienschnitte unmöglich. Immerhin konnte aber sichergestellt werden, daß *der Tumor am Boden des 3. Ventrikels von den benachbart gelegenen Teilen der Lamina terminalis und des Tuber cinereum seinen Ausgang nimmt*. Schnitte, die seinen größten Durchmesser treffen, zeigen ihn dabei in der Mittellinie, der Lamina terminalis (weiter vorn vermutlich auch noch der Lamina rostral) aufsitzend, wobei er re. mehr als li. vor allem die Area parolfactoria auseinandergedrängt hat (Abb. 3). Schnitte, die das caudale Ende des Tumors treffen, lassen erkennen, daß hier *das re. Tuber*

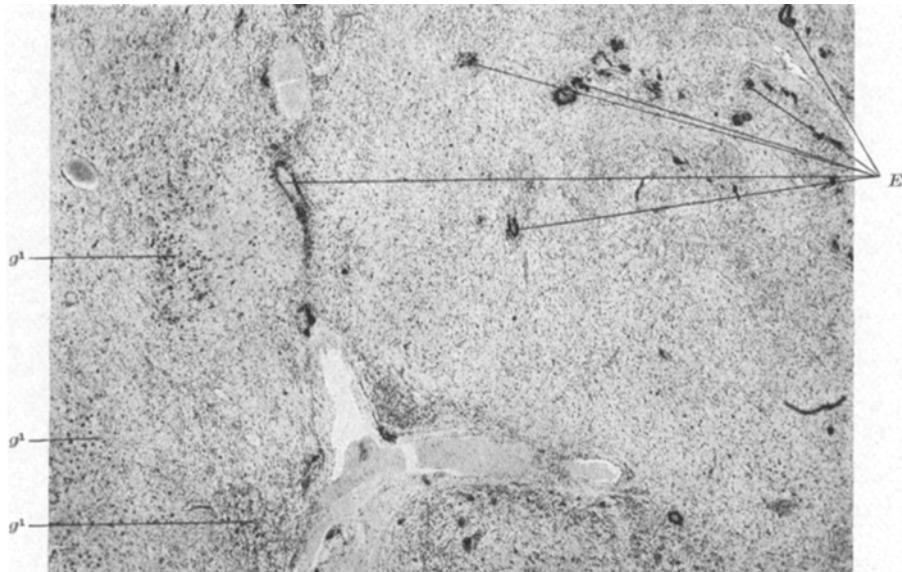


Abb. 5. Ausschnitt aus dem Tumor mit den an Ependymschlüsse erinnernden Zellverbänden (E) und den Gruppen großer Ganglionzellen (g¹). (Nissl.)

cinereum mit in den eigentlichen Tumorbereich einbezogen wurde. Die Geschwulst liegt hier zwischen den beiden Tractus optici und den Tractus mamillothalamicus. Re. ist das Tuber cinereum mit dem engen Raum des Nucleus supraopticus zwischen Tractus opticus und mamillothalamicus in die geschwulstartige Bildung aufgegangen (Abb. 4). Wie die Corpora mamillaria so sind auch die vegetativen Kerne intakt. Der Tumor ist also von seiner Basis im Zwischenhirn in rostral Richtung gewachsen.

Histologisch: Die Epiphyse zeigt, abgesehen von zahlreichen Cysten, auf Serienschnitten eine normale Gewebsstruktur. Die Hirnrinde zeigt keine wesentlichen Abweichungen von der Norm, im Ammonshorn besteht ein mäßiger Ausfall im SOMMERSchen Sektor (klinisch wurden Krämpfe beobachtet). Auf Schnitten im Bereich der Substantia nigra finden sich am Aquaeductus Sylvii im Gebiet der subependymären Glia Ansammlungen von Ependymzellen, die in ihrer Anordnung an Drüsenschläuche, bzw. an den Zentralkanal erinnern (s. später). Das Band der unteren Olive ist mit einer Anzahl kleinerer frischer gliöser Herde mit benachbarter adventieller lymphocytärer Infiltration besetzt (wohl als Folge der agonalen intercurrenten Erkrankung).

Der Tumor wurde gefärbt nach der Original-NISSL-Methode, nach VAN GIESON, nach HEIDENHAIN, nach HOLZER, nach ALZHEIMER-MANN, nach PERDRAU, nach BIELSCHOWSKY, mit Eisenhämatoxylin, mit Hämalaun-Orange, mit Azan, auf Fett nach ROMEIS, auf Markscheiden nach SCHRÖDER.

Hierbei ergab sich, um zunächst das Entscheidende vorwegzunehmen, daß eine ins Auge fallende blastomatöse Gewebsstruktur, wie sie nach der Größe der Geschwulst hätte erwartet werden können, nicht vorlag. Vielmehr handelt es sich um ein relativ zellarmes Gebilde, in dem neben im NISSL-Präparat nicht besonders auffälligen

Gliakernen verstreute, kleine und zahlreiche, in Gruppen angeordnete, große Ganglienzellen liegen und das auch von zahlreichen in ihrer Dichte wechselnden, zum Teil markhaltigen Nervenfasern durchzogen ist. Die Geschwulst ist dabei relativ gefäßarm, zeigt einzelne Cysten und Kalkeinlagerungen und enthält schließlich als besondere Auffälligkeit epithelartig aneinandergereihte, zum Teil ringförmig angeordnete Zellverbände, die auf den ersten Blick an Ependymschläuche erinnern und besonders schön im

Haemalaun-Orangepräparat zu erkennen sind (Abb. 5 und 6). Bei diesen Zellen handelt es sich um Ependymzellen; sie entsprechen völlig den oben beschriebenen subependymär gelegenen Zellansammlungen aus dem Bereich der Substantia nigra, wie man sie auch sonst nicht selten antreffen kann. Beweisend für die Herkunft dieser Zellen sind die *Blepharoblasten*, welche als Rudimente des Ciliarapparates noch erkennbar sind.

