

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin.
[Direktor: Professor Dr. Rössle].)

Über die Entstehung von Konkrementen im Adenocarcinom der Hypophyse.

Von
Hermann Lisco.

Mit 3 Abbildungen (= 5 Einzelbilder) im Text.

(Eingegangen am 9. September 1936.)

Wir hatten Gelegenheit, einen Tumor der Hypophyse als Nebenbefund bei einer Frau zu finden, die unter den Zeichen einer Embolie bei einem inoperablen Magencarcinom gestorben war. Die histologische Untersuchung ergab Besonderheiten, die Herrn Prof. Hamperl veranlaßten, mich zu seiner Beschreibung aufzufordern.

Kurzer Auszug aus der Krankengeschichte¹:

58 Jahre alte Frau. Menopause mit 28 Jahren eingetreten. Sonst stets gesund gewesen. Seit Januar 1935 wegen Magenbeschwerden in poliklinischer Behandlung; wegen Verdachts eines Magencarcinoms in die Klinik überwiesen, wo die Diagnose klinisch und röntgenologisch gesichert wurde. Der Tumor war wegen seines Umfangs inoperabel. 14 Tage vor dem Tode traten starke Schmerzen in der Stirnregion auf, welche auf eine Hirnmetastase des Tumors bezogen wurden. Ein gehendere Untersuchungen waren wegen der Benommenheit der Kranken nicht mehr möglich. Tod nach 8 Tagen unter den Zeichen akuten Kreislaufversagens.

Auszug aus dem Sektionsprotokoll S. N. 36/1936: Keine äußerlichen Besonderheiten... An der Kardia des Magens in einem handtellergroßen Bezirk, der fast ganz im Bereich des Magens gelegen ist und nur mit einem kleinen Zipfel in den Oesophagus hineinragt, findet sich ein geschwürig zerfallenes weißliches Aftergewebe. Die Geschwulst durchsetzt die ganze Magenwand bis in das ziemlich fettreiche kleine Netz hinein.

Auszug aus der Sektionsdiagnose: Medullärer, handtellergroßer, geschwürig zerfallener Krebs der Kardia, auf den Oesophagus und das kleine Netz und seine Lymphknoten übergreifend; kindsaustgroße cystische Metastase in der Leber. Histologisch: Typisches Adenocarcinom.

Ein eigenartiger Befund war bei der Schädelsektion zu erheben: Dura ziemlich gut gespannt. Im Sinus sagittalis superior Blutgerinnsel, desgleichen in den Sinus transversi. Hirnwunden nicht abgeplattet, die Leptomeninx vollkommen zart. Bei der Herausnahme des Gehirns zeigt sich, daß in der Gegend der Sella turcica gegen die Hirnbasis zu ein doppelpfählmengroßer, knollig-weicher Knoten vorspringt, über den beide Nn. optici bandförmig ausgezogen verlaufen, wobei die beiden Carotiden nach lateral abgedreht sind. Nachdem diese Gefäße und Nerven durchtrennt sind, läßt sich aber das Gehirn bzw. die Hirnbasis, die über dem Knoten wie aufgestülpt sitzt, leicht abheben und das Gehirn herausnehmen. Der Knoten hängt fest mit der Hypophysengegend zusammen, quillt gewissermaßen aus der Sella turcica heraus, dabei läßt sich auch nachweisen, daß die Knochen-

¹ Für freundliche Überlassung der Krankengeschichte bin ich Herrn Prof. v. Bergmann zu Dank verpflichtet.

