

Archiv für Psychiatrie und Zeitschrift Neurologie, Bd. 187, S. 404—423 (1952).

Aus der Universitäts-Nervenklinik Tübingen (Direktor: Professor Dr. Dr. h. c. E. KRETSCHMER) und der Neuropathologischen Abteilung der Universitäts-Nervenklinik Tübingen (Leiter: Professor Dr. B. OSTERTAG).

Klinische Bedeutung der Wachstumsphasen bestimmter basaler Gewächse.

Von

CHRISTEL OSTERTAG und JOHANNES HIRSCHMANN.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. Juli 1951.)

Gewächse im Gebiete des Hypophysen-Zwischenhirngebietes bereiten dann keine besonderen Schwierigkeiten, wenn charakteristische, neuro- oder röntgenologische Veränderungen (z. B. Gesichtsfeldausfall, Erweiterung der Sella usw.) vorliegen. Reine funktionelle Störungen des diencephalen hypophysären Systems, sei es vegetativer, endokriner oder psychischer Art, können zwar auf Neubildungen zurückgehen, sind aber dafür keineswegs beweisend. Wir finden solche Funktionsstörungen auch bei Schädelbasisbrüchen (KRETSCHMER), bei umschriebenen entzündlichen Veränderungen im Bereich der basalen Zisternen (B. OSTERTAG), nach Encephalitis, bei Aneurysmen, bei körperlichen Allgemeinerkrankungen und schließlich auch ohne erkennbare Ursache auf rein degenerativer oder konstitutioneller Basis. Sehen wir bei einzelnen Individuen eine Verzögerung oder Abbiegung der normalen Sexualentwicklung, eine plötzliche Änderung der Triebrichtung, wovon Sexual-, Aggressions-, orale und anale sowie Bewegungstribe in gleicher Weise betroffen sein können, eine Störung des Stoffwechselgleichgewichts, des Schlaf-Wachrhythmus, der zentralen Temperaturregelung, des Antriebes, Erscheinungen, die in ihrer Kombination auf das Hypophysen-Zwischenhirngebiet hinweisen, so ist es unbefriedigend, wenn man eine organische Ursache nicht findet, von konstitutionellen Entwicklungsstörungen oder von einer Labilität aller jener somatischen und psychischen Funktionen zu sprechen, die wir der Tätigkeit des Hypophysen-Zwischenhirnsystems zuordnen. Es kann kein Zweifel darüber bestehen, daß es individuelle Bereitschaften zu solchen Zwischenhirnfunktionsstörungen gibt, deren Zustandekommen in der konstitutionellen Entwicklungskurve des Einzelmenschen selbst zu suchen ist. Die Studien KRETSCHMERS über das Retardierungsproblem haben das zur Genüge bewiesen. Wer sich mit der Somatik der Psychosen und Neurosen befaßt, weiß, welche Fülle von Retardierungsstigmata gefunden werden, deren Entstehung auf eine Dysregulation des Hypophysen-

Zwischenhirnsystems zu beziehen ist. Andererseits besteht die Verpflichtung, wenn in der Entwicklungskurve eines Menschen derartig prägnante diencephale Symptome der genannten Art plötzlich hervorgetreten, unter Ausschöpfung aller diagnostischen Methoden die Entscheidung zu treffen, ob einer beispielsweise in der Pubertät und Nachpubertät erfolgte Störung der körperlichen und psychischen Reifung nicht doch eine faßbare organische Ursache zugrunde liegt. Eine solche verfeinerte differentialdiagnostische Aufgliederung gelang uns bei der Analyse der Lebenskurve von Menschen, bei welchem im Erwachsenenalter ein raumfordernder Prozeß im Hypophysen-Zwischenhirngebiet festgestellt werden konnte. Es zeigte sich, daß in früheren Lebensperioden körperliche und psychische Erscheinungen von diencephalem Charakter aufgetreten waren, deren Ursache nicht aufgedeckt wurde, die deshalb Anlaß zu schwerwiegenden Fehldeutungen gaben, und die nach Erkennung des Tumors sich diesem als zugehörig erwiesen. Da die früheren Störungen teils aus äußeren Gründen, teils weil sie dem Erkrankten oder dessen Umgebung nicht allzu gravierend erschienen, teils weil sich die diagnostischen Erörterungen in falscher Richtung bewegten, sämtlich klinisch nur unzureichend untersucht wurden, muß es offen bleiben, ob bei Anwendung hinreichender diagnostischer Verfahren eine Klärung der eigentlichen Ursache möglich gewesen wäre.

Fall 1. Eine bei der Aufnahme 38jährige Pat., in deren Entwicklungsjahren bereits eine gewisse Nervosität aufgefallen war, hatte mit 17 Jahren einen Zustand durchgemacht, der als „Kopfgrippe“ bezeichnet wurde. Die Menarche war mit 14 Jahren normal aufgetreten, anschließend aber wieder für 1 Jahr verschwunden, um dann wieder regelmäßig einzusetzen. Von jener vorhandene Kopfschmerzen nahmen in den 2 Jahren vor der Aufnahme erheblich an Stärke zu. $\frac{1}{2}$ Jahr vor der Klinikaufnahme wurden Sehstörungen bemerkt und eine deutliche Zunahme der sexuellen Libido bei abgeschwächter Menstruationsblutung.

Die Pat. klagte über vermehrtes Wasserlassen und vermehrten Hunger, gleichzeitig auch über Perioden von Appetitlosigkeit. Auch Störungen des Schlaf-Wachrhythmus in Form von Nichteinschlafenkönnen und Schläfrigkeitsgefühl tagsüber wurden angegeben.

Körperlicher Befund: Im Gesicht fielen plumpe und stark akzentuierte Jochbögen auf sowie große und plumpe Ohrmuscheln. Der ganze Kopf war klopfempfindlich. Der neurologische Befund zeigte keine Abweichungen von der Norm. Bei Prüfung der Gesichtsfelder ergab sich eine ausgesprochene bitemporale Hemianopsie. Links war nur noch ein nasaler Gesichtsfeldrest vorhanden. Der Liquor, gewonnen durch Suboccipitalpunktion, zeichnete sich durch eine geringe Eiweiß erhöhung und eine kleine Linkszacke der Mastixkurve aus. Auf der seitlichen Schädelübersichtsaufnahme erwies sich die Sella als erweitert (Abb. I). Die Luftfüllung der Hirnkammern zeigte eine scharf bogenförmige Begrenzung des III. Ventrikels nach oben. Der Boden des III. Ventrikels war im ganzen nach oben verlagert. — *Psychisch* fand sich eine angedeutete, aber unverkennbare paranoide Verarbeitung der Umwelt. („Was Sie alles von mir wollen.“ „Es sind mir zuviel Leute hier . . . die lachen über mich.“ Dabei kicherte die Pat. verschämt in sich hinein.) Der Affekt war nicht genügend gebremst. Aus geringfügigen Anlässen

heraus trat Reizbarkeit auf. Eine Antriebsstörung in Form von mangelnder Initiative und mangelndem Eigenantrieb wurde ebenfalls zusammen mit einer deutlichen Merkschwäche festgestellt.

Nach diesem Befund war das Vorliegen eines *Hypophysentumors* sehr wahrscheinlich. — Bei der *Operation* (Dr. v. STRENGE, Neurochirurgische Abteilung des Versorgungskrankenhauses Tübingen) fand sich unter dem Chiasma opticum ein zwischen den Sehnerven hervorwachsender bläulichroter Tumorzapfen von etwa Daumenkuppengröße. Bei vorsichtiger Abhebung des solide erscheinenden Tumors zwischen den Sehnerven fiel die Pat. sofort in eine tiefe Bewußtlosigkeit, die von erheblicher Puls- und Atemverlangsamung und einem Blutdrucksturz von 60/40 mm Quecksilber begleitet war. Um die Sehnerven zu entlasten, wurde daher nur das zwischen den Optici hervorragende Tumorstück abgetragen und im übrigen die Operation abgebrochen. Die Pat. erholte sich kaum aus ihrer Bewußtlosigkeit und verstarb nach 2 Tagen in zentral bedingter Hyperthermie.

