

CONTRIBUȚIUNI
LA
STUDIUL ANATOMO-PATOLOGIC
AL EPITELIOMULUI PRIMITIV, HIPOFIZAR.



TEZĂ
PENTRU
DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 1 IULIE 1927.

DE

VITĂLYOS ANDREI
ASISTENT LA INSTITUTUL DE ANATOMIE PATOLOGICĂ.

CLUJ,
INSTITUTUL DE ARTE GRAFICE „ARDEALUL“ STR. MEMORANDULUI 22.
1927.



★ 4 4 0 0 0 3 1 1 6 ★

CONTRIBUȚIUNI
LA
**STUDIUL ANATOMO-PATOLOGIC
AL EPITELIOMULUI PRIMITIV, HIPOFIZAR.**



DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 1 IULIE 1927.

DE

VITÁLYOS ANDREI

ASISTENT LA INSTITUTUL DE ANATOMIE PATOLOGICĂ.

56696

UNIVERSITATEA DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE.

Decan: **DI Prof. Dr. TITU VASILIU**

Profesori:

Patologia generală și experimentală	<i>DI Dr</i>	<i>Botez A. M.</i>
Istologia și embriologia umană	" "	<i>Drăgoiu I.</i>
Clinica infantilă	" "	<i>Gane T.</i>
Clinica ginecologică și obstetricală	" "	<i>Grigoriu C.</i>
Istoria medicinei	" "	<i>Guiart I.</i>
Clinica medicală	" "	<i>Hațiegan I.</i>
Clinica chirurgicală	}	"
Medicina operatoare		
Farmacologia și farmacognozia	" "	<i>Martinescu Gh</i>
Clinica oftalmologică	" "	<i>Michail D.</i>
Clinica neurologică	" "	<i>Minea I.</i>
Medicina legală	" "	<i>Minovici N.</i>
Igiena și igiena socială	" "	<i>Moldovan I.</i>
Radiologia medicală	" "	<i>Negru D.</i>
Fiziologia umană	" "	<i>Nițescu I. I.</i>
Farmacia chimică și galenică	" "	<i>Pamfil Gh.</i>
Anatomia descriptivă și topografică	" "	<i>Papilian V.</i>
Clinica oto-rino-laringologică (agr.)	}	"
Clinica stomatologică (supl.)		
Clinica dermato-venerică	" "	<i>Tătaru C.</i>
Chimia biologică	" "	<i>Thomas P.</i>
Clinica psihiatrică	" "	<i>Urechia C.</i>
Anatomia patologică	" "	<i>Vasilii Titu</i>

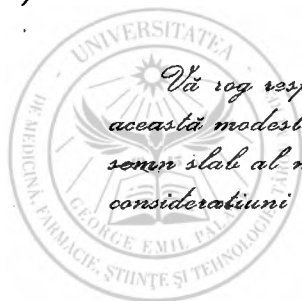
JURIUL DE PROMOȚIUNE:

Președinte: **DI Prof. Dr. Titu Vasiliu.**

Membrii: { *DI Prof. Dr. C-tin Urechia*
" " " I. Iacobovici
" " " I. Drăgoiu
" " " V. Papilian

Supleant: **Docent Dr. M. Kernbach.**

D-lui Profesor Dr. T. Vasiliu



*Vă rog respectuos, să primiți
această modestă dedicație, ca un
semn slab al nemărginitei mele
considerațiuni*

Autorul.



Prefață.

Medicina modernă dă importanță mare sistemului endocrin, susținând, că glandele cu secreție internă influențează în cea mai mare măsură conștiința individuală, precum și toate manifestările organismului nostru. Studiul acestui sistem formează unul dintre cele mai importante preocupări ale patologilor.