Das Markscheidenbild zeigt, daß der Tumor beträchtliche Mengen markhaltiger Fasern enthält, welche wirr angeordnet sind, offenbar eher mehr als in



Abb. 6. Ringförmig und drüsenschlauchartig angeordnete Verbände innerhalb des Tumors von Zellen, die dem Ependym entstammen.
(Haemalaun-Orange.)

seinem Mutterboden, dem Tuber cinereum (SPATZ und Mitarbeiter) (Abb. 7). Es ist nicht zu erkennen, daß geordnete Faserzüge etwa durch die Basis des Tumors in das angrenzende normale Gewebe ziehen. Noch größer ist der im

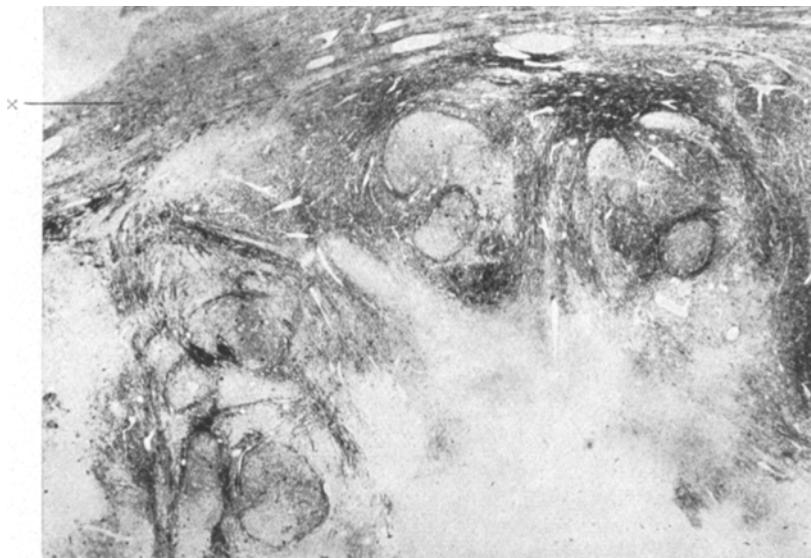


Abb. 7. Ausschnitt aus dem Tumor. Markscheidenfärbung nach SCHRÖDER.
x = Tumoroberfläche.

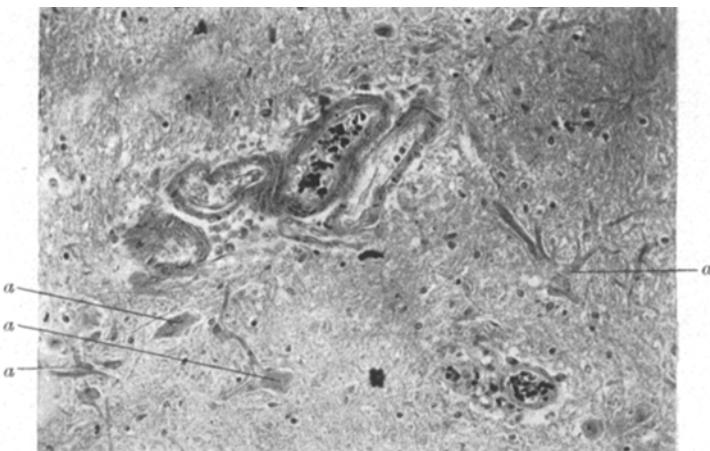


Abb. 8. Monströse Astrocyten (a) aus dem Tumor. (Azan.)

Silberbild erkennbare Reichtum an Achsenzylinern im Tumor. Das HOLZER-Bild zeigt keine pathologischen Faserbildner. Im Azanpräparat hingegen sind einzelne sehr große, teilweise monströse, offenbar nicht faserbildende Astrocyten zu erkennen (Abb. 8). Die Capillaren innerhalb des Tumors bieten an

vielen Stellen Formen dar, die an die Gefäßbündel erinnern, wie sie von U. CERLETTI in senilen Gehirnen beschrieben sind. Zu diesen Capillaren stehen

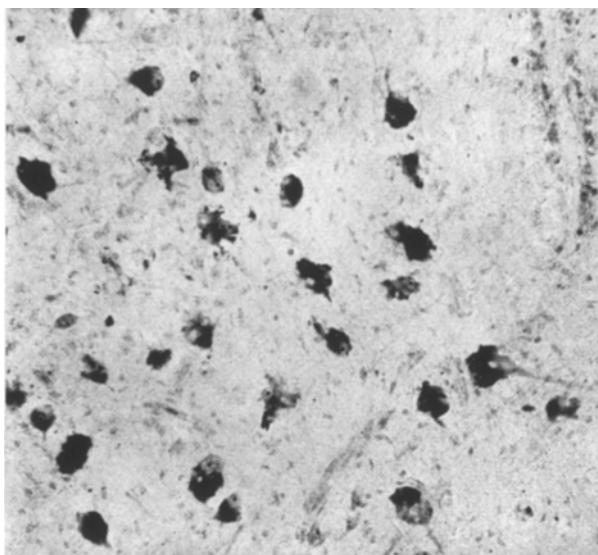


Abb. 9. Eine Gruppe großer Ganglionzellen, die fast ausnahmslos Vakuolisierung des Zelleibs und Randstellung der Kerne aufweisen. (Nissl.)