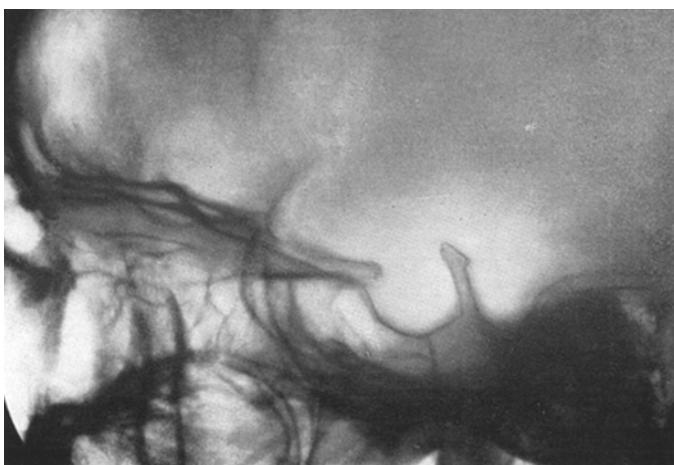


Abb. 1.

Zur *pathologischen Untersuchung* gelangte lediglich das *Gehirn*, an dem folgender Befund erhoben werden konnte: Die Windungen sind kaum verbreitert, der Hirndruck nicht erheblich, Schwellungsvorgänge nicht festzustellen. Der III. Ventrikel ist in seinem dorsalen Teil mäßig erweitert, während die Seitenventrikel eher zusammengedrückt erscheinen. Die Sella turcica ist auf Daumenkuppengröße erweitert. Es ragt ein grauröthliches, etwa walnußgroßes Gewächs in sie hinein. Am Boden der Sella liegt die Hypophyse stark abgeplattet. Das Gewächs erscheint körnig und ziemlich derb, es hebt den Boden des III. Ventrikels in die Höhe und schiebt sich ein wenig unter die re. Hemisphäre. Nach vorn hat es die Nn. optici komprimiert, besonders den re., caudalwärts erreicht es das Ende noch vor den Corpora mamillaria.

Histologisch erweist sich der *Tumor* als typisches Kraniopharyngom. In dem oft verschleimten und hydropisch verquollenen Stroma ist nur noch vereinzelt hohes, sezernierendes Plattenepithel der Hypophysentasche zu erkennen. In den zahlreichen Cysten sind Lipoide und Cholesterintafeln eingelagert, besonders in den Randpartien sind teils dichte amorphe, teils vereinzelt geschichtete *Kalkablagerungen* sichtbar.

Die Basis des Zwischenhirns ist durch das Gewächs halbmondförmig nach oben verdrängt. Abb. 2 zeigt dies im Parasagittalschnitt. Im Chiasma ist ein Ödem zu sehen, die Fasern des *Infundibulum* sind stark auseinandergezogen, vom Ansatz des Infundibulums zu dem eigentlichen Trichter bzw. Hypophysenstiel ist das Ödem am stärksten ausgeprägt. Es findet sich neben einer Verdichtung der Glia um die Ödempartien herum auch reaktive Infiltrate um die Gefäße. Das *Tuber cinereum* ist nach rückwärts gedrängt, auch das Corpus mamillare ist nach hinten verschoben.

Infolge der Druckverlagerung sind die Zellen des *N. tubero-infundibularis* in ihrer Form verändert, längsgestreckt; einzelne scheinen zugrunde zu gehen. Die Zellstruktur des Tumors selbst ist aufgelockert. Am Übergang von Tuber zu In-



Abb. 2. Parasagittalschnitt durch Infundibulum und Corpus mamillare zeigt die Verlagerung des Ventrikeldachs. Das Infundibulum ist gedehnt und nach oben verdrängt, das Tuber cinereum unter das Corpus mamillare geschoben. *Tu.* = Tumor, *C. m.* = Corpus mamillare, *C. a.* = Commissura anterior, *Fo.* = Fornix (im Präparat ausgefallen), *T. c.* = Tuber cinereum, *Inf.* = Infundibulum.

fundibulum ändert sich die Struktur. Der Ependymbelag am Tuber ist typisch, aber aufgelockerter als es der Norm entspricht.

Die *Tuberkerne* sind gegenüber den gewöhnlichen Bildern abgerundeter und plasmareicher, die Granula sind an dem Rand gedrängt. Einzelne Zellen gehen zugrunde. Im medialen Tuberfeld sind die Kerne im Vergleich mit Normalpräparaten sehr dürtig gelagert, auf einigen Schnitten ist vom medialen Tuber kaum etwas zu finden. Das laterale Tuberfeld ist voll vorhanden. Das Tuber ist im ganzen unter das Corpus mamillare geschoben.

Die angrenzenden Teile, insbesondere die basalen Zellen des *N. tubero-mamillaris*, die ohnehin schon durch eine gewisse Multiformität ausgezeichnet sind, wirken noch etwas polymorpher.

Unmittelbar über den caudalen Abschnitten des Chiasma liegen Kerne, die dem zentralen Höhlengrau zuzurechnen sind. Es sind kleine, langgestreckte,

pyknotische Kerne, deren Form offensichtlich auch auf die Druckverhältnisse zurückzuführen sind. Im Gegensatz zu den basalen sind die dorsalen Abschnitte kompakter, lediglich fällt hier eine Vermehrung der Glia auf (alte Druckwirkung).

Der N. supraopticus ist passiv zusammengedrängt. Es ist die kompakte Lagerung der Zellen zu vermerken. Die sonst häufige opake Substanz findet sich nicht im Zelleib. Einige Zellen gehen zugrunde.

Der N. paraventricularis ist zu beiden Seiten des III. Ventrikels gut zu erkennen. Es findet sich, besonders in seinen unteren Teilen, eine der homogenen Zellerkrankung ähnliche Veränderung der Ganglienzelle, gelegentlich mit Zundergehen der Zellen und Verlust der Färbbarkeit.

Am Corpus mamillare sowie am N. intercalatus sind keine pathologische Veränderung zu sehen. Die beiden Kerne des Corpus mamillare sind anatomisch gut voneinander abzugrenzen.

Weiter nach caudal ist der N. reuniens im wesentlichen unverändert, der N. paramedianus aber stärker in Mitleidenschaft gezogen und zwar li. stärker als re. Hier ist die subependymäre Glia wesentlich vermehrt, während an anderen Stellen das Ependym verlorengegangen ist. Gerade in diesen Partien sind die Zellen z.T. nekrotisch und schlecht anfärbbar. Das Pigment ist weitgehend verlorengegangen.

Auf einigen Schnitten ist der Thalamus mit getroffen, dessen Zellen ein unterschiedliches Verhalten zeigen. Verwertbar ist lediglich die Vermehrung der Glia, im besonderen der subependymären Randglia. Allgemein fällt im Hirnstamm eine Verdickung der Gefäße im Sinne einer Hyalinose, wie wir sie sonst bei Hypertonie zu sehen bekommen, auf. Dies mag auf eine lokale Beeinträchtigung der Gefäße an der Basis infolge der veränderten Bedingungen zurückzuführen sein, da die Gefäße der Hirnrinde zart sind und nicht auf eine allgemeine Hypertonie, die längere Zeit bestanden hätte, schließen lassen können. Bemerkenswert ist noch, daß in einigen Partien des Allocortex die Zellarchitektonik gestört ist.

Die Hypophyse ist, wie schon gesagt, im ganzen plattgedrückt und in die Länge gezogen. Es sind Drüsenzellen sogar zwischen die Zellen der bindegeweblichen Kapsel gedrückt. Stellenweise ist es zu einer Druckatrophie des Parenchyms gekommen. Wir finden sehr viele komprimierte Zellstränge. In den Teilen des Vorderlappens, in denen das Parenchym noch mehr alveolar-adenomatöse Strukturen aufweist, sind wenige kolloidgefüllte Cysten auffällig. Es überwiegen im Vorderlappen bei weitem die Hauptzellen, in die gelegentlich Inseln von Eosinophilen, welche an sinusartigen Räumen zusammenliegen, eingestreut sind. Zum Zwischenlappen hin ist das ganze Gefüge etwas aufgelockert. Basophile Zellen sind reichlicher als gewöhnlich vertreten. Es fällt ein besonderer Capillarreichtum auf. Die Venen sind erweitert.

