Beiträge zur Physiologie der Zirbeldrüse.

Von

W. Kolmer und R. Löwy¹⁾.

(Aus dem physiologischen Institut der Wiener Universität, Abteil. Prof. Kolmer.)

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. April 1922.)

Das Zusammentreffen bestimmter klinischer Erscheinungen mit pathologisch-anatomisch und histologischen Veränderungen an der Zirbeldrüse war Veranlassung gewesen, diesem Organ eine innersekretorische Tätigkeit zuzuschreiben. Besonders *Frankl-Hochwart* und *Marburg* wiesen auf Grund eigener und in der Literatur niedergelegter Fälle auf Beziehungen zwischen der genitalen Frühreife und Zirbeldrüsentumoren bei jugendlichen Individuen hin. In Verfolg dieser Studien stellte dann *Marburg* den Satz auf, daß neben dem Hypergenitalismus allgemeine Verfettung ein charakteristisches Symptom der Zirbeldrüseneschwulst darstellt. Die Annahme *Marburgs*, daß diese Erscheinungen auf den Wegfall des die Entwicklung der Geschlechtsdrüsen hemmenden Zirbeldrüsensekretes zurückzuführen sind, blieben nicht unwidersprochen. So sieht *Askenasy* im frühzeitigen Auftreten der Geschlechtsreife nicht den Ausfall eines hemmenden Zirbeldrüsenhormones, sondern er führt diese Erscheinungen auf die Eigenart der sich dort entwickelnden Geschwülste zurück, die, an anderer Stelle sich etablierend, unter den gleichen Voraussetzungen das gleiche klinische Bild zeitigen müssen. Die epiphysäre Fettsucht wird von *Lucae* als nicht bestehend abgelehnt, sondern auf den durch den Druck der Zirkeltumoren entstehenden Hydrocephalus internus und seine Einwirkung auf die am Ventrikelboden liegenden Zentren zurückgeführt. Als Stütze dieser Ansicht zieht er neben einem eigenen Falle eine klinische Beobachtung *Wilhelm Mayers* von allgemeiner Verfettung heran, bei der der ganze Verlauf auf einen Hydrocephalus internus mit besonderer Beteiligung des dritten Ventrikels schließen läßt. Von besonderem Belange scheint unserer Meinung die Tatsache zu sein, daß die Erscheinungen der genitalen Frühreife beim weiblichen Individuum durch Tumoren der Nebennierenrinde bewirkt werden können. Diesem Widerspruch versuchte man damit zu begegnen, daß man die hormonale

---

¹⁾ Vorläufig mitgeteilt in einem am 20. II. 1922 in der Gesellschaft für Biologie in Wien gehaltenen Vortrag.

Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. 196.

Beeinflussung der Geschlechtsdrüsen durch die Zirbel nur für das männliche Individuum gelten lassen wollte. Diese Hypothese würde eine geschlechtliche Differenzierung des Pinealorganes erfordern, für die anatomisch kein Anhaltspunkt gegeben ist und die sich auch dadurch erledigt, daß vereinzelt Anzeichen geschlechtlicher Frühreife bei weiblichen Individuen beobachtet wurden, bei denen keine Veränderungen der Nebenniere, aber, wie der jüngste Fall *Askenasys* zeigt, eine gewisse Unterentwicklung der Zirbeldrüse, also scheinbar ein Hypopinealismus bestand. Doch auch für das männliche Individuum sind diese Beziehungen nicht vollkommen sichergestellt, da einerseits *Sacchi* das Symptomenbild der genitalen Frühreife bei einem Fall von Hodenteratom beobachtet hat, welche Erscheinungen sich nach Entfernung der Geschwulst vollständig zurückbildeten, und andererseits jüngst von *Zandren* eine Beobachtung mitgeteilt wurde, einen 16jährigen Knaben betreffend, bei dem klinisch unter anderem verspäteter Zahndurchbruch und das Fehlen jeglicher Pubertäterscheinungen festgestellt werden konnte; der autopsische Befund aber eine *Aplasie* der Zirbeldrüse und eine Unterentwicklung der Hoden aufdeckte.

Um in dieses komplizierte Problem Licht zu bringen, wurden von verschiedenen Autoren Injektions- und Verfütterungsversuche herangezogen. Es würde hier zu weit führen, darauf im einzelnen zurückzukommen.

Sind doch die Ergebnisse, zu denen die verschiedenen Autoren auf Grund ihrer Injektionsversuche gelangten, noch sehr widersprechend. Beachtenswert erscheinen uns hier nur die allerdings nicht nachgeprüften Versuche *Fränkl's*, der mit Epiglandol eine Erweiterung der Kopfgefäße erzielte. Von den Verfütterungsversuchen sei nur der umfangreichen Untersuchungsreihen *McCords* gedacht. Er verfütterte Serien junger Meerschweinchen Zirbeldrüsen junger und alter Rinder. Bei den mit Kälberzirbeln gefütterten jungen Meerschweinchen zeigte sich gegenüber den Kontrollen eine deutliche Gewichtszunahme. Die Verfütterung der Zirbeln älterer Tiere blieb ohne jeglichen Einfluß. Der in diesen Versuchsreihen erzielte Gewichtsüberschuß der mit Zirbeldrüsen verfütterten Tiere ließe sich nur durch die Annahme eines Hyperpinealismus erklären.