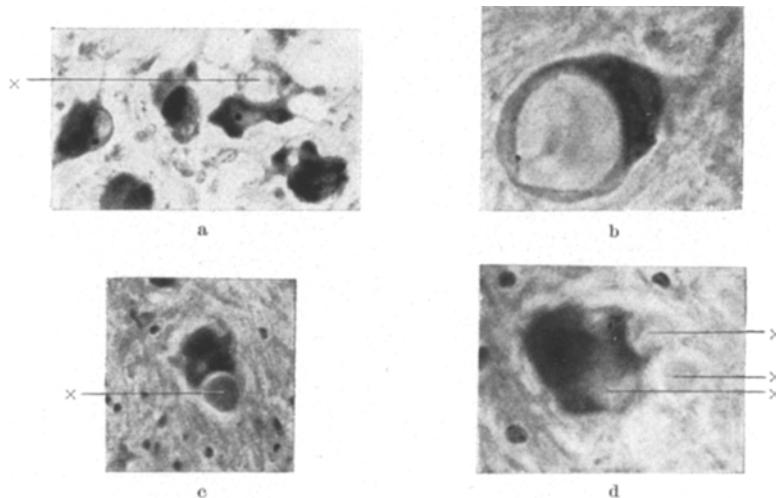


Abb. 10a—d. a große, nur von einem dünnen Plasmasmaum umgebene Sekretvakuole (x); b fast völlige Umwandlung der Zelle in einen Sekrettropfen; c und d Entstehung der extracellulären Sekretbildungen (x). (a u. b Nissl; c u. d van Gieson.)

die ungewöhnlich geformten Astrocyten in örtlicher Beziehung. An einzelnen Stellen zeigt sich außerdem eine schleimige Umwandlung des Gewebes.

Unter den gruppenweis angeordneten großen Ganglienzellen gibt es viele pigmentierte, und zwar enthalten sie das im NISSL-Präparat grünschwarze Melaninpigment, sie gleichen so völlig den Zellen der Substantia nigra.

Die großen nicht pigmentierten Ganglienzellen verdienen bei der Beschreibung der histologischen Struktur des Tumors noch eine ganz besondere Erwähnung. Gruppenweise zeichnen sich zahlreiche Zellen dadurch aus, daß sie in ihrem Plasmaleib größere Vakuolen enthalten, die zuweilen einen solchen Umfang annehmen können, daß sie die Zellgrenzen vorbuckeln (Abb. 9 und 10a). Die Kerne liegen dabei fast

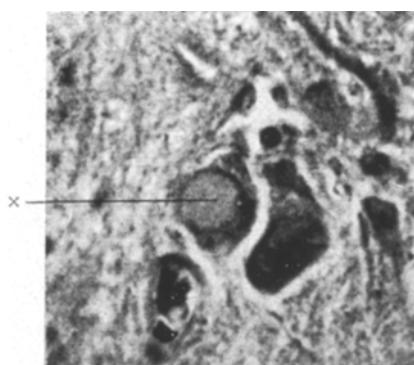


Abb. 11. Sekretvakuole (x) innerhalb einer Nervenzelle. (Azan.)

ausnahmslos randständig. Schon im NISSL-Bild können in einzelnen Vakuolen blaß angefärbte Inhalte konstatiert werden. Weiterhin finden sich Bilder, die darzulegen scheinen, daß die Zelle sich des Vakuoleninhalts zu entledigen sucht, und es gibt andere, die vielleicht als Gesamtumwandlung der ganzen Zelle in einen großen Sekrettropfen aufzufassen sind (Abb. 10b). Die übrigen zur Klärung dieser Zellbilder angewandten Färbungen ergänzten den Befund der NISSL-Bilder in folgender Weise: Im Haematoxylin-Eosin-Präparat zeigte sich der Inhalt der Vakuolen von einem sehr hellen, opaken, unstrukturierten Rot; in der Umgebung der Zellen konnten reichlich rundliche kernlose Elemente ganz der gleichen Farbe und Beschaffenheit beobachtet werden. Im VAN-GIESON-Präparat ließen sich die gefüllten Vakuolen und extracellulären Bildungen durch einen gut von der Zellsubstanz abzugrenzenden dunkelbraunen Farbton darstellen; hier konnte ebenfalls sehr deutlich der Austritt aus dem Zellprotoplasma und der Übergang zum extracellulären Dasein beobachtet werden (Abb. 10c und d). Das HEIDENHAIN-Präparat, das Haemalaun-Orange-Präparat, das Fettpräparat ließen extracellulär wie intracellulär das „Sekret“ ungefärbt. Im ALZHEIMER-MANN-Bild waren die extracellulären Bildungen als dunkelblaue Kugeln eben zu erkennen. Günstiger lagen die Verhältnisse im Azanpräparat, wo die Inhalte der Vakuolen sich von dem Protoplasma durch einen helleren Farbton abhoben, welcher bald mehr ins Bläuliche oder Rötliche abgewandelt war (Abb. 11). Außerdem zeigten sehr viele Zellen gröbere rötliche Granula, die an Plastosomen erinnerten und sich leicht von den Melaninkörnchen der Pigmentzellen unterscheiden

ausnahmslos randständig. Schon im NISSL-Bild können in einzelnen Vakuolen blaß angefärbte Inhalte konstatiert werden. Weiterhin finden sich Bilder, die darzulegen scheinen, daß die Zelle sich des Vakuoleninhalts zu entledigen sucht, und es gibt andere, die vielleicht als Gesamtumwandlung der ganzen Zelle in einen großen Sekrettropfen aufzufassen sind (Abb. 10b). Die übrigen zur Klärung dieser Zellbilder angewandten Färbungen ergänzten den Befund der NISSL-Bilder in folgender Weise: Im Haematoxylin-Eosin-Präparat zeigte sich der Inhalt der Vakuolen von einem sehr hellen, opaken, unstrukturierten Rot; in der Umgebung der Zellen konnten reichlich rundliche kernlose Elemente ganz der gleichen Farbe und Beschaffenheit beobachtet werden. Im VAN-GIESON-Präparat ließen sich die gefüllten Vakuolen und extracellulären Bildungen durch einen gut von der Zellsubstanz abzugrenzenden dunkelbraunen Farbton darstellen; hier konnte ebenfalls sehr deutlich der Austritt aus dem Zellprotoplasma und der Übergang zum extracellulären Dasein beobachtet werden (Abb. 10c und d). Das HEIDENHAIN-Präparat, das Haemalaun-Orange-Präparat, das Fettpräparat ließen extracellulär wie intracellulär das „Sekret“ ungefärbt. Im ALZHEIMER-MANN-Bild waren die extracellulären Bildungen als dunkelblaue Kugeln eben zu erkennen. Günstiger lagen die Verhältnisse im Azanpräparat, wo die Inhalte der Vakuolen sich von dem Protoplasma durch einen helleren Farbton abhoben, welcher bald mehr ins Bläuliche oder Rötliche abgewandelt war (Abb. 11). Außerdem zeigten sehr viele Zellen gröbere rötliche Granula, die an Plastosomen erinnerten und sich leicht von den Melaninkörnchen der Pigmentzellen unterscheiden