Alterările glandei pituitare provoacă o serie de sindrome, interpretarea cărora intră în cadrul mai tuturor disciplinelor medicale. O tumoră hipofizară adeseori este diagnosticată de oftalmolog; gynecologul cunoaște influența pituitrinei asupra uterului, știe, că disfuncțiunea glandei aduce cu sine alterarea aparatului genital. Medicina internă, psihiatria și neurologia stau de multe ori nedumerite în fața manifestărilor dispuitate.

Tema dezvoltată în modesta mea lucrare am ales-o după multă ezitare, dată fiind nu numai greutatea problemei, dar și cea a începutului, fiind prima încercare de a prezenta o lucrare științifică.

M'am găsit față în față cu păreri contradictorii, chestiuni neelucidate nici în cele mai recente cercetări. Școala germană de exemplu, este reprezentată prin 2 concepții diferite, relativ la geneza celulelor lobului anterior al hipofiziei, la semnificația tumorilor derivate din aceste elemente epiteliale. Intre școala germană și cea franceză există o divergență de păreri: germanii susținând teoria adenomelor, combătută cu multă dreptate de francezi. Cercetătorii americani nu respectă totdeauna concepțiile școlilor vechi europene, având păreri originale în multe chestiuni.

În sensul concepției Institutului nostru am adoptat ideile logice ale autorilor francezi, elichetând epiteliome tumorile primitive ale lobului anterior. M'am servit de rezultatele studiilor

sistematice ale autorilor germani, nu mai puțin însă și de părerile originale ale americanilor.

Pentru partea personală, practică a lucrării de față, am ales două tumori ipofizare, provenite din serviciul clinicelor neurologice și psihiatrice. Consultând literatura, am întrebuițat tehnica descrisă de Erdheim, Kraus, Cooper, Cushing și alții, versați în aceasta materie.

Porțiunile din tumori, fixate în formol, brom-formol, soluția lui Müller, Bouin, sau în alcool, le-am inclus în parafină, am făcut din ele secțiuni de 4—5 μ grosime. Am întrebuițat mai multe metode de colorațiune; astfel hematoxilina eosina, colorația universală, mult recomandată pentru diferențierea protoplasmei. Cu Kresolfuchsină, tricromul lui Mallory, triacidul lui Ehrlich am putut pune în evidență granulațiunile eosinofile ale celulelor cromofile. Hematoxilina ferică a lui Heidenhain a fost necesară pentru structura cromatiniană a nucleilor. Tesutul celulo-vascular stromatic l'am colorat cu van Gieson. și hematoxină fosfotungstică

Lucrarea am împărțit-o în trei capitole. Primul capitol tratează anatomia, istologia și embriologia lobului anterior, cât se poate de resumativ. Problema tumorilor primitive hipofizare stă în legătură cu aceste noțiuni, fără de cunoașterea cărora interpretarea genezei tumorilor, semnificației lor nici nu se poate închipui.

În al doilea capitol mă ocup cu studiul anatomo-patologic al tumorilor proprii lobului anterior, în spiritul concepțiunii Institutului nostru. M'am mărginit la un studiu pur morfologic, al unei grupe relativ mici de neoplazii, pentru ca să o pot pune la punct cât mai bine chestiunea.

Dacă din materialul vast, ce trebuia parcurs pentru înțelegerea problemei alese, am reușit să adun elemente potrivite pentru compunerea acestei mici lucrări, dacă simțul meu critic m'a condus pe calea cea bună: recunosc, că trebuie să îi mulțumesc maestrului meu, Domnului profesor Titu Vasiliu.

În serviciul Domniei Sale lucrez mai bine ded 4 ani, înțelegând și absorbind încetul cu încetul iubirea față de această ramură a științei medicale.

Sunt fericit, că am o plăcută ocazie să mi arăt recunoștința și omagiile mele față de șeful și profesorul meu. Învățăturile pri-

mile dela Domnia-Sa formează temelia educației mele medicale, persoana lui generoasă, plină de bunăvoință, dragoste desinteresată pentru știință, activitatea Domniei-Sale neobosită, sunt înaintea mea exemplul pe care vreau să'l urmez.