Um die Ausfallserscheinungen der Zirbelzerstörung kennen zu lernen, wurde auch das Tierexperiment herangezogen, wiewohl die topographische Lage der Drüse diesem Beginnen große Schwierigkeiten in den Weg legt. Erwähnenswert und uns von Interesse sind die Versuche nur weniger Autoren. Schon vor längerer Zeit unternahmen es *Exner* und *Böse*, die Zirbeldrüse beim Kaninchen zu zerstören, doch überlebten diesen Eingriff nur wenige Versuchstiere durch längere Zeit. Die geringe Anzahl der gelungenen Versuche, aber noch mehr der Umstand, daß die Autoren

auf Grund ihrer Untersuchungen zum Ergebnis kamen, die Zerstörung der Zirbel bedinge keine Ausfallserscheinung, ein Resultat, das den Erwartungen vieler Forscher nicht entsprach, bewirkte, daß ihren Untersuchungen keine Bedeutung beigemessen wurde. Dagegen schienen die Experimente italienischer Forscher den von klinischer Seite vorausgesetzten hemmenden Einfluß des Pinealorganes auf die Geschlechtsdrüsen jugendlicher Individuen zu bestätigen. Auf die Untersuchungsergebnisse *Foás*, die dann auch durch *Sarteschi* ihre Bestätigung fanden, muß hier näher eingegangen werden, da diese als eindeutig in der Literatur wiederholt Gegenstand der Besprechung gewesen sind, ja sogar gültige Prämissen für Schlüsse anderer Autoren abgegeben haben. *Foá* operierte zunächst an Hühnern, bei denen er nach Zerstörung des Pinealorganes eine stärkere Ausbildung des Kammes nachweisen konnte. Bei Ratten fand er nach Zerstörung der Zirbel eine geringe Gewichtszunahme der operierten Tiere gegenüber den Kontrolltieren und auch eine Vergrößerung der Hoden. Der Gewichtsüberschuß der zirbellosen Versuchstiere verschwand aber nach einigen Wochen, so daß 6—7 Wochen nach der Operation keine Differenzen zwischen Zirbellosen- und Kontrolltieren nachweisbar waren. *Foá* bleibt allerdings den histologischen Beleg für die vollständige Entfernung der Zirbeldrüse schuldig, welcher Nachweis um so notwendiger ist, da wir bei einzelnen Tiergattungen das Vorkommen von Nebenzirbeln erweisen konnten. Auch die von *Foá* beigebrachten Abbildungen von Hodenschnitten der operierten und der Kontrolltiere gestatten keinen sicheren Schluß auf eine tatsächliche Hypertrophie der Hoden nach Zerstörung der Zirbel. Am histologischen Aufbau der Geschlechtsdrüsen, wie auch der anderen innersekretorischen Organe hat *Foá*, wie er ja selbst betont, keinerlei Verschiedenheiten gegenüber der Norm nachweisen können. Wir haben es daher unternommen, mittels einer einfachen, später zu beschreibenden Methode die Zirbeldrüse bei ganz jungen Ratten zu zerstören, um das Problem der Ausfallserscheinungen zu studieren. Nach einigen Fehlversuchen gelang die Entfernung der Zirbel einwandfrei und wir konnten die Versuchstiere, solange wir wollten, am Leben erhalten. Um den erwarteten Einfluß des Zirbeldrüsenausfalles möglichst ausgeprägt zu finden, versuchten wir die Zerstörung der Zirbeldrüse bei noch jüngeren Tieren als die waren, mit denen *Foá* arbeitete, bei Tieren von 30—50 g Gewicht. *Foá* operierte an 60—70 g schweren Ratten.

Nach leichter Äthernarkose läßt sich bei entsprechender Übung der Eingriff der eigentlichen Zirbelzerstörung in wenig mehr als einer Minute durchführen und bei bestem Gelingen läuft das Tier 10—15 Minuten nach der Operation wieder umher. Nach Bloßlegung des Schädeldaches durch einen sagittal verlaufenden Hautschnitt am hinteren Teil des Schädels treten die Konturen der Scheitelbeine hervor. Der Punkt, an dem die beiden Scheitelbeine mit dem Hinterhauptbein zusammenstoßen, ist, wie wir feststellen konnten, die Projektion der Zirbeldrüse.