ließen. Auch die Silberfärbung nach BIELSCHOWSKY brachte vor allem die extracellulären Bildungen deutlich zur Darstellung. Verhältnismäßig zahlreich wurden außerdem zweikernige Ganglienzellen beobachtet. Sehr auffallend ist schließlich der histologisch erhobene Befund einer *Arteriosklerose* der basalen Hirngefäße; es handelt sich



Abb. 12. Arteriosklerose der Basisgefäße. Typische elastisch-hyperplastische Veränderungen. (van-Gieson-Elastica.)

dabei um elastisch hyperplastische Vorgänge (Abb. 12) und um echte atheromatöse Herde, die besonders schön im Fettpräparat zu erkennen sind.

Besprechung.

Zum klinischen Teil: Es handelt sich in dem beschriebenen Fall um eine bereits im 2. Lebensjahr beginnende Pubertas praecox mit weitgehender Ausreifung der äußeren Geschlechtsmerkmale. Zu der Pubertas praecox gesellt sich hier eine Fettsucht erheblichen Grades, die der Kinderkliniker mit den Worten zusammenfaßt: „Das Kind macht den Eindruck eines fetten Weibes im Kleinen.“ Die ungewöhnliche geschlechtliche Frühreife des Kindes steht in einem auffallenden Gegensatz zu der mangelnden oder fehlenden geistigen Entwicklung. Das Kind bot psychiatrisch das Bild der Idiotie mit epileptiformen Anfällen.

Zum hirnpathologischen Befund: Da seit MARBURG die Ursache der Pubertas praecox in einer Veränderung der Epiphyse zu suchen war, welche Auffassung auch den Pathologen bei dieser Sektion offenbar geleitet hat, galt es zunächst in diesem Fall, sich über das Ausmaß der cystischen Epiphysenveränderung ein Bild zu machen und es ließ

sich dabei in Serienschnitten zeigen, daß dadurch eine wesentliche Reduktion ihres Parenchyms *nicht* stattgefunden hatte. Inzwischen ist die MARBURGSche Anschauung dahin revidiert, daß es neben der epi-physären auch eine diencephale Form der zentral-nervösen Pubertas praecox gibt (JORES, BERBLINGER, SAAR, FEUCHTINGER, HORANYI-HECHST, FOERSTER, HORRAX und BAILEY).

Die Hirnsektion ergab nun als auffallenden Befund den kleinapfelfroßen Tumor, welcher im Zwischenhirn von der Lamina terminalis und den angrenzenden Teilen des Tuber cinereum seinen Ausgang nahm. Die Basis, von der aus sich der Tumor entwickelt hatte, entsprach somit weitgehend dem kleineren Tumor des von DRIGGS und SPATZ beschriebenen Falles, doch hat sich der hier beschriebene Fall dadurch ausgezeichnet, daß der Tumor rostralwärts gewachsen ist und so *vor* dem Chiasma lag (Abb. 2). Er unterscheidet sich dadurch auch von den Fällen von HEUYER, L'HERMITTE, DE MARTEL und CL. VOGT, dem von LE MARQUAND und RUSSEL und einer ganz neuen, noch unveröffentlichten Beobachtung von OSTERTAG. In diesen Fällen lag der Tumor regelmäßig zwischen den Corpora mamillaria und dem Chiasma. In seiner letzten Zusammenfassung erklärt SPATZ, daß für die Keimdrüseneiung verantwortlich sei „das mediobasale, durch seine kleinen dichtstehenden Nervenzellen gekennzeichnete zentrale Höhlengrau des Tuber cinereum, das dem Infundibulum anliegt“. SPATZ denkt dabei vor allem an das Gebiet des Nucleus hypothalamicus ventromedialis parvocellularis (BROCKHAUS). Da in unserem Falle, wie schon erwähnt, das rechte Tuber cinereum in den Tumor einbezogen ist, ergibt sich dadurch eine neue Bestätigung der SPATZschen Ansicht über die Lokalisation des Sexualzentrums im *mediobasalen* Tuber cinereum.

Bei der histologischen Untersuchung zeigte sich der Tumor zusammengesetzt aus nicht faserbildenden Gliazellen, aus reichlich markhaltigen und marklosen Nervenfasern, aus den zentralkanalartigen Bildungen von Ependymzellen und schließlich aus Ganglienzellen, nämlich den großen vakuoligen, den kleinen mit schwanzförmigem Fortsatz und den pigmenthaltigen. Damit entstand hier wider Erwarten Zweifel, ob es sich in diesem Fall wirklich um ein Blastom im engeren Sinne handelt. O. FOERSTER, A. I. MCLEAN und O. GAGEL haben zwei Gangliogliome des Zwischenhirns beschrieben, deren echter Tumorcharakter aus dem Klinischen wie aus dem Histologischen eindeutig hervorgeht. In diesen beiden Punkten unterscheiden sich diese Beobachtungen bei weitgehender makroskopischer Übereinstimmung von unserem Fall. Das gilt auch von allen Ganglioneuromen, die in der Arbeit von ALPERS und GRANT zusammengestellt sind. Bei unserem Falle muß man nach dem autoptischen Bilde natürlich von einer