Der Mittellappen selbst besitzt die typischen mit amphoterem Kolloid gefüllten Cysten.

Im Hinterlappen hat die gliöse Struktur infolge des Zuges eine ausgesprochene Längsrichtung erfahren. Sonst finden sich hier keine Besonderheiten.

Zusammenfassung des histologischen Befundes: Aus der Beschreibung und den Abbildungen ergibt sich folgendes:

1. Es besteht kein nennenswerter Hirndruck, insbesondere kein Hydrocephalus internus, der für die Symptomatologie verantwortlich gemacht werden könnte.

2. Das Gewächs ist ein *Kraniopharyngom* von typischem Aufbau mit (nicht seltener) regressiver Umwandlung. Neben verfetteten Zellen und Cholesterintafeln finden sich in den Wänden der Cysten, besonders in den

Randpartien, Verkalkungen, die zusammen mit der Reaktion der Kapselwand auf ein gewisses Alter schließen lassen. Das Gewächs hat sowohl zu einer *Druckatrophie der Hypophyse* geführt, wie auch zu einer Verdrängung des III. Ventrikels nach oben, was zu Überdehnung der präformierten Bezirke des neurohypophysären infundibulären Gebietes, des Tuber cinereum und der benachbarten Abschnitte des basalen Zwischenhirns führte. Infolge der Entlastung (Operation) sind diese durch Kompression geschädigten Teile ödematos durchtränkt, lassen aber in ihrer gliösen Struktur und der Kompression der Ganglienzellen zufolge die überstandene Druckwirkung erkennen. Die gesamte Begrenzung des III. Ventrikels mit Ausnahme des N. reuniens und des Corpus mamillare ist in Mitleidenschaft gezogen, so daß eine spezielle Lokalisation abwegiger Funktionen schon aus diesem Grunde nur mit großer Vorsicht vorgenommen werden kann. Auffällig von vornherein ist die Schädigung der Kerne des mittleren Tuberfeldes, während im Ncl. supraopticus zwar eine Änderung der Zellstruktur infolge der Druckwirkung, aber kein größerer Zellausfall sicher steht. Die Nn. paraventrikulares und tubero-mamillares sind nicht erheblich geschädigt. Größere Defekte sind im Ncl. paramedianus zu erkennen.

3. Die Veränderung an dem Hypophysengangsgewächs selbst sowie an den angrenzenden Partien der Zwischenhirnbasis sind derart, daß sie der Struktur nach als alte angesehen werden müssen.

Was die Beziehungen des pathologisch-anatomischen Befundes zur klinischen Symptomatologie anbelangt, so ist deren Deutung naturgemäß nicht ganz einfach.

Da sich aber für die angenommene frühere Encephalitis weder in den Partien des Hirnstammes noch sonst auch nur das Geringste findet, die Druckanpassung des Zwischenhirns an das Gewächs bei fehlendem Hydrocephalus außerordentlich ist und zu schweren Veränderungen in den Lagebeziehungen dieses Hirnteiles geführt hat, wäre es abwegig, noch nach einem anderen ursächlichen Zusammenhang zu suchen. Dies ergibt allein schon die Überlegung, daß sich eine derartige Anpassung nicht nur über einen langen Zeitraum hin entwickeln kann, während jede schnellere Verdrängung oder Raumforderung zu bedrohlichen Symptomen geführt hätten, genau so, wie es die im Verhältnis zur Verdrängung geringfügige Entlastung durch die Operation getan hat.

So wurde ein ganz akuter Reiz durch den operativen Eingriff gesetzt: Plötzlicher Abfall des Blutdrucks sowie der anhaltenden hohen Temperatursteigerung und schließlich einer nicht zu beeinflussenden Bewußtlosigkeit.

Von den schon länger bestehenden vegetativen Störungen dürfen wir — nach den Untersuchungen von SPATZ und BUSTAMANTE — das Nachlassen der Menstruationsblutung wohl mit Sicherheit durch die deutlich

sichtbaren Defekte im mittleren Tuberkern erklären, während die Zunahme der Libido eher an einen (gleichzeitigen) Reizzustand des Tubers oder Thalamusenthemmung denken läßt. Wie beide Symptome miteinander in Zusammenhang stehen, wissen wir nicht. Nach SPATZ und BUSTAMENTE ergibt die Degeneration des einen Tuberkerns eine genitale Hypoplasie bzw. Herabsetzung des Geschlechtstriebes, während doppelseitige Ausschaltung eine genitale Aplasie mit Erlöschensein jeden Geschlechtstriebes zur Folge hatte. Außerdem klagte die Patientin über Schlafstörungen (früher litt sie auch einmal an Schlafsucht). Es ist die Frage zu erwägen, ob dafür der schwer geschädigte Ncl. paramedianus, den BENEDEK und JUBA direkt als „Schlafkern“ bezeichnen, in der Hauptsache verantwortlich zu machen ist.

Die auffällige Polyphagie, die von Appetitlosigkeit abgelöst wird, deutet auf eine Tonusschwankung i. S. von Reiz und Lähmung des vegetativen Zentrums, welches nach LEWIS und anderen im N. paraventricularis zu suchen ist. Tatsächlich zeigen die Präparate eine ödematose Durchtränkung dieses Kerngebietes, was eine Reizung bedeuten kann. Morphologisch sichtbare Defekte waren nicht festzustellen.

Wieweit und in welcher Weise bei solchen Stoffwechselvorgängen die in unserem Fall mitgeschädigte Hypophyse mit dem Hypothalamus im Zusammenspiel steht, wissen wir nicht. Nur für die leichte Akromegalie der Patientin dürfen wir im Hypophysenvorderlappen, in der Vermehrung der eosinophilen Zellen, die Ursache sehen.

Eine Erklärung der bitemporalen Hemianopsie durch die Kompression der Nervi optici liegt auf der Hand.

Fast alle besprochenen Symptome sind in der Zeitspanne von etwa einem halben Jahr aufgetreten und haben an Stärke zugenommen. Das bedeutet, daß sich in der letzten Zeit der Tumor erheblich vergrößert — meist geschieht dies durch regressive Veränderungen — und damit seinen störenden Einfluß auf die Umgebung geltend gemacht hat.

Es ließ sich histologisch aber noch etwas anderes erkennen, nämlich die *Zellumkehr in der Hirnrinde, eine anlagebedingte Verbildung*. Diesen Befund können wir als eine Bestätigung auffassen, daß es sich bei Tumoren der Mittellinie, und dazu gehören auch die Hypophysengangsgewächse, um eine dysontogenetische Bildung handelt (B. OSTERTAG), die das Schicksal seiner Träger schon von Geburt an bestimmt. Es ist in dem vorliegenden Falle vor allem hervorzuheben, daß der histologische Befund die Annahme eines Tumorwachstums bereits in früheren Lebensabschnitten wahrscheinlich macht. Darauf deuten die alten Verkalkungen im Tumor selbst sowie alte Druckwirkungen auf die Hypothalamuskerne hin, insbesondere Verwachsungen der Tumorkapsel mit der Zwischenhirnbasis. Das Tumorwachstum ist also nicht ausschließlich jüngeren Datums. Es ist vielmehr wahrscheinlicher, daß der Tumor

bereits in früheren Jahren in einem gewissen Umfang zur Entwicklung gekommen war. Dies ist für die Betrachtung des Krankheitsablaufs sehr wichtig.

So lassen die Kopfschmerzen, an die die Patientin sich als „schon immer“ bestehend erinnert, an eine schon frühe Verlegung der basalen Zysternen denken. Analog dem Auftreten der anderen Symptome wurden die Kopfschmerzen in der letzten Zeit als deutlich verstärkt empfunden. In dieselbe Richtung deutet die mit 17 Jahren durchgemachte angebliche „Kopfgrippe“ und die vorher 1 Jahr lang aussetzende Menstruation nach vorher regelrechter Menarche.