substanz im Clivus zerstört ist. Die Farbe des Knotens äußerlich weißlich, stellenweise rötlich, stellenweise ist deutliche Fluktuation vorhanden. In der entsprechenden Eindellung an der Hirnbasis Zeichen von oberflächlichem Gewebszerfall, der aber nicht weiter in die Tiefe reicht und immer von Leptomeninx überzogen ist. Auf den Querschnitten durch die Stammganglien über dieser Stelle sieht man deutliche, dicht und eng stehende blutgefüllte Gefäße, zwischen denen die Gehirnsubstanz gewissermaßen geschwunden ist. Die Schädelbasis wird auf Grund dieses Befundes median-sagittal durchgeschnitten. Man sieht nun in der Gegend der Sella turcica ein unter der Dura mater wucherndes Gewebe, das den Knochen teilweise zerstört hat. Dabei bricht das Gewächs auch in die Sinus sphenoidales ein, zerstört aber vorwiegender das Os sphenoidale. Zentral ist der mehrfach gehöckerte, knollige Tumor, der in das Schädelinnere hineinragt, zerfallen. Die Schnittfläche des Tumors ist unterschiedlich gefärbt: markig-gelb aussehende Partien wechseln ab mit mehr grauen, lockeren Teilen, die stark durchblutet sind. Die gelblich-markigen Teile sind von fester Konsistenz und haben eine glatte Schnittfläche. Dagegen ist die Schnittfläche der grauen Tumorteile unregelmäßig beschaffen, ihre Konsistenz weich. *Man sieht aus dem gelockerten Tumorphärenchym kleine, runde, gelblich-bräunliche Kugeln hervorragen, die am ehesten gequollenen Sagokörnern vergleichbar sind.* Sie schwanken stark in ihrer Größe, sind in das lockere Tumorgewebe eingebettet und liegen teils einzeln, teils zu mehreren nebeneinander. Die grauen Teile zeigen eine sehr viel stärkere Durchblutung. An einer Stelle sieht man auf der Schnittfläche die Bildung eines angeschnittenen cystischen kleinen Hohlraumes.

Stücke aus verschiedenen Stellen des Tumors wurden nach Fixierung in 10%igem Formalin an Gefrier- und Paraffinschnitten histologisch untersucht:

Übereinstimmend mit dem makroskopischen Bild sehen wir mikroskopisch eine verschiedene histologische Beschaffenheit der einzelnen Tumorabschnitte: Den markigen, gelblich gefärbten Teilen entsprechen ungemein zellreiche kompakte Partien, während zusammenhangslos liegende, in Blutextravasate förmlich eingebettete Zellanhäufungen das histologische Abbild der makroskopisch als grau, locker und stark durchblutet gekennzeichneten Tumorteile sind. Den, den Sagokörnern vergleichbaren Kugeln entsprechen eigentümliche, im H.E.-Präparat blaß-rosa gefärbte homogene konzentrisch geschichtete *konkrementartige Körper* verschiedenster Größe.

An der Randzone des Tumors liegen entlang und unter einer von der Dura mater gebildeten zarten Kapsel normale, teilweise atrophische Hypophysenzellen. Diese Zellen sind in mehreren langen Reihen bandartig angeordnet. Es ist deutlich erkennbar, wie diese Reste von Hypophysensubstanz vom Zentrum her an die Kapsel gedrängt und abgeplattet werden. Ohne scharfe Begrenzung folgt dann auf diesen noch schmalen normalen Teil das Geschwulstgewebe, so daß man an der Übergangsstelle noch einzelne, besonders eosinophile Hypophysenzellen zerstreut im Tumorphäenchym liegen sieht (Abb. 1).

Die Tumorzellen sind von teils spindeliger schmaler, teils auch zylindrischer, oft mehr längsovaler, bipolarer Form, doch kommen auch rundliche Zellen vor. Sie sind von wechselnder Größe. Man kann reife und unreife Zellen erkennen. Die unreifen sind klein, gedrungen, sie liegen meist in kleinen Nestern aneinander gedrängt, ohne eine bestimmte Anordnung zu zeigen und heben sich durch intensive Färbbarkeit ihres dichten Chromatingerüstes hervor, entsprechen aber in ihrer Form ganz den größeren reifen Tumorzellen. Das Protoplasma der größeren, reiferen Zellen ist nur an wenigen Stellen gut zu sehen. Ist es erkennbar, so färbt es sich im H.E.-Präparat ganz schwach mit Eosin und zeigt keine Struktur. An den Polen der Zellen sieht man öfters ganz feine Ausläufer des Protoplasmas. Nirgends jedoch verlieren die Zellen ihren epithelialen Charakter. Die Kerne

sind durchgehend sehr groß, vielgestaltig. Die Kernkörperchen sind meist recht deutlich, der Chromatingehalt ist wechselnd, doch nie übermäßig stark. An manchen