Geht man nun an dieser Stelle mit einem ganz dünnen elektrischen Thermokauter nach Durchbrennen eines runden Loches von nur 2—3 mm Durchmesser durch die Schädeldecke hindurch, so fällt bei entsprechender Schädelhaltung die Zirbel genau in den Verbrennungskegel des Thermokauters und wird mit Sicherheit zerstört. Die starke Blutung aus dem eröffneten Sinus wird gleichzeitig durch die Hitzekoagulation sicher gestillt, wenn man den schwach rotglühenden Thermokauter unter öfterem Abtupfen aus der Wunde herauszieht und vorsichtig wieder einschiebt. Bei genügender Übung lassen sich dabei gröbere Verletzungen des Großhirns sowie des angrenzenden Kleinhirns vermeiden, Mitverletzungen, die, wie im übrigen unsere Versuche zeigen, ohne besondere Störung getragen werden.

Es seien nun im folgenden einige Versuchsprotokolle wiedergegeben:

Wurf W1.

Dieser Wurf besteht aus 5 Tieren mit einem Gewicht von 51—55 g, davon wurden am 14. II. 3 Tiere (2 Männchen und 1 Weibchen) operiert, 1 Männchen und 1 Weibchen wurden als Kontrolltier belassen. Kurze Zeit nach der Operation erholten sich die Tiere und waren in ihrem Verhalten von den Kontrolltieren nicht zu unterscheiden.

Am 1. III. ergab eine neuerliche Wägung der Tiere dieses Wurfs folgende Gewichte: die operierten Tiere wogen 62, 65 und 67 g, die Kontrollen 71 und 72 g.

8. III. Das Gewicht der operierten Tiere betrug der Reihe nach 70, 75 und 80 g, das der Kontrolltiere 75 und 78 g.

17. III. Die Wägung der operierten Tiere ergab: 82, 90 und 100 g, der Kontrolltiere 85 und 88 g.

4. IV. Zwei der operierten Tiere mit einem Gewicht von 135 und 140 g wurden getötet und noch lebenswarm vom Herzen aus durch Injektion von Bichromat-Formol-Sublimat-Eisessiglösung fixiert. Das 3. operierte Tier wies ein Gewicht von 120 g auf, die beiden Kontrollen 120 und 128 g.

10. IV. Das operierte Tier und die beiden Kontrollen wogen 135 g, alle 3 Tiere wurden getötet.

Die makroskopische Untersuchung der operierten Tiere ergab folgendes: Von den am 4. IV. getöteten Versuchstieren zeigte das schwerste (140 Gramm) nur eine geringe Verkohlung der Zirbeloberfläche und wurde daher als nicht gelungen ausgeschieden, während die beiden anderen eine deutliche Zerstörung der Zirbeldrüse und teilweise auch der angrenzenden Hirnpartien zeigten. Die uns interessierenden Hirnabschnitte wurden in eine vollständige Frontalserie zerlegt. Von den operierten und auch von den Kontrolltieren wurden die innersekretorischen Organe, sowie die Geschlechtsdrüsen genau histologisch untersucht. Die Durchmusterung der Serienschnitte durch die uns interessierenden Hirnpartien ergibt an den beiden mit Erfolg operierten Tieren eine vollständige Zerstörung der Zirbeldrüse. In dem einen Falle war an der Stelle der Zirbel eine kraterförmige Vertiefung, durch einen Leukocytenwall und durch kleinere und größere Blutkoagula begrenzt, zurückgeblieben. In der zweiten Serie fanden wir an der Stelle der Zirbel einen kleinen, von Rundzellen umschiedeten Sequester, in dem keinerlei funktionsfähiges Zirbeldrüsengewebe nachweisbar war. Die histologische Untersuchung der anderen Organe ergibt keine Differenz zwischen

zirbellosen und Kontrolltieren. Besonders sei betont, daß der Hoden und Thymus im histologischen Aufbau vollständig normal waren.

Zu betonen wäre noch, daß die wiederholten Wägungen kaum Differenzen ergeben haben, die für einen erhöhten Fettansatz bei zirbellosen Tieren ins Treffen geführt werden können.

Wurf W 2 besteht aus 8 Tieren mit einem Gewicht von 40—47 g, bis auf 2 Kontrollen (1 Männchen und 1 Weibchen) werden alle Tiere dieses Wurfs am 25. IV. operiert. Die Operation wird gut überstanden, alle Tiere sind munter, fressen, es läßt sich kein Unterschied zwischen den Tieren mit Zirbelzerstörung und den Kontrolltieren in ihrem Verhalten feststellen.

Am 5. V. ergibt die Wägung bei den operierten Tieren Gewichte von: 62, 66, 70 und 76 g. Die Kontrolltiere hatten ein Gewicht von 65 und 72 g.

Am 17. V. lassen sich folgende Gewichtsverhältnisse nachweisen: 74, 76, 86 und 94 g. Bei den operierten Tieren 84 und 90 g bei den Kontrollen.

Am 27. V. Am Beginn der 6. Woche nach der Operation wiegen die operierten Tiere 98, 100, 105 und 115 g, die Kontrolltiere 100 und 110 g.