Nähere Angaben über die „Kopfgrippe“ waren leider nicht zu erhalten. Diese Krankheitsbezeichnung ist sicher eine Fehldeutung. BAILEY hebt hervor, daß bei Kraniohypopharyngomen Schlafsucht und hohes Fieber als Encephalitis fehlgedeutet werden. B. SCHMIDT konnte bei seinen Untersuchungen über vegetative und innersekretorische Störungen bei nicht erkannten Kraniohypopharyngomen zeigen, daß die erst im späteren Leben sicher festzustellenden Tumoren bereits in der Zeit der Pubertät flüchtige Erscheinungen machen können, wie Verzögerung der Menarche, Ausbleiben der anfangs normal und rechtzeitig in Gang gekommenen Periode, Unregelmäßigkeiten des Körperwachstums. Der vorliegende Fall gewinnt durch den histologischen Befund Bedeutung. Die feingeweblichen Untersuchungen liefern mit hinreichender Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkte, daß das passagere Auftreten von Zwischenhirnsymptomen in früheren Lebensabschnitten, deren Wesen und Ursache nicht erkannt werden konnte, durch eine allmähliche und periodische Entwicklung des Tumors selbst hervorgerufen wurde.

Daß es sich dabei um keine vereinzelte Beobachtung handelt, zeigen die folgenden Fälle:

Fall 2. Ein 45-jähriger Pat. (Fall II d. Diss. B. SCHMIDT) litt bereits seit dem 20. Lebensjahr an Kopfschmerzen und schlief seit diesem Zeitpunkt auffallend viel. Mit 25 Jahren war er wegen „Verfolgungswahn“ und starkem Schlafbedürfnis im Krankenhaus Lankwitz aufgenommen. Im Mai 1943, mit 45 Jahren, erfolgte eine Verschlummerung mit anfallsweise heftigen Kopfschmerzen, starker Schlafsucht und Erbrechen.

Es erfolgte im Juni 1943 Aufnahme in die Charité Berlin.

Befund: Die Encephalographie ergab Erweiterung aller Ventrikel. Nach Druckentlastung machte sich eine Besserung bemerkbar. Der Pat. war euphorisch, aber örtlich nicht ganz orientiert. Auffällig war eine starke Gewichtsabnahme. Unvermittelt kam es zu einem Anfall mit katatoner Haltung und Negativismus. Eine erneute Encephalographie zeigte gute Luftfüllung der Seitenventrikel, während die übrigen Ventrikel nicht zur Darstellung gelangten. Im Liquorsediment fand man zahlreiche aufgelockerte und untergehende Elemente. Der Blutdruck betrug RR 100/65 mm Quecksilber.

Der Pat. wurde Ende Juli 1943 aus der Behandlung entlassen und 14 Tage später unter Tumorverdacht in das Augusta-Hospital Berlin eingewiesen. Es zeigten sich jetzt eine linksseitige Pyramidenbahnläsion, Rigidität im li. Arm,

stärkere Spasmen im li. Bein. Von seiten der Augenmuskeln und der Sehnerven ergaben sich keine Auffälligkeiten. Es wurde ein unklarer rechtsseitiger Prozeß angenommen. — Der Pat. verstarb im zentralen Fieber.

Obduktionsbefund (Prof. B. OSTERETAG): Am Schädelinnenraum Zeichen maximalen Hirndrucks, Abflachung der Sella mit völliger Abschmelzung der hinteren Clinoidfortsätze, Infundibulum und Chiasma sind nach oralwärts verdrängt. Zwischen den Optici ragt ein aprikosengroßes Gewächs gegen die Hypophyse vor. Es dringt zur Hälfte in den III. Ventrikel ein und erreicht den Fornix. Die histologische Untersuchung ergab ein *Kraniopharyngom*.

Auffällig waren außerdem bei der Sektion kleine Hoden, schmale Nebennierenrinden, Atrophie des Pankreaschwanzes.

Auch in diesem Falle ist ein langgestreckter Krankheitsverlauf mit akuten Exacerbationen deutlich. Kopfschmerzen und auffällige Schlafneigung bildeten sich seit Beginn der Erkrankung im 20. Lebensjahr nicht mehr zurück. Nach 5 und 15 Jahren erfuhren diese Symptome eine bedrohliche Verstärkung, in der 2. Krankheitsperiode vorwiegend das Schlafbedürfnis, in der 3. außerdem die Kopfschmerzen, die, wie aus dem hinzugetretenen Erbrechen zu schließen ist, als Hirndrucksymptome infolge Blockierung der Liquorzirkulation durch den wachsenden Tumor anzusehen sind. Hinzu traten außerdem starke Gewichtsabnahme und zentrales Fieber. Die gesamte Symptomatik weist fraglos von Anbeginn auf eine Störung der Zwischenhirnfunktion hin.

Die Ursache dieser Störungen war nach dem Obduktionsergebnis ein *Kraniopharyngom*. Da in dem vorliegenden Falle von Anbeginn der Krankheitsscheinungen Beschwerdefreiheit nicht mehr erreicht wurde, wird man in der Annahme nicht fehlgehen, sämtliche vom 20. Lebensjahr ab in Erscheinung getretenen somatischen und psychischen Krankheitszeichen auf den Tumor zu beziehen, obwohl es erst viel später gelang, die Tumorgenese der Ausfälle zu eruieren. Zwischen den einzelnen Krankheitsschüben blieben jeweils Brückensymptome — Kopfschmerzen, Schlafstörungen — bestehen. Diese machen die Annahme einer anderen Ursache der Krankheitsperioden im 20. und 25. Lebensjahr als die des Kraniopharyngoms höchst unwahrscheinlich. Wie im Fall 1 traten auch hier die ersten klinischen Erscheinungen in jugendlichem Alter auf, einem Lebensabschnitt, der die Reifungsperiode umfaßt. Diese Tatsache bedarf unter Zugrundelegung der folgenden Fälle noch einer besonderen Würdigung. Bemerkenswert sind bei dem Sitz des Tumors die in die vegetative Zwischenhirnsymptomatik eingebetteten Erscheinungen von Verfolgungswahn und katatoner Haltung mit Negativismus.

Bei einem anderen Patienten (Fall 3), bei welchem im 23. Lebensjahr ein suprasellärer Tumor diagnostiziert und der 5 Jahre später, im 28. Lebensjahr, wegen typischer Verkalkung auf der seitlichen Schädelübersichtsaufnahme als Kraniopharyngom erkannt wurde, trat die körperliche Reife erheblich verspätet ein. Bis zum 15. Lebensjahr war er einer der Kleinsten unter seinen Altersgenossen. Dann

erfolgte rasch das Längenwachstum bis zu einer Körpergröße von 162 cm. Die sekundären Geschlechtsmerkmale — Achsel- und Schambehaarung, Umwandlung der Stimme — bildeten sich erst mit 17 Jahren aus. Die weitere Entwicklung war bis zum Manifestwerden sicherer Tumorsymptome (Einengung beider temporaler Gesichtsfeldhälften, Hochdrängung des Bodens des III. Ventrikels) unauffällig.

Die Lebenskurve dieses Patienten lässt zwar keine krisenhaft in Erscheinung tretenden diencephalen Störungen erkennen, aber in Analogie zu Fall 1 Unebenmäßigkeiten in der Pubertätsentwicklung. Diese waren im Fall 1 nur andeutungsweise und würden auch, wenn später nicht massive diencephale Ausfälle infolge des Tumorwachstums in Erscheinung getreten wären, kaum Beachtung gefunden haben. In diesem Falle aber sind die Störungen der Pubertätsentwicklung überzeugend. Das Längenwachstum erfolgte sprunghaft mit 15 Jahren, die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale erheblich verspätet mit 17 Jahren. Diese Tatsache ist auffällig. Es erhebt sich die Frage, ob diese Störungen einem ersten Wachstumsschub des später festgestellten Kraniopharyngoms zugeordnet werden können. Diese Vermutung bleibt zunächst zwar unbewiesen, sie gewinnt aber, wenn man die noch zu besprechenden Fällen zugrunde legt, erheblich an Wahrscheinlichkeit.