Geschwulst sprechen und ihre histologische Struktur berechtigt, auch sie als Ganglioneurom zu bezeichnen. Es bleibt aber auffallend der hohe Grad der Übereinstimmung zwischen dem intakten Zwischenhirngewebe und dem Gewebe des Tumors. Das gilt auch von den drüsenschlauchartigen, zentralkanalähnlichen Bildungen aus Ependymzellen (Abb. 6), für die ein analoger Befund außerhalb des Tumors, nämlich subependymal am Aquaeductus Sylvii gefunden wurde. Diese Bildungen, die auch in der anliegenden Fasergliose dem Querschnitt des Zentralkanals entsprechen, sind so angeordnet, daß sie etwa um den Mittelpunkt des Tumors in zwei konzentrischen Kreisen liegen. Und gerade diese Tatsache gibt Anlaß, die Entstehungsweise dieses Gewächses sich so vorzustellen, wie es zuerst SPATZ getan hat, nämlich als hyperplastische, die anliegenden Kerne und Bahnen verdrängende Mißbildung. Wenn unser Fall sonst auch, z. B. in der Rinde, keine Entwicklungsstörungen erkennen läßt, so bietet sich doch die Tatsache des idiotischen Geisteszustandes ergänzend für eine solche Auffassung über die Genese des Tumors an. Man geht wohl nicht fehl, wenn man für unseren Fall vermutet, daß die ganze Gewebswucherung mit diesen zentralkanalähnlichen Bildungen in Zusammenhang steht. Dabei ist wohl anzunehmen, daß mit diesen Ependymverlagerungen von Anfang an auch eine Differenzierung von Neuroblastenmaterial an falschem Ort stattgefunden hat, und die Volumensvermehrung aber vornehmlich auf das Konto eines Wachstums der gliösen Gewebsanteile kommt. Wenn man endlich die durch viele Beobachtungen gesicherte Vorstellung hinzunimmt, daß Tumoren der Mittellinie *dysontogenetischer* Natur sind (OSTERTAG), so verliert die Fragestellung Tumor — also hier Ganglioneurom — oder hyperplastische Mißbildung wesentlich an Bedeutung. Die Übereinstimmung zwischen Tumor und Zwischenhirngewebe betrifft dann weiter vor allem jene oben ausführlicher beschriebenen Ganglienzellen mit ihren Sekretvakuolen und den extracellular liegenden Sekretkugeln. Die Übereinstimmung ist derartig, daß das mikroskopische Bild es hier nicht erlaubt zu sagen, ob man sich im Tumor oder im Bereich der großen vegetativen Kerne (Nucleus supraopticus, paraventricularis usw.) befindet, deren sekretorische Funktion von den niederen Tieren bis zum Menschen von SCHARRER und GAUPP, sowie von DIVRY und vor allem ROUSSY u. MOSINGER ausführlich beschrieben worden ist.

Histologisch unterscheidet sich dieser Fall von der Beobachtung von DRIGGS und SPATZ in folgendem: SPATZ beobachtete keine Zellbilder, die als Ausdruck neurosekretorischer Tätigkeit zu deuten wären. Es fehlen bei ihm diese für die Tumorentstehung hier vermutlich verantwortlich zu machenden Zentralkanalbildungen. Es werden auch keine pigmentierten Nervenzellen beschrieben.

Die Kasuistik solcher hyperplastischer oder blastomatöser Mißbildungen des Hypothalamus bei Pubertas praecox umfaßt nach SPATZ bisher nur 2 Fälle: den von HEUYER und Mitarbeitern beschriebenen und die Beobachtung von LE MARQUAND und RUSSEL, welche von „mal formation“ gesprochen haben. Es ist jedoch sehr wahrscheinlich, daß auch der 3. Fall, den HORRAX und BAILEY in ihrer „Pineal-Pathology“ beschreiben, hierher gehört, wenn auch die Wachstumsrichtung in diesem Falle wieder eine andere, nämlich gegen den 3. Ventrikel gerichtet war. Histologisch ist er als Ganglioneurom angesehen worden.

Da in unserem Falle Veränderungen an den Ovarien, an den Nebennieren, an der Epiphyse und an der Hypophyse fehlen, so kann nur der Tumor für die Entstehung der Pubertas praecox verantwortlich gemacht werden; da er aber weder destruktiv-infiltrierend noch expansiv auf das Zwischenhirn in schädigendem Sinne eingewirkt haben kann, vielmehr hier ja ein „Mehr“ an Gewebe vorliegt, so führt uns auch dieser Fall zwangsläufig zu der SPATZschen Anschauung einer „*lokalen Hypersekretion des Tuber cinereum*“, die von ihm, WEISSCHEDEL und V. GAUPP inzwischen experimentell beim Kaninchen unterbaut worden ist. Obwohl sich in seiner Arbeit Beobachtungen über eine sekretorische Funktion der in dem Tumor enthaltenen Zellen nicht finden, beruft auch er sich ebenfalls auf die Lehre von der Neurosekretion.