Am 17. VI., ungefähr 7 Wochen nach der Operation, beträgt das Gewicht der operierten Tiere 110, 120, 122 und 130 g. Die Kontrollen zeigten ein Gewicht von 120 und 125 g.

Am Beginn der 9. Woche wurde der eine Teil, Ende der 12. Woche nach der Operation der andere Teil der Tiere dieses Wurfs getötet und einer genauen histologischen Untersuchung unterzogen, diese ergab fast genau dieselben Resultate wie wir sie an den früher operierten Tieren erheben konnten.

Wurf W 8.

Von den 7 Tieren dieses Wurfs wurden 2 kastriert, an 3 wurde die Zirbelzerstörung vorgenommen und 2 Tiere wurden als Kontrolle belassen. Am Tage der Operation hatten die Tiere ein Durchschnittsgewicht von 35 g.

Am 12. VIII. 12 Tage nach der Operation, wogen die zirbellosen Tiere 42, 47 und 48 g. Die Kontrolltiere 46 und 55 g.

Am 14. IX., 4 Wochen nach der Operation, zeigten die epiphysektomierten Tiere folgende Gewichte: 68, 70 und 75 g. Kontrolltiere 65 und 70 g.

Am 3. X. wogen die epiphysenlosen Tiere 100, 105 und 115 g, die Kontrollen 90 und 105 g.

Auch die weiteren Wägungen ergaben keine verwertbaren Gewichts differenzen, sondern nur geringe individuelle Gewichtsschwankungen, wie in der ersten Periode nach der Operation.

Die Tiere dieses Wurfs wurden nach der 10., 16. und 19. Woche nach der Operation getötet. Sowohl die makroskopische und mikroskopische Serienuntersuchung ergab das volle Gelingen der Zirbelzerstörung. Ebenso wenig ließ sich an den Geschlechtsdrüsen eine Differenz der Kontrolltiere erweisen. Gleichartige Versuche, es wurden an solchen Würfen 23 junge Tiere mit gleichgutem Erfolg operiert, hatten durchaus entsprechende Ergebnisse. Es erübrigt sich damit die fast ganz gleichlautenden Versuchsprotokolle des Näheren anzuführen.

Fassen wir die Ergebnisse der oben geschilderten Versuchsreihen zusammen, so ergibt sich demnach folgendes: *Bei Ratten kann auch an*

ganz jungen Tieren die Zirbeldrüse vollständig entfernt werden, ohne daß eine Schädigung irgendwelcher Art zurückbleibt.

An untenstehender Abb. 1 sieht man drei verschiedene Typen gelungener Zirbelzerstörung, die sich nur durch die Größe des gesetzten Defektes voneinander unterscheiden. (Das mittlere Bild mit dem kleinsten Defekt zeigt das Resultat eines der bestgelungenen Versuche.) Die dabei gesetzten Nebenverletzungen an anderen Hirnteilen waren anscheinend bedeutungslos, wenn wir sie nach dem Verhalten der Tiere, die sich in nichts von den Kontrolltieren unterschieden, beurteilen. Die an Serien vorgenommene histologische Untersuchung ergab, daß kein Rudiment normaler Zirbeldrüsenelemente zurückgeblieben war.

Abb. 1. Beispiele von Hirnen von Ratten, denen mit Thermokauter vor drei Monaten die Epiphyse zerstört wurde. Das Mittelbild entspricht dem zumeist beobachteten guten lokalen Erfolg. Die seitlichen stellen die extremsten beobachteten Grade von Nebenverletzungen dar.

Dies muß betont werden, denn während an den anderen innersekretorischen Drüsen, Beinebennieren, Nebenschilddrüsen, Nebennieren usw. gelegentlich beschrieben wurden, ist uns von Befunden von Nebenzirbeln nichts bekannt. Wir fanden aber an der Sagittalseihe eines Papio, so ziemlich in der Sagittalebene gelegen, von etwas Arachnoidalgewebe und einer besonderen bindegewebigen Kapsel umschieden, ein aus zwei kleinen Läppchen bestehendes sehr kleines Gebilde (s. Abb. 5) von ca. 150 im Durchmesser, das aus typischen Zirbelzellen zusammengesetzt war. Da diese Zellen durch die eigenartige Kernfaltung, die Färbbarkeit des Protoplasmas, Anordnung des Centrosoms durchaus dem nahegelegenen Zirbelelementen gleichkam, müssen wir dieses Gebilde als Nebenzirbel ansprechen. Sowohl in der das Körperchen einhüllenden Kapsel, als auch im Körperchen selbst fanden sich, sowie in der eigentlichen Zirbel dunkelbraune, fast schwarze Pigmentmassen. Einen ähnlichen

Befund eines Nebenzirbelkörpers machten wir auch an einem 8 Tage alten Hund. Es fand sich dorsal von der Commissura posterior, teilweise zwischen die Faserbündel derselben eingelagert, eine Gruppe von typischen Zirbelzellen, die ebenfalls wie die der nahegelegenen Zirbel zahlreiche Pigmentkörnerchen enthielt.