Fall 4. 53jährige Pat. Sie habe als Kind Diphtherie und Nierenbeckenentzündung durchgemacht. Die Menstruation habe mit 15 Jahren begonnen, sei regelmäßig, aber immer sehr schwach gewesen. Mit 16 Jahren sei eine Bleichsucht festgestellt worden. Mit 18 Jahren sei die Pat. an einer Grippe mit hohem Fieber und viel Kopfschmerzen erkrankt. Sie habe damals 1 Woche lang nicht schlafen können. Seit dieser Erkrankung sei sie amenorrhöisch und habe stark an Gewicht zugenommen, etwa 50 Pfund in 3 Jahren. Mit 48 Jahren habe sich der Zustand plötzlich wiederholt, sie habe 2 Wochen lang unter sehr starken Kopfschmerzen und Schwindelerscheinungen gelitten, habe ihre Umgebung nicht mehr erkannt und nach Aussage der Angehörigen „dreingeschaut wie ein richtiger Depp“. Nach einigen Wochen habe sich dieser Zustand weitgehend gebessert.

Seit $\frac{1}{2}$ Jahr, 53jährig, beständen wieder anfallsweise auftretende Schmerzen im Hinterkopf, in der Stirn, und vor allem im Bereich der li. Schädelseite.

Es sei, „als ob alles den Kopf durchwühlte“. Gleichzeitig habe sie Schmerzen beim Schlucken auf der li. Halsseite und hinter dem li. Ohr. Nach Angaben der Ärzte und der Angehörigen hätte sie sich zeitweise in einem „Verwirrungszustand“ befunden, habe verkehrte Dinge gesagt und Leute gesehen, die gar nicht dagewesen seien.

Sie selbst könne sich an diesen Zustand nicht erinnern. Ihre Merkfähigkeit habe in der letzten Zeit mehr und mehr nachgelassen. Seit einigen Monaten bemerke sie auch Gehstörungen, die sich in einem Steifigkeitsgefühl beider Beine äußerten. Sie habe die Beine nicht mehr heben können und sei auch des öfteren ausgerutscht und hingefallen.

Die *Untersuchung* zeigt eine dysplastische Pat. mit starker Adipositas. Die inneren Organe bieten keinen krankhaften Befund. Die Extremitäten erwiesen sich als gut und frei beweglich. Die Reflexe sind im allgemeinen etwas zu lebhaft. Es lässt sich zeitweise ein unerschöpflicher Fußklonus auslösen. Pathologische Reflexe sind nicht vorhanden. Beim ROMBERGSchen Versuch zeigt sich eine Fallneigung nach li. hinten. Der Gang ist unsicher. Die Pat. schleift mit beiden Füßen auf dem Boden, die Beine können aber aktiv gehoben werden.

Psychisch ist die Pat. empfindsam, affektiv mangelhaft gebremst und schwerbesinnlich. Das Erinnerungs- und Denkvermögen ist verlangsamt. Die Prüfung der Intelligenz fällt normal aus.

Die *Röntgenaufnahmen* des Schädels und der Hypophyse lassen eine erweiterte Sella turcica erkennen. Das Dorsum sellae ist vollständig geschwunden und der Sellaboden in seinen hinteren Teilen usuriert.

Die Papillen (*Augenhintergrund*) sind etwas abgeblaßt. Re. besteht ein temporaler Ausfall für Farben, li. ein temporal-hemianopisches Zentralscotom für Rot und Grün.

Diagnose: Primärer Hypophysentumor.

Die Pat. erhält Schädel-Röntgenbestrahlungen und wird nach 3 Monaten wenig gebessert in ein Pflegeheim entlassen.

Erst als sich im Alter von 53 Jahren massivere neurologische und psychische Ausfälle einstellten, wird klinische Behandlung eingeleitet, obwohl bereits mit 28 und 48 Jahren Krankheitsperioden von bedrohlichem Charakter erfolgt waren. Wenn auch die etwas späte Menarche und die von Beginn an schwache Periodenblutung nicht als genügender Hinweis auf einen organischen Prozeß im Hypophysen-Zwischenhirngebiet angesehen werden können, so war die mit 28 Jahren erlittene, als Grippe gedeutete Erkrankung, eindeutig. Im Anschluß an Kopfschmerzen mit hohem Fieber und Schlafstörungen setzte die Periode für dauernd aus unter gleichzeitigem erheblichen Anstieg des Körpergewichtes. Der weitere Krankheitsschub mit 48 Jahren, ebenfalls als Kopfgrippe angesehen, deutet mehr auf Liquorzirkulationsstörungen und gesteigerten Hirndruck hin, wofür die Kopfschmerzen und die damals offensichtlichen Bewußtseinsstörungen („habe ihre Umgebung nicht mehr erkannt“) Anhaltspunkte liefern. Nach den im Röntgenbild feststellbaren Veränderungen der Sella und bei dem Vorhandensein der Gesichtsfeldausfälle muß es sich um einen Hypophysentumor gehandelt haben, dessen Entwicklungsbeginn, wie schon aus der erheblichen Größe geschlossen werden kann, weit zurückreicht.

Nachdem die Diagnose Hypophysen-Tumor im 54. Lebensjahr der Patientin schließlich gesichert werden konnte, besteht keine Veranlassung, die früheren Krankheitsschübe, wovon besonders der im 28. Lebensjahr erfolgte in besonders eindrucksvoller Weise auf eine diencephale Störung deutet, als Encephalitis aufzufassen. Auch hier liegt die Annahme sehr nahe, daß es sich bei den einzelnen Krankheitsschüben um den Ausdruck eines periodischen Tumorwachstums handelte mit teils vorübergehender, teils dauernder Beeinträchtigung von Funktionen, die in die den Tumor umgebenden Hirnteile oder in die Hypophyse selbst zu verlagern sind.

Waren in den Fällen 1, 2 und 4 Störungen in der Pubertätsentwicklung nur angedeutet und weniger präsent, so kamen sie bei den im folgenden zu beschreibenden Krankheitsbildern wesentlich klarer zum Ausdruck.

Fall 5. 27jährige Pat.: Sie wird wegen „Encephalitis lethargica“ eingewiesen. Die Familienanamnese zeigt keine Besonderheiten.

Nach unauffälliger Kindheitsentwicklung sei die Menarche erst mit 18 Jahren erfolgt. Die Menses seien immer schwach, aber regelmäßig gewesen. Seit 11 Monaten hätte sich eine Unregelmäßigkeit eingestellt und in der letzten Zeit sei die Periode ganz ausgeblieben unter gleichzeitiger Zunahme des Körpergewichts um 25 bis 30 Pfund. Vor 1 Jahr etwa hätten sich Kopfschmerzen und eine auffällige Müdigkeit eingestellt, Erscheinungen die sich allmählich verstärkt hätten. Die Pat. habe kein Interesse mehr für die Umgebung gezeigt, habe sich gehen lassen und viel geschlafen. Vor 2 Monaten habe sie nach einer größeren Aufregung tagelang erbrechen müssen. Seit 3 Wochen bekomme sie Anfälle von Bewußtlosigkeit. Diese würden mit Kopfschmerzen beginnen, dann verliere sie das Bewußtsein. In diesen Zuständen arbeite sie nach Beschreibung der Eltern „mit Händen und Füßen um sich“. Nach Abklingen der Erregung bestünde Müdigkeit.

Bei der Untersuchung wird eine typische Tumorfacies mit verwaschenen Gesichtszügen festgestellt und psychisch eine sehr verlangsamte Reaktionsweise. Die Pat. erfaßt nur sehr schwer, was von ihr verlangt wird und antwortet mit langsamer Sprechweise. Die Orientierung ist ausreichend. Auffällig ist ein ununterbrochen großes Schlafbedürfnis.

Der Habitus ist dysplastisch. Am Rumpf besteht reichlich Fettansammlung. Die Haut ist feucht und schweißig, das Gesicht rotfleckig. An Herz und Lunge läßt sich kein krankhafter Befund erheben. Der Blutdruck beträgt nach RR 110/80 mm Quecksilber.

Der Schädel ist im ganzen etwas druckempfindlich, besonders im Bereich der Trigeminusaustrittsstellen I und II beiderseits. Die Pupillen reagieren auf Licht und Konvergenz langsam. Die Cornealreflexe sind beiderseits herabgesetzt. Re. besteht eine Abducensparese.

Der Extremitätentonus ist herabgesetzt. Die Bauchdeckenreflexe sind nicht auszulösen. Pathologische Reflexe finden sich nicht. Ataxie, Gang und Rhomberg können wegen der Hinfälligkeit der Pat. nicht geprüft werden. Die Luesreaktionen im Blut fielen negativ aus. Das weiße Blutbild zeigt eine Leukocytose von 12000.