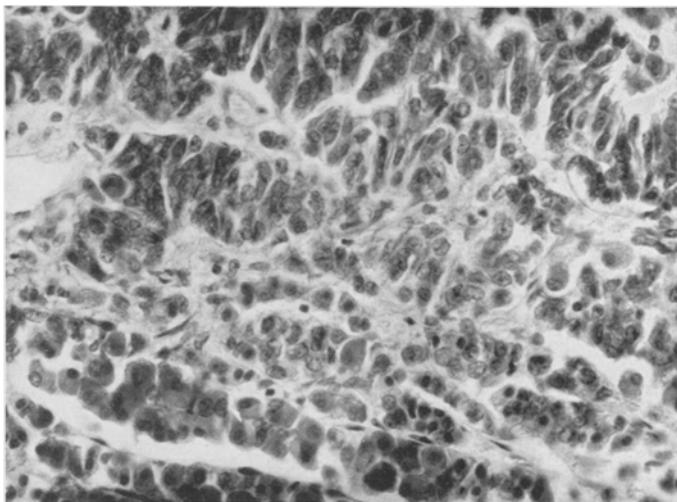


Abb. 1. Übergangsstelle von normaler Hypophyse (unten) in den Tumor.
Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Vergrößerung 350fach.

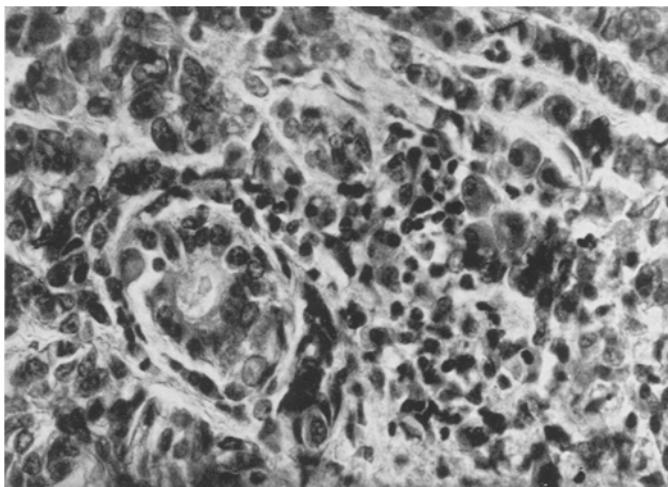


Abb. 2. Alveolenbildung im Tumor und Reste von Hypophysenzellen rechts oben.
Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Vergrößerung 350fach.

Zellkernen sind die Zeichen der Pyknose zu erkennen. Der Charakter aller Zellen ist im allgemeinen der gleiche. Weitere feine Formbesonderheiten der Zellen lassen sich weder bei Mallory-Glia-Färbung noch bei Silberimprägnation nach *Cajal* oder *Horlega-Penfield* oder *Tibor Pap* feststellen. Diese eben beschriebenen Tumorzellen

zeigen eine sehr wechselnde und verschiedenartige Anordnung: Sie zeigen eine Vorliebe, sich auf schmalen, den Tumor durchziehenden Bindegewebssepten oder