Weder in der ersten Periode nach der ersten Operation, die wir mit 6 Wochen begrenzten, innerhalb welcher Zeit Foá bei seinen zirbellosen Tieren eine Gewichtszunahme gegenüber den Kontrolltieren beobachten konnte, noch auch in der zweiten Periode in der 7. bis 14. bzw. 15. Woche nach der Operation konnten wir charakteristische Gewichtsunterschiede feststellen, da Differenzen von 10—15 g in den Bereich des physiologischen gerechnet werden müssen.

In bezug auf die Fortpflanzungsfähigkeit ließ sich bei den zirbellosen Tieren mit Sicherheit keine Frühreife nachweisen, ja wir wären sehr geneigt, eine Verzögerung anzunehmen, doch wollen wir uns diesbezüglich, da unser Material hierzu zu geringerschien, keinsicheres Urteil erlauben. Konzeption, Wurf und Aufzucht der Jungen durch epiphysektomierte Weibchen ging jedenfalls normal vor sich. Die voll-

Abb. 2. Nebenzirbel der Meerkatze, mit Pigmentmassen in der Kapsel. Zeiss Apoehr. 4 mm. Pr. Oc. 4.

ständige Zerstörung der Zirbeldrüse bei der Ratte erweist demnach, daß das Pinealorgan nicht lebenswichtig ist und wenigstens für unser Versuchstier sein Verlust weder nachweisbare Veränderungen in der Fettentwicklung bedingt noch eine sexuelle Frühreife, insoweit sie sich überhaupt an solchen Tieren nachweisen läßt. Und wenn man das histologische Bild als bezeichnend für die Tätigkeit der Drüsen mit innerer Sekretion hält, so läßt sich an diesen wie auch an anderen Drüsen keine Abweichung von der Norm finden.

Unsere Untersuchungsergebnisse stehen im Gegensatz zu den Befunden Foás. Wir glauben ihnen aber um so mehr Bedeutung beimessen zu können, als wir über genaue histologische Belege verfügen und an Tieren operierten, die noch jünger waren als die des italienischen Autors, und die Erscheinungen des Zirbelausfalles der Frühreife und des Fettansatzes noch deutlicher hätten aufweisen müssen. Wie schon erwähnt,

sind *Exner* und *Böse*, wenn auch nur an wenigen Versuchstieren zu einem ähnlichen Resultat gelangt und auch *Dandy* kommt auf Grund seiner Extirpationsversuche zu dem Schluß, daß zwischen zirbellosen und Kontrolltieren keinerlei Unterschied feststellbar war. Die Erhärtung dieser Tatsachen durch unsere Untersuchungsergebnisse erscheinen uns deshalb wichtig, weil die positiven Befunde *Foás* in der Literatur als Stütze oder experimenteller Beweis für die Deutung gewisser klinischer Symptombilder als Folge eines bestehenden A- oder Hypopinea-lismus angeführt werden.

In einer zweiten Versuchsreihe unternahmen wir es, den Einfluß der Kastration auf die Zirbeldrüsen festzustellen. Auch diesbezüglich liegen verschiedene Ansichten vor. *Biach* und *Hulles* fanden an ihren Kastraten (Katzen) eine histologische nachweisbare Atrophie dieses Organes. *Aschner* hält die Reduktion des Zirbelgewebes nach Entfernung der Geschlechtsdrüsen für so ausgeprägt, daß er sie sogar für makroskopisch erkennbar hält, *Pellegini* hingegen findet nach der Kastration eher eine Hypertrophie der spezifischen Pinealzellen.

Von den 6 Tieren dieser Untersuchungsreihe waren 4 im Gewicht von 42 g und 2 im Gewicht von 60 g kastriert worden. Von einer weiteren Ausdehnung der Versuche konnte wegen Gleichartigkeit der erhobenen Befunde abgesehen werden. 12–15 Wochen nach der Kastration wurden die Tiere getötet und das Gehirn in eine vollständige Sagittalserie zerlegt. *Makroskopisch* fielen uns *keinerlei Differenzen auf, aber auch die mikroskopische Untersuchung ergab nichts, was auf eine Schädigung der Zirbeldrüse durch den Wegfall der Keimdrüsenhormone hätten schließen lassen*. Weder eine Zelldegeneration noch eine Vakuolenbildung oder Vermehrung des interstitiellen Gewebes gegenüber der Norm ließ sich nachweisen. Ein Urteil darüber, ob die Pinealzellen mit *Pellegrini* nach der Kastration vermehrt sind, läßt sich bei dem Reichtum des Normaltieres an spezifischen Zellen auch nicht abgeben. Die Tatsache, daß das Zirbelparenchym wenigstens im Großteil bis ins Alter erhalten bleibt (*Krabbe, Schlesinger*) — auch wir hatten übrigens bei einer altersschwachen, 23 Monate in Gefangenschaft gehaltenen männlichen Ratte kaum Veränderungen der Zirbel gefunden — drängte naturgemäß dazu, das Pinealorgan mit einer Funktion in Beziehung zu bringen, die nicht besonders an *bestimmte* Lebensperioden gebunden ist. So glaubt *Marburg* in der Zirbeldrüse einen wesentlichen Faktor der Wärmeregulierung durch Einfluß auf das Hautgefäßsystem zu sehen; *Walter* hält die Zirbel für ein Reflexorgan, das die Sekretion des Liquors beherrscht. Äußere Form mit Größenveränderung waren andererseits Anhaltspunkte für *Aschner*, um daraus einen Einfluß der Gravidität auf die Zirbeldrüse feststellen zu können. Er stellte der kegelförmigen Form der Nullipara die plumpe, kugelige Gestalt der Zirbeldrüse bei einem