SCHARRER hat zunächst im Zwischenhirn von Amphibien und Fischen Zellen entdeckt, die alle aus dem Morphologischen bekannten Zeichen einer sekretorischen Tätigkeit zu besitzen schienen. Er fand Vakuolen und es gelang mit verschiedenen Färbungen, einen Inhalt dieser Vakuolen nachzuweisen. Es ließ sich erkennen, wie sich die Zellen dieses Sekrets entledigen, ja wie zum Teil ganze Zellen sich in solch einen Sekrettropfen umwandeln, der dann als „Kolloid“ im Gewebe liegt. Mehrkernige Zellen, periphere Lage der Zellkerne, nahe Beziehungen zu Capillaren, alle diese Beobachtungen, die SCHARRER dann mit R. GAUPP jun. bei anderen Tieren und schließlich auch am Zwischenhirn des Menschen ebenfalls am Nucleus supraopticus und paraventricularis, wiederfand, führten schließlich dazu, die Lehre von der neurosekretorischen Funktion dieser Zwischenhirnzellen aufzustellen, ja von einer „Zwischenhirndrüse“ zu sprechen. Am hiesigen Institut hat PETERS gleiche Befunde bei einem großen Material Hirngesunder (auch Jugendlicher) erheben können. Beziehungen zwischen der Kolloidproduktion und Stoffwechselkrankheiten waren nicht erkennbar, weshalb er den Terminus „Zwischenhirndrüse“ als noch hypothetisch ablehnte. Auch DIVRY, der sich mit den Zellen der vegetativen Zwischenhirnkerne beschäftigte, kam zu der Überzeugung, daß die beschriebenen Zellbilder nicht als Degeneration sondern als Sekretionsvorgang angesehen werden müßten, nachdem POPPI als erster die sekretorische Tätigkeit der Kerne aus der Gegend des Tuber cinereum und des Infundibulums beschrieben hatte. ROUSSY u. MOSINGER, die sich ebenfalls besonders intensiv mit diesem Thema auseinandersetzten, bezeichneten den Vorgang als „Neurocrinie“. Sie nahmen kleinste fuchsinophile Körnchen als Anfänge der Kolloidbildung an — denn um solches handelt es sich nach ihrer Meinung. Sie glauben, daß hier ein merokriner Sekretionstyp vorliegt, bei dem also im allgemeinen nur ein Teil des Zelleibs in das Sekret aufgeht.

Die bei unserem Falle erhobenen Befunde sind eine neue Bestätigung der Lehren von der *Neurosekretion* oder *Neurocrinie*. Auch hier waren

als Ausgangsstufen fuchsinophile Granula wahrscheinlich (Aza-Präparat). Auch hier wurden die periphere Kernalage, die Zweikernigkeit und die für die morphologische Betrachtungsweise wohl überzeugenden Bilder intracellulärer Sekretbildung, ihrer Ausstoßung und schließlich des extracellulären Kolloids gefunden. ROUSSY u. MOSINGER bezeichnen diese extracellulären Bildungen treffend als „corpuscles“¹. Die färberischen Eigenschaften des Sekrets waren ähnlich, wie sie SCHARRER und GAUPP für den Menschen schon beschrieben hatten. Das Sekret erwies sich auch als nicht doppelbrechend.

Es bot sich die Gelegenheit, das gesamte Material der PETERSSchen Arbeit („Die Kolloidproduktion in den Zellen der vegetativen Kerne des Zwischenhirns und ihre Beziehung zu physiologischen und pathologischen Vorgängen im menschlichen Organismus“), Präparate von 66 Hirngesunden und Hirnkranken, durchzumustern, um sich ein Urteil über den Grad und Umfang der Neurosekretion in unserem Falle zu bilden. Es zeigte sich, daß die Neurosekretion in den vegetativen Kernen und vor allem im Tumor an Ausmaß und Umfang sämtliche von PETERS erhobenen Befunde *wesentlich* übertrifft.

Zur Erhärtung der Lehre vom Sexualzentrum im Tuber cinereum wurden von SPATZ und Mitarbeitern Tierversuche gemacht, bei denen unter größtmöglicher Präzision allein das Tuber cinereum ausgeschaltet und die Hypophyse intakt gelassen wurde. Das Ergebnis bezeichnet BUSTAMANTE als eindeutig, insoferne sich eine schwere und irreparabile Keimdrüsenatrophie bei allen jugendlichen Tieren einstellte, deren Tuber cinereum eine „ausgedehnte“ Ausschaltung erfahren hatte. CAMUS und Mitarbeiter hatten schon früher Genitalatrophie und Fettsucht bei Hypothalamusstich beobachtet. Weiter wurde von WEISCHEDEL und SPATZ Zwischenhirnsubstanz infantilen Ratten und Mäusen implantiert. Es wurde regelmäßig eine vorzeitige Reifung der Ovarien erzielt.

Zu diesen im Anschluß an den präjudizierenden Fall von DRIGGS und SPATZ durchgeführten Tierexperimenten kommen Beobachtungen über Pubertas praecox zentral-nervöser Genese, die in den Arbeiten von SPATZ und Mitarbeitern zusammengestellt sind, auf welche deshalb hier verwiesen wird. In ihrem Referat kommen FOERSTER, GAGEL und MAHONNEY 1937 zu der Auffassung, daß dieselbe Schädigung des Zwischenhirns einmal zur Pubertas praecox und ein anderes Mal zum Hypogenitalismus führen kann. Das gleiche nimmt HORANYI-HECHST 1944 in dem zusammenfassenden Referat über die Pathologie des hypothalamisch-hypophysären Systems an. Hierher gehören auch die Beobachtungen von STIER,

¹ Die in dieser Arbeit hierfür wiedergegebenen Bilder sollen lediglich die Identität mit den Bildungen zeigen, welche SCHARRER und GAUPP und später PETERS am hiesigen Institut bei ihren Arbeiten über die Neurosekretion publiziert haben. Die hier angeführten Bilder für sich genügen natürlich nicht, die sekretorische Funktion der Nervenzellen überzeugend darzulegen, wohl aber die Präparate, die den Abbildungen zugrunde liegen.

welcher bei Hirnstammschädigungen, die otologisch verifiziert waren, innerhalb von 2 Jahren 21 Fälle sah, in denen zu den sonstigen Stammhirnerscheinungen auch mehr oder weniger deutliche sexuelle Störungen, meist im Sinne eines sehr ausgesprochenen Libidooverlustes, traten. Und das gleiche findet sich in den Beobachtungen wieder, die VEIL und STURM in ihrer Monographie über die Pathologie des Stammhirns anführen.