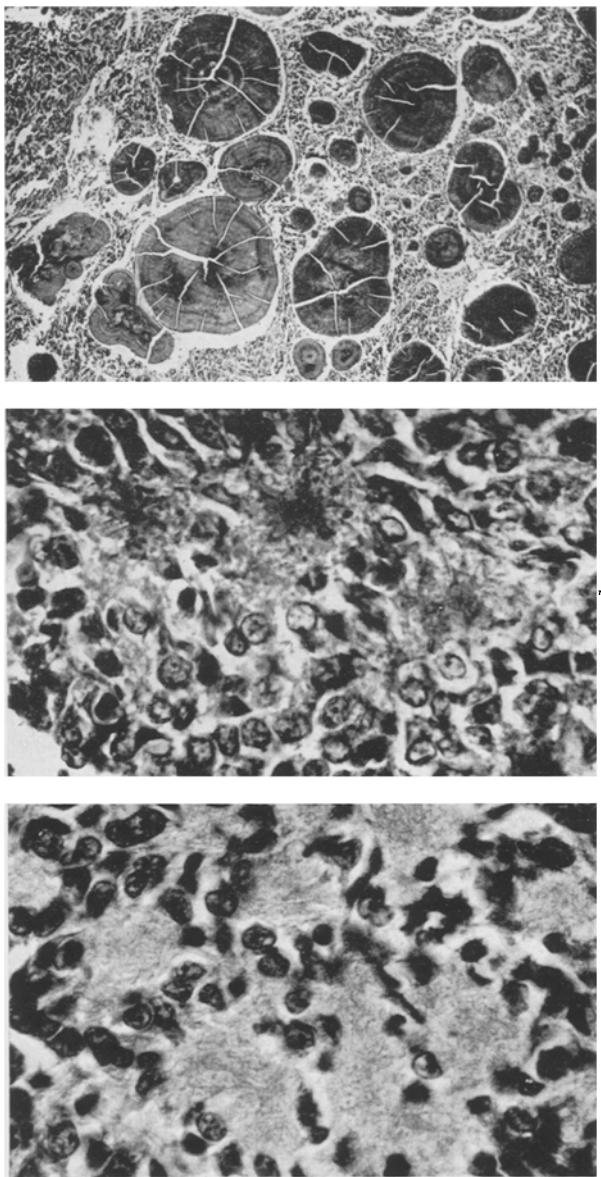


Abb. 3. Entwicklung der Konkremeante. a Rosetten mit fibrillärer Substanz. b Beginnender körniger Zerfall und Homogenisierung. c Voll ausgebildete konzentrisch geschichtete Konkremente (radiale Spalten-Kunstprothkt). *Masson-Trichrom*-färbung. Vergrößerung a und b 450fach, c 44fach.

auf Gefäßscheiden der zahlreichen Gefäße nebeneinander palladenartig aufzurichten; dann wieder liegen sie in größeren Verbänden in fischzugartiger Anordnung.

Oft auch sind die Zellen wirbelartig um einen Punkt gelagert. An anderen Stellen ist ein geradezu organoider Aufbau wahrzunehmen: Der Tumor bildet deutlich Schläuche, in deren Lumina öfters körnige Substanzen liegen (Abb. 2). Ferner kommt es zur Bildung von Pseudorosetten: Die Zellen sind radiär angeordnet und im Zentrum dieser Bildung befindet sich ein kleines Gefäß. Von diesen Pseudorosetten ist die Bildung von echten Rosetten im Sinne von *Roussy* und *Oberling* streng zu unterscheiden: Auch hier sind die Zellen radiär angeordnet, mit einem Pol ihres Zelleibes auf das Zentrum ausgerichtet. Im Zentrum dieser echten Rosetten liegt aber eine feinfädige, fibrilläre Substanz (Abb. 3a). In manchen solcher Rosetten sieht man gerade den Anfang der Bildung dieser fibrillären Substanz, die sich bei *Massons* Trichromfärbung intensiv blau färbt. Oft scheinen diese feinsten Fibrillen mit den zum Zentrum gerichteten Polen der Zellen in Verbindung zu stehen, doch läßt sich ein fester Zusammenhang beider Teile färberisch nicht nachweisen.

In seiner zelligen Struktur ähnelt der Tumor also am ehesten den von *Kraus* beschriebenen sog. fetalen Adenomen der Hypophyse, doch wollen wir uns dieser Nomenklatur nicht ohne weiteres anschließen.

Aus der feinfädigen, fibrillären Substanz entstehen die obenerwähnten, konzentrisch geschichteten Konkremente. Ihre Entwicklung kann man deutlich verfolgen und nachweisen: Die Muttersubstanz geht von dem fibrillären in einen mehr körnigen Zustand über. Dieser Übergang findet zuerst im Zentrum statt. Die Fibrillen verdichten sich, zerfallen und werden körnig. An der Peripherie dagegen bleibt die fibrilläre Struktur weiter erhalten. Die Körnchen verschmelzen langsam zu einer kompakten homogenen Masse, die sich jetzt ganz intensiv blau färbt (Abb. 3 b). Der Vorgang dieser Homogenisierung schreitet schubweise weiter fort. Im Zentrum liegt der zuerst gebildete Kern und appositionell erfolgt in Ringen das Wachstum der Kugeln. So kommt es schließlich bis zur vollen Ausbildung der konzentrisch geschichteten Konkremente, die eine erhebliche Größe erlangen können (Abb. 3 c). Diese Konkremente färben sich mit Kongo hellrot und bei Methylviolettfärbung metachromatisch hellrötlich. Auffallend ist ferner die gefäßnahe Lage vieler Konkremente. Die Gefäßwände sind an vielen Stellen aufgelockert, sehr breit. Besonders in diesen an und in Gefäßwänden liegenden Konkrementen sind häufig Fremdkörperriesenzellen zu finden, die offenbar aus dem Gefäßbindegewebe stammen.