graviden Individuum gegenüber. Aber ebensowenig wie die von *Aschner* beschriebene Kalkvermehrung während der Gravidität in der Zirbel mit Sicherheit festgestellt werden kann, ebensowenig Bedeutung glauben wir der äußeren Formveränderung dieses Organes, die auch nicht konstant eintritt, zuschreiben zu können. Und auch histologisch läßt sich zwischen einem graviden und einem gleichaltrigen Individuum keine

Abb. 3. Sagittalschnitt des Hirns eines in situ vermittels Durchspülung fixierten Hirns eines sechs Monate alten Jagdhundes. E caudaler Pol der Epiphyse, NC Nervus conarii längsgetroffen Reichert 2, Proj. Oc. 4.

Differenz nachweisen. Auch sonstige Schwangerschaftselemente sind in der Zirbel nicht aufzufinden. Die Größe der Zirbeldrüse weist innerhalb der Tierreihe ziemlich weitgehende Differenzen auf (*Kreuzfeldt, Krabbe, Marburg*). Jedoch sei hier auch betont, worauf schon *Uemura* verweist, daß aus der relativen Größe des Organs noch kein Schluß auf die Reichhaltigkeit des spezifischen Parenchyms gezogen werden kann. So sieht man bei der relativ großen Zirbel des Pferdes nur mäßiges Parenchym in Follikeln angeordnet, welche durch breite Bindegewebs-

lagen voneinander getrennt sind. Relativ klein ist die Zirbel beim Elefanten, sehr stark reduziert bei *Dasybus* und *Phocaena*. Aber auch die Insektivoren haben, wie auch *Marburg* hervorhebt, eine absolut sehr kleine Zirbeldrüse. Wir wollen später darauf noch zurückkommen.

War es uns im Experiment nicht gelungen, einen Einblick in die Funktion der Zirbeldrüse zu erlangen, waren wir sogar gezwungen, für

Abb. 4. Sagittalschnitt von *Cercopithecus* (Meerkatze), sonst wie bei Abb. 3.

unser Versuchstier, die Ratte, die bisher supponierten Hormonwirkungen abzulehnen, so wollen wir an der Hand von anatomischen Tatsachen den Versuch unternehmen, eine funktionelle Beziehung dieses Organes festzustellen. Von besonderem Belange in dieser Hinsicht schien uns der von uns erbrachte Nachweis von Nervenzügen, welche eine Verbindung der Zirbel mit dem System der Vena magna galeni bewirken. Bevor wir aber darauf näher eingehen, sei an der Hand eines Präparates von *Papio* das bisher Bekannte über die nervösen Beziehungen der Zirbel zusammengefaßt.

Es treten von der Commissura habenulae und posterior in den vorderen Anteil der Zirbel Fasern ein, die sich im Parenchym verlieren und, wie *Walter* beschrieb mit den Pinealzellen und den Randgeflechten in Beziehungen treten. Den obenerwähnten Faserzug, welcher eine Verbindung der Zirbel mit den Venensystem der Vena magna Galeni herstellt, wollen wir an der Hand einer Sagittalseite eines dreimonatlichen Ziegenbocks in seinem Verlauf genau beschreiben (S. Abb. 5).

Abb. 5. Sagittalschnitt des Hirnes eines durchspülten drei Monate alten Böckchens, sonst wie Abb. 1. VMG Vena magna galeni.