Die Schädelübersichtsaufnahmen lassen ein völlig abgeschliffenes Dorsum sellae sowie eine Destruktion des Sellabodens erkennen.

Diagnose: Tumor im Bereich des Hypophysen-Zwischenhirngebiets.

In den nach der Aufnahme folgenden 14 Tagen wird die Pat. zunehmend stärker benommen und verstirbt infolge Atemlähmung. Die Sektion wurde von Angehörigen abgelehnt.

Einer eindeutigen Spätmenarche und schwachen Periodenblutungen folgt 8 Jahre später unter Hinzutreten weiterer Zwischenhirnsymptome, wie starker Gewichtsabnahme und Antriebsverlust, ein völliges Sistieren der Menstruation. Die Periodenstörungen durchziehen in Gradabstufungen von zunehmender Schwere — verspätetes Einsetzen, geringe Intensität und schließlich Sistieren — als Achsensymptom die gesamte Krankheitsentwicklung. Im Hinblick auf den später eindeutig festgestellten Tumor im Hypophysen-Zwischenhirngebiet, der zu ausgedehnten Nachbarschafts- und Allgemeinsymptomen geführt hat, liegt es nahe, das verspätete Einsetzen der Sexualfunktionen auf eine frühe, zunächst unbemerkte Entwicklung des Tumors zu beziehen. Bemerkenswert ist wiederum die Fehldeutung des Zustandsbildes, diesmal nicht

nur eines passageren Krankheitszustandes, sondern sogar des Endstadiums als „Encephalitis“.

Fall 6. 29-jähriger Pat.: Bis zu seinem 17. Lebensjahr sei er zart und schwächlich gewesen. Mit 18 Jahren sei er ganz plötzlich hochgeschossen und erst mit 20 Jahren hätten sich Bart-, Achsel- und Schambehaarung entwickelt und der Stimmwechsel eingestellt. Mit 18 Jahren habe er beim Militär einen Zustand mit hohem Fieber und Bewußtlosigkeit durchgemacht, der vom Arzt als „Kopfgrippe“ bezeichnet worden sei. Eine ganz ähnliche Störung habe er noch einmal mit 26 Jahren erlitten. Seit dieser Zeit, so berichten die Angehörigen, sei er apathisch, habe keine eigene Initiative mehr, es sei eine Starre in der Körperhaltung aufgefallen. Seit dem 28. Lebensjahr sitze er völlig untätig zu Hause herum, sei müde und erschöpfbar, leide an Schwindelanfällen und Zuständen kurzer Bewußtlosigkeit. Außerdem würden stundenlang andauernde Anfälle von Gliederzittern auftreten verbunden mit heftigen Kopfschmerzen. In seiner Kleidung und seiner körperlichen Sauberkeit sei er stark verwahrlost.

Bei der klinischen *Untersuchung* werden typische eunukoide Körperperformen vermerkt. Die Achselbehaarung ist spärlich, die Schambehaarung dem weiblichen Typ ähnlich. Die inneren Organe zeigen nichts Krankhaftes. Der Blutdruck beträgt nach RR 115/76 mm Quecksilber.

An den Augen konnte kein sicherer pathologischer Befund erhoben werden. Die ohrenärztliche Untersuchung bemerkt lediglich, daß bei der calorischen Prüfung der Labyrinthfunktionen erst nach 250 cm^3 18° C kalten Wassers undeutliche nystagmiforme Zuckungen auftreten. Die übrigen Hirnnerven sind frei. Arme und Beine weisen eine leichte Rigidität auf. Die Reflexe sind durchweg gesteigert. Kloni oder pathologische Reflexe bestanden nicht.

Die *Röntgenaufnahmen* des Schädels zeigen eine erweiterte, stark abgeflachte Sella. Die Processus clinoidae anteriores sind nur sehr unscharf dargestellt. Eine hintere Begrenzung des Türkensattels ist nicht zu sehen.

Psychisch wirkte Pat. völlig orientiert. Die psychischen Funktionsabläufe sind aber im hohen Grade verlangsamt. Es besteht Umständlichkeit und Weitschweifigkeit. Die Stimmung erweist sich als gleichmäßig leicht euphorisch. Es zeigt sich eine deutliche Bewegungsarmut und ein zunehmender Verzicht auf Haltung und Sauberkeit sowie ein völliger Mangel an Initiative.

Diagnose: Primärer Hypophysentumor.

Der Pat. wird nach Begutachtung auf Wunsch der Angehörigen entlassen.

Vor Einsetzen massiverer Tumorsymptome findet sich eine Verspätung der Entwicklung, die auf eine Störung im innersekretorischen System bzw. eine solche der übergeordneten Zentren hinweist. Die beiden encephalitisähnlichen Zustände, die mit 18 und 26 Jahren erfolgten, zeigen wiederum die schubweise verlaufende Krankheitsentwicklung, wie wir sie bei den im Vorstehenden dargelegten Fällen von Tumoren im Hypophysen-Zwischenhirngebiet gesehen haben. An der Diagnose primärer Hypophysentumor besteht kein Zweifel. Die Krankheitssymptomatik und das Röntgenbild sprechen für eine erhebliche Größe des Tumors. Sie lassen den Schluß zu, daß das benachbarte Zwischenhirngebiet in Mitleidenschaft gezogen ist.

Zur besseren Übersicht sind die wesentlichen für die Fragestellung in Betracht kommenden klinischen Daten in einer Tabelle (s. S. 418) zusammengefaßt.

Bei sämtlichen 6 Patienten wurden in den verschiedensten Lebensalter Kraniopharyngome oder primäre Hypophysentumoren festgestellt. Wie aus dem Röntgenbild, klinischem Befund und psychischen Erscheinungen geschlossen werden kann, hatten die letzteren im Laufe ihrer Entwicklung eine beträchtliche Größe erreicht, so daß auch Funktionen des benachbarten Hypothalamus in Mitleidenschaft gezogen wurden. Trotz der Verschiedenheit der zugrunde liegenden anatomischen Prozesse war der Krankheitsverlauf in den dargelegten Fällen ein sehr ähnlicher.

Störungen von seiten der Funktionen des Hypophysen-Zwischenhirnsystems reichen in sämtlichen 6 Fällen bis in die Pubertät bzw. die unmittelbar darauffolgenden Jahre zurück. Sie treten uns entgegen in wechselnder Kombination und unterschiedlicher Ausprägung als Reifungsverzögerung, wie Spätmenarche, verspätetes Einsetzen des Längenwachstums, der Ausbildung der Sekundärbehaarung, des Stimmbruchs oder als ein Sistieren termingerecht in Gang gekommener Sexualfunktionen.

Da die anamnestischen Daten rückschauend aus der Erinnerung der Patienten oder deren Angehörigen zusammengestellt werden mußten, ist ihre Vollständigkeit mangelhaft. Besonders die feineren psychischen Korrelate, die bei derartigen Reifungsstörungen erfahrungsgemäß selten vermißt werden, wie Triebunsicherheit, Verbiegungen der Triebrichtung, psychische Retardierungen, persistierende Infantilismen u. a., mußten der Feststellung entgehen. Hält man sich aber an die mitgeteilten klinischen Daten, so sind sie auch für sich betrachtet eindrucksvoll. Im Hinblick auf die in späteren Lebensabschnitten festgestellten massiven, weit in die Umgebung reichenden Tumoren liegt die Annahme nahe, diese körperlichen Entwicklungsstörungen mit einem frühen Wachstumsschub des Tumors in Zusammenhang zu bringen.

Das Ergebnis der feingeweblichen Untersuchung im Fall 1, der Anlaß der Erörterung war, liefert auch anatomische Anhaltspunkte, daß der Tumor, hier ein Kraniopharyngom, nicht in einem stetigen, kurz-dauernden Prozeß zur Entwicklung gelangte. Alte Veränderungen liegen neben frischen. Beide gehören verschiedenen Entwicklungsstadien an, die nicht in engerem zeitlichen Zusammenhang stehen können.