Dazu kommen einige pathophysiologische und pharmakologische Untersuchungen über die hormonale Beeinflußbarkeit des Zwischenhirns. So konnte CUSHING zeigen, daß Pituitrin nur dann zur Vasodilation führte, wenn es wirklich in den 3. Ventrikel gelangen konnte und damit an den Hypothalamus, daß es aber keinen Effekt hervorrief, wenn man durch geeignete Versuchsanordnung das Pituitrin in den Seitenventrikeln beließ. Weiter erbrachte TRENDLENBURG den prinzipiell wichtigen Beweis der hormonalen Tätigkeit des Zwischenhirns, indem er nach Hypophysenextirpation das Ansteigen des antidiuretischen Hormons im Zwischenhirn beobachtete.

Schon vor der Aufstellung der Lehre vom Sexualzentrum im Tuber cinereum durch SPATZ war die allgemeine Anschauung über die für die Geschlechtsentwicklung verantwortlichen Gebiete die, daß weder die Epiphyse noch die Hypophyse eine zentrale Bedeutung dabei besäßen¹. Vielmehr kam BERBLINGER auf Grund seiner Arbeiten über das Corpus pineale und ROUSSY u. MOSINGER durch ihre Untersuchungen über die Neurocrinie des Zwischenhirns etwa zu den gleichen Vorstellungen, daß nämlich ein funktionelles System besteht zwischen Epiphyse-Diencephalon-Hypophyse, in welchem dem Zwischenhirn die wesentlichste Rolle zufällt.

In seiner Zusammenfassung über Zwischenhirn und Sexualfunktion vertritt SPATZ jetzt die Ansicht, daß es im Diencephalon ein die Geschlechtsentwicklung förderndes und ein hemmendes Zentrum gibt, wodurch bei den räumlich engen Verhältnissen und unserer Unfähigkeit, krankhafte Prozesse mit äußerster Präzision topisch festzulegen, die wechselnden Befunde bei anscheinend gleicher Schädigung gut erklärt sind. Das von SPATZ postulierte hemmende Zentrum könnte man in den Epithalamus (ROUSSY u. MOSINGER) oder in die Corpora mamillaria verlegen.

Wenn wir diese nur sehr kurSORisch hier zusammengefaßten Vorstellungen und Beobachtungen aus Klinik, Anatomie, Pathologie und Pathophysiologie auf unseren Fall anwenden wollen, so läßt sich dabei folgendes sagen: Aus dem Gewebe, welches als zentralwirksam und dominierend für die Geschlechtsentwicklung bezeichnet wird, ist hier eine Wucherung von beträchtlichem Ausmaß entstanden, die zu einer vorzeitigen Geschlechtsreife geführt hat. Weiterhin enthielt diese Wucherung Zellen, die denen glichen, für die im Zwischenhirn eine

¹ Aus dem Blickpunkt rein endokrinologischer Forschung haben schon HOHLWEG und JUNKMANN die Existenz eines Sexualzentrums im Zwischenhirn postuliert, welches nach ihrer Anschauung den Sexualhormonspiegel im Blut reguliert und die Tätigkeit der Hypophyse auf nervösem Wege steuert.

sekretorische Funktion sichergestellt worden ist. Diese Tatsachen lassen der Vermutung Raum, daß eine solche im Übermaß stattfindende Sekretion unmittelbar mit der vorzeitigen geschlechtlichen Reifung zusammenhängt. *Die rein morphologische Betrachtung erlaubt aber natürlich nicht den Schluß, daß das sezernierte Produkt auch wirklich das die Geschlechtsentwicklung stimulierende Hormon ist.*

Zu der in diesem Falle vorliegenden Pubertas praecox kommt als weitere endokrine Störung die Fettsucht hinzu, deren Koppelung mit dem Keimdrüsensystem seit langem bekannt ist, wie z. B. bei der Dystrophia adiposogenitalis. Der zentrale Fettstoffwechsel ist ebenfalls im Zwischenhirn lokalisiert. VEIL und STURM, STIER und FEUCHTINGER erwähnen außer den genitalen Störungen sehr häufig solche des Fettstoffwechsels. Und auch für diese gilt, daß die gleiche Schädigung einmal Adipositas und einmal Kachexie machen kann. SPATZ spricht von einer polaren Anordnung der Zentren im Zwischenhirn. Wie man für die Genitalsphäre die Bedeutung der gonadotropen Hormone von dem diencephalen Sexualzentrum zu trennen gelernt hat, so weiß man schon seit längerer Zeit den hypophysogenen Morbus Cushing und die Dystrophia adiposogenitalis und jene diencephale Fettstoffwechselstörung auseinanderzuhalten, die nach Läsionen, Entzündungsprozessen und Tumoren des Hirnstamms beobachtet werden konnten. Auch der von uns als hyperplastische Mißbildung gedeutete Fall von HORRAX und BAILEY zeichnet sich neben der Pubertas praecox durch Fettsucht aus.

A. JORES gibt in seiner neuen klinischen Endokrinologie eine Einteilung der Pubertas praecox nach klinischen Gesichtspunkten, welche auf unseren Fall angewendet zu werden verdient. Dieser ist dabei in die Gruppe der *zentral-nervösen, durch Tumoren bedingten Pubertas praecox* einzureihen. Dazu gehört eine kindliche Psyche (in unserem Falle Idiotie), keine Hormonausscheidung (über die wir nach den vorliegenden Notizen nichts aussagen können) und eine schlechte Prognose.