An einer Reihe von Schnitten fanden wir unterhalb des die Zirbel einhüllenden Bindegewebes sowohl oben und unten ein Nervenstämmchen, das, am hinteren Pol des Pinealorganes austretend, sich dicht an die Wurzel der Vena magna galeni anschließt und bis zum Tentorium zu verfolgen ist. An diesem Tier waren die Fasern noch marklos und daher sehr leicht von jenem Fasersystem der Commissura posterior oder habenulae, die bereits markhaltig waren, zu unterscheiden. Ähnliche Systeme, teilweise markhaltige Fasern enthaltend, fanden wir beim Hund (s. Abb.), bei der Meerkatze und, wenn auch schwächer und in ihrem Verlauf vorläufig noch nicht gut verfolgbar, auch in derselben Gegend beim Menschen aus der

Zirbel austreten. *Diese Nervenbündel, die wir für vollkommen different von dem in der Gegend der Commissura habenulae entspringenden Nervus parietalis Marburgs halten, möchten wir vorläufig als Nervus conarii bezeichnen.* Vielleicht haben wir hier in diesen Nervenbündeln einen weit verbreiteten dorsalen Hirnnerven der Säuger vor uns, der aber nicht wie der von *Marburg* bei der Antilope beschriebene Nervus parietalis mit den Parietalnerven der Reptilien homologen Ursprung zeigt. Nicht beim reifen Individuum, aber bei menschlichen Embryonen scheint schon *Hochstetter* diesen Nerven gesehen zu haben. Die Kleinheit und Zartheit des *Nervus conarii*, sein Verlauf in einer von Bindegewebe und Gefäßen ausgefüllten Region, deren topographische Beziehungen bei jeglicher Präparation des Gehirnes sehr leicht gestört werden können, machen es erklärlich, daß der Nachweis dieser Nervenbündel nur an dem in Situ gehärteten Gehirn und in vollständiger Sagittalserie zu erbringen ist. Ähnlichen Schwierigkeiten zufolge hat sich ja auch der Nachweis des Nervus primus oder Nervus terminalis bei den Säugern solange verzögert. Ob dieser Nerv zentrifugal oder zentripetal leitet, können wir vorläufig noch nicht sagen. Doch scheint die Tatsache, daß wir in der Nähe der Nervenstämmchen in der Zirbel Ganglienzellen, die eine gewisse Ähnlichkeit mit den sympathischen aufweisen, sahen, dafür zu sprechen, daß efferente Fasern vorliegen. Besonders muß hervorgehoben werden, daß die von uns beobachteten teilweise recht ansehnlichen Nervenstämmchen bei erwachsenen Tieren markhaltige Nervenfasern mit Schwannschen Scheiden besitzen.

Der Umstand, daß unser Nervus conarii mit jenem Venensystem in Verbindung tritt, in welches die Venen der Plexus chorioidei, die als Bildner des Liquors gelten, eintreten, muß den Gedanken aufdrängen, in der Zirbel und in dem hier besprochenen Nerven ein System zu vermuten, welches die Zirkulationsverhältnisse in den Plexus und damit die Liquorsekretion beeinflussen könnte.

Beziehungen zwischen Zirbeldrüse, Liquorströmung und Liquorsekretion wurden schon von anderer Seite angenommen. Die Ansicht *Cyons* von der mechanischen Beeinflussung der Liquorströmung durch die Zirbelbewegungen muß wohl abgelehnt werden. *Walter* kam auf Grund histologischer Erwägungen, deren Hauptstütze der von ihm erbrachte Nachweis von Hypo- bzw. Aplasie der Zirbel in wenigen Fällen von angeborenem Hydrocephalus internus bildete, zur Annahme, daß die Zirbel ein Reflexorgan für die Liquorsekretion darstellt. Diese Befunde *Walters* beim Hydrocephalus, die sicherlich nur äußerst selten erhoben werden können, sind wohl nicht als vollwertiger Beweis für die Richtigkeit seiner Annahme anzusehen.

Die, wie erwähnt, von uns vorläufig bei einigen höheren Säugern gefundenen nervösen Verbindungen zwischen der Zirbeldrüse und den

abführenden Venen des Plexus rechtfertigt die Annahme, daß dem Pinealorgan durch Einflußnahme auf die Zirkulationsgröße bei diesen Tieren vielleicht indirekt ein Einfluß auf die Liquorproduktion zusteht. Wenn es gestattet ist, bei Erörterung eines hypothetischen physiologischen Vorganges vergleichend anatomische Befunde heranzuziehen, so sei darauf hingewiesen, daß bei Insektivoren, worauf auch schon Marburg aufmerksam machte, eine besonders kleine und parenchymarme Zirbel sich vorfindet. Bei *Sorex* finden wir nun aber auch einen vollkommenen Verschuß des Zentralkanales vom Calamus scriptorius abwärts, fast keinen vierten Ventrikel, und die Seitenventrikel, ebenso der Aquädukt, haben nur den Wert von engen Spalträumen. Bei *Erinaceus* ist ebenfalls die geringe Ausbildung der Ventrikel und der Plexus in die Augen springend. Nicht so deutlich liegen die Verhältnisse bei *Talpa*. In dem Zusammentreffen dieser anatomischen Tatsachen, kleine Zirbel geringe Plexus und Ventrikelausbildung sehen wir vielleicht auch einen Hinweis darauf, daß die *Liquorsekretion in der Zirbel einen Regulationsapparat hat, der wenigstens für einige Säugergruppen auf dem Wege des von uns nachgewiesenen Nervus conarii wirken kann.*

Damit ist keineswegs die Funktion der Zirbeldrüse erschöpft. Wir müssen in ihr vielmehr ein funktionell komplexes Organ sehen, dem vielleicht bei einzelnen Tieren auch eine leichter nachweisbare Hormonwirkung zukommt: Je nachdem die eine oder die andere Komponente in diesem komplexen Organ hervortritt, ist damit wohl die bei den einzelnen Tierarten eigenartige morphologische Ausbildung oder hochgradige Rückbildung des Organes zu erklären.