Die Diagnose wird in diesen frühen Stadien auf Schwierigkeiten stoßen. Sie wird unmöglich sein, wenn der Tumor nicht durch Sella-veränderungen, Verkalkungen und Gesichtsfeldausfälle seine Anwesenheit kundgibt. Störungen der Pubertätsentwicklung, wie sie die aufgeführten Fälle zeigten, sind vieldeutig. Gesellen sich aber zu Reifungsverzögerung oder Reifungsstillstand weitere hypothalamische Ausfälle, wie Schlafsucht, Fieber, Wasserhaushaltsstörungen, Antriebsverlust, Enthemmung der Bewegungstrieben, so liegt zumindest der Verdacht

Tabelle.

Quellenangabe Diagnose	Fruhsymptome	Weitere Krankheitsschübe, deren Ursache nicht erkannt wurde.	Manifestation der Tumorsymptome	Schicksal
<i>Fall 1. J. H.: Eigener Fall Hypoph.- gangs.-Gewächs. (Obduktion). Nervenklinik Tübingen 1947. Nr. 1723</i>	17. J. „Kopfgruppe“ etwa 17. J. Sistieren der Menses. Psychisch: nervös und zappelig	Keine	38. J. Starke Zunahme der Kopf- schmerzen, Sehstörungen, Schwä- cherwerden der Memtes. Libido ver- stärkt, häufiges Wasserlassen, Poly- phagie neben Appetitlosigkeit, Schlafstörungen. Psychisch: Merkschwäche, antriebs- arm, apathisch, daneben reizbar, lippisch, mißtrauisch	38 J. Tod 2 Tage nach der Operation in zen- traler Hyperthermie und Bewußtlosigkeit
<i>Fall 2. W. H.: Fall von SCHWABR., B. Hypoph.gangs- Gewächs. (Obduktion) R.-Virchow-Krankenh. Berlin</i>	20. J. Kopfschmerz, Schlafsucht, Verfolgungswahn, „Schizophrenie“	Brückensymptome Kopfschmerzen Schlafstörungen	40 J. Kopfweh, Erbrechen, Schlaf- sucht. Starke Gew.-Abnahme RR 100/40. Pyramidenbahnläsion li. Psychisch: Freundlich, euphorisch, katatonie Anfälle	40 J. Tod in zentralem Fieber
<i>Fall 3. F. S.: Hypoph.gangs.-Ge- wächs. (Diagnose aus Klinik u. Röntgenbild) Nervenklinik Tübingen, 1946 u. 1951</i>	Als Kind klein, 15 J. rasches Längenwach- stum. 17 J. Entwicklung der sekundären Ge- schlechtsmerkmale	Kopfschmerzen, bitemporale Ge- sichtsfeldausfälle, Hochdrängung des Bodens des III. Ventrikels, supra- selläre Verkalkungen. Geringe An- triebsverarmung	Lebt. Röntgenbestrahlung	

Tabelle. (Fortsetzung.)

Quellenangabe Diagnose	Ferthsymptome	Weitere Krankheitsschübe, deren Ursache nicht erkannt wurde.	Manifestation der Tumorsymptome	Schicksal
<i>Fall 4. M. W.: Prim. Hypoph.-Tumor (Diagnose aus Klinik und Röntgenbild). Nervenklinik Tübingen 1943. Nr. 1880</i>	15 J. Spätménarche Hypomenorrhoe 16 J. „Bleichsucht“ Amennorhoe, Ge- wichtszunahme etwa 50 Pf. in 3 Jahren. Mit 38 J. „Kopfgrippe“	28 J. „Grippe“ mit hohem Fieber, Kopfschmerz, Schlaf- losigkeit, seither wichtszunahme etwa 50 Pf. in 3 Jahren.	53 J. Anfallsweise Kopfschmerz, Ver- wirrungszustände, Merkschwäche, leichte Sehstörungen, Lähmungs- erscheinungen in beiden Beinen	Unbekannt, überwiesen in Privatklinik Christophshbad Göppingen
<i>Fall 5. H. K. Prim. Hypoph.-Tumor. (Diagnose nach Rönt- genbild und klinischem Befund.) Nervenklinik Tübingen 1945. Nr. 567</i>	18 J. Spätménarche Hypomenorrhoe	26 J. Sistieren der Menses, Gewichtszu- nahme, etwa 30 Pf.	27 J. Kopfwach, Schläfrigkeit, Er- brechen, Bettlässen, Anfälle von Be- wußtlosigkeit, „Encephalitis leth.“, uncharakteristische Augenmuskel- störungen. Psychisch: Interesselosigkeit, Merk- schwäche	27 J. Tod in tiefer Be- wußtlosigkeit
<i>Fall 6. P. B.: Prim. Hypoph.-Tumor. (Diagnose aus Klinik und Röntgenbild). Nervenklinik Tübingen 1929. Nr. 96</i>	Bis 17 J. klein, schwach. 18 J. plötzl. hochgeschlossen, 20 J. Pubertätszeichen, etwa 19 J. „Kopf- grippe“, seitdem gei- stig verändert: taten- los, langsam, gewissen- haft, doch ohne Ini- tiative		28 J. Kopfwach, Absenzen, Schwin- delanfälle, keine Sehstörungen. Psychisch: Gutmütig, Geduldig, zu- nehmender Verzicht auf Haltung und Sauberkeit	Unbekannt, überwiesen in Privatklinik Christophshbad Göppingen

sehr nahe, daß es sich bei diesen Reifungsstörungen nicht nur um ein funktionelles Ereignis, eine konstitutionelle Variante der individuellen Entwicklung handelt, sondern um den Ausdruck eines organischen Hirnprozesses.

Die weiteren nach der Pubertät folgenden Krankheitsschübe der Fälle 4 und 5, die sich vor dem Manifestwerden faßbarer Tumorsymptome einfügen, bilden weitere Hinweise für die Annahme eines periodischen Wachstums. Ihre Symptomatik ist nicht wie diejenige in der Pubertät vieldeutig. In ihr zeichnet sich klar Art und Sitz der Störung ab. Es muß offen bleiben, ob in diesen Stadien bei sachgerechter Untersuchung die diagnostische Klärung möglich gewesen wäre. Die Heftigkeit der Störungen ließe dies vermuten. Die weitgehende Ähnlichkeit der Symptomatik während der einzelnen Schübe im Einzelfall läßt die Annahme so gut wie sicher erscheinen, daß es sich dabei um den Ausdruck des gleichen Krankheitsgeschehens gehandelt haben muß. Das diencephale Grundschema der Störungen blieb dasselbe. Hinzutreten im weiteren Verlauf nur ausgedehntere Nachbarschafts- und cerebrale Allgemeinsymptome. Dies würde einer allmählichen Größenzunahme der Neubildung entsprechen. Teilweise sind die Symptome, obgleich sie an Umfang und Stärke zugenommen haben, von flüchtiger Dauer. Sie glichen sich, ohne beachtet zu werden aus, wie es bereits GAGEL als gelegentlich zu beobachtende Eigentümlichkeiten bei langsam wachsenden Tumoren anderer Lokalisation und histologischer Struktur beschrieben hat.

Nach den Erfahrungen von B. ÖSTERTAG¹ dürfte diese Eigentümlichkeit des schubweisen Wachstums für die sicher dysontogenetisch angelegten Gewächse des Zentralnervensystems (Kraniopharyngome, Kleinhirntumore, Spongioblastome, Opticustumore) zutreffen. Eine besondere Disposition hierfür scheint durch innere Gesetzmäßigkeiten der Wachstums- und Reifungsperioden und individuellen Besonderheiten des Entwicklungsganges gegeben zu sein.