Ein ungewöhnlicher Befund muß hier in seiner allgemein-pathologischen Bedeutung noch besprochen werden, das ist die *Arteriosklerose der Hirngefäße*. Was an den Cerebralgefäßen dieser 13-Jährigen vorliegt (Abb. 12), ist keine feintropfige Lipoidose, sondern eine sichere Atheromatose und gleichzeitig eine typische Hyperplasie der Intima mit Elasticadelamination, also ein Zustandsbild, wie es bei arteriosklerotischer Erkrankung nicht vor dem 35. Lebensjahr erwartet werden darf. Es liegt nun sehr nahe, Beziehungen zwischen der vorzeitigen Geschlechtsentwicklung und der Gefäßveränderung anzunehmen, die über die Vorstellung eines vorzeitigen Altersprozesses hinausgehen, seitdem wir einerseits die Cholesterinsklerose aus dem Tierexperiment kennen (WACKER und HUECK) und andererseits wissen, daß die Sterine als biologisches Ausgangsmaterial für die chemisch sehr nahe verwandten

Keimdrüsenhormone anzusehen sind (BUTENANDT). Wenn auch bisher über das Wesen und die Ursache der Arteriosklerose letzte Klarheit nicht gewonnen werden konnte, so hat sich doch die Ansicht von einer Störung des Lipoidstoffwechsels immer wieder behauptet (A. JORES). Dürfen wir nun für unseren Fall annehmen, daß ein erhöhter Keimdrüsenhormonspiegel jahrelang schon in kindlichem Alter bestanden hat und damit nicht nur die Sexualhormone, sondern auch ihr Ausgangsmaterial, die Sterine, in abnorm hoher Konzentration im Organismus zirkulierten, so wäre auf diesem Wege ein Verständnis für die Entstehung der sehr verfrühten Arteriosklerose (jedenfalls gewisser Gefäßabschnitte) in diesem Falle angebahnt.

Literatur.

- ALPERS, BERNARD J. and F. C. GRANT: Arch. Neur. (Am.) **26**, 501 (1931). — BERBLINGER, W.: Dtsch. med. Wschr. **1929**, 1959. — BROCKHAUS, H.: J. Psychol. u. Neur. **51**, 96 (1942). — BUSTAMANTE, M.: Arch. Psychiatr. (D.) **115**, 419 (1942). — BUSTAMANTE, M., H. SPATZ u. E. WEISSCHEDEL: Dtsch. med. Wschr. **1934**, 20. — BUTENANDT, A.: Dtsch. med. Wschr. **1935** I, 781. — CAMUS, J. u. Mitarbeiter: C. r. Soc. Biol. **86**, 1070 (1922). — CERLETTI, U.: NISSL-ALZHEIMER Arb. 4, 1—3. — CUSHING, H.: Nach JORES im Handbuch der Neurologie von BUMKE u. FOERSTER, Bd. IV, S. 261. 1937. — DIVRY, P.: J. belge Neur. **34**, 649 (1934). — DRIGGS, M. u. H. SPATZ: Virchows Arch. **305**, 567 (1939). — FEUCHTINGER, O.: Dtsch. Arch. klin. Med. **189**, 337 (1942). — Wien. Arch. inn. Med. **36**, 345 (1942). — Klin. u. Prax. **1**, 5 (1946). — FOERSTER, O. u. O. GAGEL: Z. Neur. **145**, 29 (1933). — FOERSTER, O., O. GAGEL u. W. MAHONNEY: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1937**. — FOERSTER, O., J. MACLEAN u. O. GAGEL: Z. Neur. **145**, 17 (1933). — GAUPP, R.: Z. Neur. **154**, 314, 673 (1935); **160**, 357 (1937); **165**, 273 (1939). — HEUYER, G., J. L'HERMITTE, DE MARTEL et CL. VOGT: Rev. neur. (Fr.) **2**, 194 (1931). — HOHLWEG, W.: Klin. Wschr. **1936**, 1832. — HOHLWEG, W. u. K. JUNKMANN: Klin. Wschr. **1932**, 321. — HORANYI-HECHST, B.: Fschr. Neur. **16**, H. 6/7 (1944). — HORRAX and BAILEY: Arch. Neur. (Am.) **19**, 394 (1928). — JORES, A.: In BUMKE-FOERSTERS Handbuch der Neurologie, Bd. XV. 1934. — Klinische Endokrinologie. Berlin: Springer 1942. — LE MARQUAND, H. and D. RUSSEL: The Royal Berkshire Hospital Reports, p. 31. 1934/35. — OSTERTAG, B.: Die Pathologie der raumfördernden Prozesse des Schädelbinnenraums. Stuttgart: Ferdinand Enke 1941. — PETERS, G.: Z. Neur. **154**, 332 (1936). — POPPI, U.: Riv. Pat. nerv. **36**, 397 (1930). — ROUSSY, G. et M. MOSINGER: C. r. Soc. d. Biol. **115**, 1143 (1934); **119**, 795 (1935). — Rev. Neur. (Fr.) **63**, 1 (1935); **69**, 459 (1938). — SAAR, H.: Frankf. Z. Path. **50**, 451 (1936). — SCHARRER, E.: Z. vergl. Physiol. **17**, 491 (1932). — Z. Zool. **144**, 1 (1933). — Z. Neur. **145**, 462 (1933); **155**, 743 (1936). — SCHARRER, E. u. R. GAUPP: Z. Neur. **148**, 766 (1933); **153**, 327 (1935). — Klin. Wschr. **1935**, 1651. — SPATZ, GAUPP, WEISSCHEDEL u. VOLDET: Zwischenhirn und Sexualfunktion (Manuskript 1946). — SPATZ, H., R. DIEPEN u. V. GAUPP: Beitrag zur normalen Anatomie des Tuber cinereum und des Infundibulum beim Kaninchen (Manuskript 1946). — STIER, E.: Arch. Psychiatr. (D.) **106**, 351 (1937). — TRENDENELBURG, P.: Klin. Wschr. **1928**, 36. — VEIL, W. u. A. STURM: Die Pathologie des Stammhirns. Jena: Gustav Fischer 1924. — WACKER, L. u. W. HUECK: Münch. med. Wschr. **1913**, 2097. — WEISSCHEDEL, E. u. H. SPATZ: Dtsch. med. Wschr. **1942**, 1221.