Literaturverzeichnis.

- Aschner, B., Schwangerschaftsveränderungen der Zirbeldrüse. Zentralbl. f. Gynäkol. u. Geburtsh. **1**, 774. 1913. — Aschner, B., Praktische Folgerungen der Lehre von der inneren Sekretion. Praktische Ergebnisse für Geburtsh. u. Gynäkol. Jahrg. 7, Heft 1, 1916, S. 47. — Askanazy, M., Chemische Ursachen und morpholog. Wirkungen bei Geschwulstkranken, insbes. über sexuelle Frühreife. Zeitschr. f. Krebsforsch. **9**, 3. 1910. — Askanazy, M., Die Zirbel und ihre Tumoren in ihrem funktionellen Einfluß. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **24**, 58. 1920. — Askanazy, M. und W. Brach, Sexuelle Frühreife bei einer Idiotin mit Hypoplasie der Zirbel. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **234**, 1. — Creutzfeld, H. G., Über das Fehlen der Epiphysis cerebri bei einigen Säugern. Anat. Anz. **42**, 517. 1913. — Biach und Hülles, Über die Beziehungen der Zirbeldrüse zum Genitale. Wien. klin. Wochenschr. 1912. S. 373. — Cyon, Zur Physiologie der Zirbeldrüse. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **98**, 327. 1903. — Dandy, W. E., Extirpation of the pineal body. Journ. of exper. Med. **22**, 223. 1915. — Exner, A. und Böse, I., Über experimentelle Exstirpation der Glandula pinealis. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **107**, 182. 1910. — Foá Carlo, Hypertrophie des testicules et de la crête apres l'extirpation de la glande pineale chez de coq. Arch. it. de biol. **57**, 233. 1912. — Foá Carlo, Nouvelles recherches sur la fonction de la glande pineale. Arch. it. biol. **61**, 79. 1914. — Fraenkel, Ludwig, Wirkung von Extrakten endokriner Drüsen auf die

Kopfgefäße. Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 40, S. 2036. — *Frankl-Hochwart*, Über die Diagnose der Zirbeldrüsentumoren. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **37**, 455. 1909. — *Hochstetter*, Über die Entwicklung der Zirbeldrüse des Menschen. Anat. Anz. **54**, Erg. S. 193. 1921. — *Krabbe*, Histologische und embryologische Untersuchungen über die Zirbeldrüse. Anat. Hefte **54**, 191. 1916. — *Krabbe*, Bidrag til Kungskaben om Corpus Pineale Hos Pattedyrene. Det Kgl. Danske Videnskabernes Selskab. Biol. Med. **2**, 2. 1920. — *Mc Cord*, The pineal gland in relation to somatic, sexual and mental development. The Journ. of the am. med. Ass. **63**, 232. 1914; **65**, II, 517. 1915. — *Marburg*, Zur Kenntnis der normalen und pathologischen Histologie der Zirbeldrüse. Die Adipositas cerebialis. Arb. a. d. Neur. Inst. an der Wr. Un. **12**, H. 2, 217. 1908. — *Marburg*, Die Klinik der Zirbeldrüsenkrankungen. Erg. d. inn. Med. und Kinderheilk. **19**, 146. 1913. — *Marburg*, Neue Studien über die Zirbeldrüse. Arb. aus d. Neur. Inst. **23**, 1. 1920. — *Meyer, W.*, Über hypophysäre und epiphysäre Störungen bei Hydrocephalus. Z. f. d. ges. Neurol. u. Psychol. **44**, 101. 1919. — *Pellegrini*, Gli affetti della castrazione nella ghiandola pineale. Arch. per le scienze mediche **385**, 121. 1914. — *Sarateschi*, Ricerche istologiche sulla glandula pineale. Fol. neurobiol. **4**, 675. 1910. — *Schlesinger*, Über die Zirbeldrüse im Alter. Arb. aus d. Wien. neurol. Inst. **22**, 18. 1917. — *Walter, R. K.*, Beiträge zur Histologie der menschlichen Zirbeldrüse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiol. **17**, 65. 1913. — *Walter, R. K.*, Über die normale und pathol. Histologie der Zirbeldrüse. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. **18**, 269. 1914. — *Zandén Swen*, Ein Beitrag zum Studium der Funktion der Zirbeldrüse. Acta med. scandinav. **54**, 323. 1921.