Wir sehen es als erwiesen an, daß es sich bei der Bildung dieser Kugeln um eine Art Eiweißfällung handelt und nicht um eine kolloide Entartung oder Homogenisierung untergehender Tumorzellen.

Ähnliche Tumoren sind bereits von verschiedenen Verfassern beschrieben worden. So beschreibt *Kraus* einmal einen Tumor der Hypophyse, in dem „ungeheure Mengen verschieden großer, konzentrisch geschichteter hyaliner, nur selten verkalkter, kugeliger Bildungen das aus kleinen, runden protoplasmaarmen Zellen zusammengesetzte Tumorphänotyp dicht durchsetzen“. Auch bei diesem Tumor, dessen nähere histologische Beschreibung uns nicht zugänglich war, wurden am Rand

Reste atrophischer Vorderlappensubstanz gefunden. Auch *Ströbe* berichtet über einen Tumor der Hypophyse, bei dem es zur Bildung von ungeformten Kolloid und vieler homogener hyaliner Körperchen kam. Die Bildung solcher Kugeln beschreibt auch *Ribbert*, der auch eine deutliche konzentrische Schichtung der Kugeln gesehen hat. *Ribbert* sah ferner in dem Tumor die Bildung von Alveolen und meint, daß die Kugeln aus den zerfallenden Zellen entstehen. Er beobachtete ferner, daß die Kalkbildung im Zentrum begann. *Erdheim* sah das Vorkommen von Kalkkonkrementen in zwei Fällen. In einem Fall handelte es sich ebenfalls um konzentrisch geschichtete Konkremente. *Pick* untersuchte einen Tumor der Hypophyse und fand ebenfalls konzentrisch geschichtete runde Körperchen, die innerhalb von kleinen Gruppen der Geschwulstzellen entstanden und nicht selten von einem Kranz kleiner Tumorzellen umsäumt waren. *Pick* meint, daß der Kalkniederschlag in absterbende Elemente der Tumorzellhäufchen stattfindet. Wir glauben jedenfalls, die Entstehung der in Rede stehenden Gebilde aus faserigen Rosetten durch Beschreibung und Abbildung dargetan zu haben. Obwohl es in der vorliegenden Geschwulst zu keiner Verkalkung gekommen ist, glauben wir doch, daß es sich um die gleichen Bildungen handelt, wie sie die eben angeführten Verfasser beschrieben haben. Infolge glücklicher Umstände war es uns möglich, die Entstehung dieser Kugeln als Eiweißfällungsprodukte in fibrillären Rosetten zu verfolgen.

Zusammenfassung.

Es wird eine den „fetalen“ Adenome von *E. J. Kraus* am ehesten vergleichbare Geschwulst der Hypophyse beschrieben, in der fibrilläre Rosetten und konzentrisch geschichtete Körper sich gebildet hatten. Zwischen beiden besteht nach der Meinung des Verfassers ein Zusammenhang insoferne, als die konzentrisch geschichteten Körper aus einer Eiweißfällung in der Mitte der fibrillären Rosetten hervorgehen.

Schrifttum.

Erdheim: Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. **1904**. — *Kraus*: *Henke-Lubarsch*, Handbuch der speziellen Pathologie, Bd. 8. — Beitr. path. Anat. **58**, 159 (1914). — Med. Klin. **1924**, 1291 u. 1328. — *Kraus* u. *Reisinger*: Frankf. Z. Path. **30** (1924). — *Pick*: Dtsch. med. Wschr. **1911** II. — *Ribbert*: Virchows Arch. **90** (1882). — *Roussy* u. *Oberling*: Atlas du cancer **9/10** (1931). — *Ströbe*: Verh. Ges. dtsch. Naturforsch. 67. Vers. Lübeck 1895.