Die als Ausdruck eines ersten Tumorwachstums interpretierte Symptomatik in der Pubertät weicht erscheinungsbildlich von der späteren, die sich als wesentlich beweiskräftiger einem Wachstumsschub der Neubildung zuordnen läßt, ab. Es ist unmöglich, aus dem histologischen Befund des Falles 1 auf eine erste Tumorentwicklung in der Pubertät zu schließen. Obwohl wir wegen der in unseren Fällen hervortretenden Konstanz des Vorhandenseins von Unebenmäßigkeiten in der Pubertätsentwicklung dazu neigen, diese Störungen mit dem Beginn der Tumorbildung zu identifizieren, muß die Frage offen bleiben, ob nicht die Träger solcher Tumoren mit einer Minderwertigkeit gewisser biologischer Funktionen, wie diejenigen, die in der Reifezeit wirksam

¹ Mündliche Mitteilung.

werden, behaftet sind. Es wäre denkbar, daß die Ursache eines nicht unerheblichen Anteils körperlicher Retardierungen im Sinne KRETSCHMERS in dysontogenetischen Varianten zu suchen ist, bei denen es im weiteren Verlauf der Entwicklung nicht zur Entgleisung in Tumorentwicklung kommt. Dysontogenetische Störungen pflegen sich häufig nicht nur in der Tätigkeit eines einzelnen Organes auszuwirken. Sie betreffen vielfach mehrere körperliche Funktionen. Die sichere Klärung dieser Frage ist von pathologisch-anatomischen Untersuchungen zu erwarten, durchgeführt bei Jugendlichen mit Reifungsstörungen, deren klinische Symptomatik einen organischen Prozeß im Hypophysen-Zwischenhirngebiet nicht unmöglich erscheinen läßt.

Die von BAILEY mitgeteilte Beobachtung, daß durch Kraniopharyngome ausgelöste Schlafsucht und hohes Fieber häufig als Encephalitis fehlgedeutet wird, konnte in fast allen unseren Fällen bestätigt werden. Läßt sich der Tumor nicht verifizieren, so wird diese Fehldiagnose schwer zu verhindern sein. Ob sie in unseren Fällen vermeidbar gewesen wäre, muß offen bleiben, da die Erkrankten in den früheren Stadien ihrer Störungen nervenfachärztlicher Beurteilung nicht zugeführt wurden. Wahrscheinlich ist es aber, daß bei sachgerechter Untersuchung im Hinblick auf die Schwere der Ausfälle die Tumordiagnose hätte möglich sein können. In neuerer Zeit, in der das Auftreten einer echten Encephalitis lethargica zu den Seltenheiten gehört, mahnen Symptome, wie Fieber und Unregelmäßigkeiten des Schlaf-Wachrhythmus bei Fehlen sonstiger Veränderungen zu äußerster Zurückhaltung in der Annahme eines entzündlichen cerebralen Geschehens.

Mitbestimmend für die Annahme der Diagnose „Encephalitis“ mag auch der passagere Charakter der Krankheitsschübe gewesen sein. Soll sich der Verdacht in Richtung eines Tumors bewegen, so wird nach dem üblichen Denkschema die Annahme unterstellt, daß diejenigen Funktionsausfälle, die der Tumor bewirkt, etwas Unabänderliches und Bleibendes darstellen. Dies muß aber nach den oben zitierten Erfahrungen von GAGEL keineswegs der Fall sein, namentlich nicht, wie unsere Fälle zeigen, bei Neubildungen im Hypophysen-Zwischenhirngebiet, deren Größe ein bestimmtes Ausmaß nicht überschreitet. Das Hypophysen-Zwischenhirngebiet stellt einen fein abgestimmten und anpassungsfähigen Funktionsapparat dar, der mit vielen Sicherungen ausgestattet ist. Vielfältige Erfahrungen haben gelehrt, daß auch gröbere Zerstörungen des Hypothalamus nennenswerte Ausfälle nicht hervorzurufen brauchen. Wie ein Fall BODECHTELS zeigt, führte nicht einmal ein Projektil in der Hypophyse zu ernsthaften Störungen. Die jahrelang andauernden Wachstumsstillstände der basalen Gewächse schaffen mit die Voraussetzungen zur Anpassung des Gehirns an die durch die Vergrößerung des Tumors jeweils geschaffenen neuen Bedingungen.

Auf die Besonderheiten der psychischen und psychomotorischen Erscheinungen soll nicht eingegangen werden, da diese Dinge bekannt, andererorts beschrieben und für die hier erörterten Fragen von untergeordnetem Interesse sind. Auch wenn die Erkennung des Tumors noch nicht möglich sein sollte, dürfte Anlaß zu Verwechslungen mit endogen-psychotischen Bildern nicht gegeben sein. Die paranoide Reaktion und das *katatoniforme* Bild des Falles 2 waren in eindeutig diencephale Symptome eingebettet, deren Ausmaß diejenigen, die gelegentlich bei Schizophrenien beobachtet werden, weit übertraf. An dem organischen Charakter des klinischen Bildes konnte kein Zweifel sein.

Zusammenfassung.

An Hand von einschlägigen Fällen wird über das periodische Wachstum von Kraniopharyngomen und Hypophysentumoren und dessen klinische Bedeutung berichtet. Die histologische Untersuchung eines Kraniopharyngoms zeigte Veränderungen jüngeren und älteren Datums, die verschiedenen zeitlich auseinanderliegenden Entwicklungsstadien zugeordnet werden konnten. Das klinische Bild der einzelnen Wachstumsperioden kann zu mannigfachen Fehldeutungen Anlaß geben. Am häufigsten wurde irrtümlicherweise eine Encephalitis lethargica angenommen, da passagere Fieberattacken und Störungen des Schlaf-Wachrhythmus beobachtet wurden und diese Störungen sich im Laufe von Wochen und Monaten wieder zurückbildeten. Noch bevor sich der Tumor mit Hilfe von Röntgenbild und Prüfung der Gesichtsfelder verifizieren läßt, können klinische Bilder in Erscheinung treten, die in wechselnder Kombination die gesamte Skala der endokrinen, vegetativen und psychischen Zwischenhirnsymptome umschließen. Die einzelnen Wachstumsphasen liegen nicht selten Jahrzehnte auseinander.

Sämtliche beschriebenen Fälle wiesen Störungen der Pubertätsentwicklung auf im Sinne von Reifungsverzögerungen, Reifungsstillständen und partiellen Reifungshemmungen. Im Hinblick auf die später sichergestellte Tumorentwicklung und deren Lokalisation im Hypophysen-Zwischenhirngebiet wird es für wahrscheinlich erachtet, daß die Störungen der Pubertätsentwicklung einem ersten Wachstumsschub der Neubildung entsprechen. Diese Feststellung ist für die Konstitutionspathologie nicht ohne Bedeutung. Die Untersuchungen haben gezeigt, daß die Ursache einer bestimmten Gruppe von körperlichen Retardierungen (KRETSCHMER), die in der Reifungsperiode in Erscheinung treten, in der Entwicklung dysontogenetisch angelegter basaler Gewächse oder viel häufiger wohl in entsprechenden dysontogenetischen Varianten ohne Tumorbildung zu suchen ist.

Literatur.

BAILEY, P.: Hirngeschwülste, Stuttgart, 136. — BENEDEK u. JUBA: Z. Neur. 1943, 175. — v. BERGMANN: Hb. Physiol. 16 (1930). — BUSTAMANTE: Arch. f. Psychiatr. 115, (1943). — DRIGGS u. SPATZ: Virchows Arch. 305. — FOERSTER u. GAGEL: Z. Neur. 149 (1933). — GAGEL, O.: Z. Anat. 1928. — GAGEL, O.: Hb. Neur. Bd. V. — GREVING: Hb. Mikrosk. Anat. Bd. 4. — KROETZ: Hb. Physiol. Bd. 16. — LAUBENTHAL: Zwischenhirnsyndrome, Stuttgart: Thieme 1949. — MEYER, I. E.: Arch. f. Psychiatr. 179 (1948). — OSTEERTAG, B.: Die Pathologie der raumfordernden Prozesse des Schädelbinnenraumes, Enke 1941. — OSTERTAG, B.: Dtsch. Z. Nervenheilk. 164 (1950). — MÜLLER-GREVING: Med. Klin. 17 (1925). — REICHARDT: Fortschr. Neur. 1944, Heft 2/3, 4/5. — SCHMIDT u. BURKHARDT: Diss. Innsbruck 1945. — SPATZ, DIEPEN u. V. GAUPP: Z. f. Nervenheilk. 159, (1948). — STEERTZ: Z. f. Nervenheilk. 117/119 (1931). — STUTTE: Dtsch. Z. Nervenheilk. 164 (1950). — WAGNER, W.: Z. f. Nervenheilk. 154 (1942/43). — WEISS, ST.: Z. Neur. 144, Heft 1/2.

Dr. CHRISTEL OSTERTAG, (14b) Tübingen-Lustnau, Hornschuchstr. 4
z. Zt. Kirchheim/Teck, Liststr. 1.