Domnilor Profesori și Juriului examinador profunda mea recunoștință.

Pe colegii mei de laborator îi rog, să primească din partea mea asigurarea dragostei mele colegiale.



Studiul anatomo-istologic, embriologic al lobului anterior hipofizei.

Pentru a înțelege tumorile hipofizare este absolut necesară cunoașterea anatomiei, istologiei normale a glandei, împreună cu câteva date din dezvoltarea ei embriologică.

În a 2-a lună a vieții intrauterine depresiunea bucală primitivă emite un fel de diverticul, îndreptat în sus și înapoi, către baza mezocefalului, numit : *diverticolul lui Rathke*.

Acest diverticul se compune dintr'o porțiune superioară, numită : *cecul hipofizar*, de formă sferică, ce bombează înspre cavitatea craniană, iar dintr'o porțiune inferioară iasă : *pediculul hipofizar*. Acesta din urmă segment tinde să dispară odată cu evoluțiunea embrionului, persistând totuși mici insule epiteliale din el, având exact aceeași structură fundamentală ca hipofiza principală și poartă numele de *hipofize accesorii faringeele* sau *intraosoase*, după localizarea lor, atât de importante din punct de vedere al dezvoltării tumorilor. (Erdheim, Civalleri, Habberfeld.)

Celulele epiteliale ale peretelui faringeal al lumenului primitiv ipofizar, intră în proliferație activă, emițând numeroși muguri în cavitatea centrală, — mai toate provăzute cu câte o axă vasculo-conjunctivă, pătrunsă din jurul lor, formată din proliferațiunea țesutului mezenchimal dinprejur — micșorând astfel lumenul — pentru ca în urmă lumenul primitiv să se transforme în ultima analiză, într'o sferă epitelială plină, care nu este altceva, decât *lobul anterior* al glandei pituitare.

Peretele posterior sau cranial al cecului hipofizar, deocamdată inactiv, își conservă constituția sa primitivă de simplu strat epitelial, servind drept substratul formativ *substanței medulare* a lui *Peremeschko* sau a lobului intermediar al unor autori germani, numit „*regiunea cistiformă*“ de către Prenant.

În acelaș timp cu dezvoltarea lobului anterior și intermediar, se dezvoltă o prelungire, zisă infundibulară, din baza mezocefalului, care învelită într'o membrană vasculo-conjunctivă, — dependentă de pia mater — se leagă de lobii hipofizei anterioare, și formează astfel *lobul posterior*, de origine nervoasă; adevărata *porțiune infundibulară*.

Făcând o secțiune sagitală, deosebim: *Corpul hipofizar*, legată prin *pedicul* cu creerul; *infundibulul*, care nu este altceva, decât o dilatațiune în formă de pâlnie a pediculului precum și al tuber cinerului, o mică bombare a bazei creerului, în care se termină infundibulul. Aceste două formațiuni din urmă sunt cavitare, tuberul fiind fața externă a planșeului ventricolului mijlociu, care se coboară în pedicul ca un fel de fund de sac, numit *recesul infundibular*.

Corpul pituitar este așezat în șeaua turcească, învelit complet într'o prelungire a durei mater. Pentru a examina structura lui macroscopică, vom face mai multe secțiuni; orizontale, verticale și oblice, constatând, că *lobul anterior*, reniform, reprezintă două treimi a întregii glande; *cel posterior*, ovalar aproape sferic; între ele un șanț deabia vizibil: *substanța medulară*.

Greutatea hipofizei variază între 35—45 ctgr., dimensiunile ei 12—15×8×6 mm.

Lobul anterior, derivat din epiteliul bucal, prezintă toate caracterele unei glande cu secrețiune internă. Este constituit dintr'un sistem de *cordoane epiteliale*, anastomozate foarte des între ele, simple sau bifurcate, circa 15—20 μ largi, cu un țesut conjunctiv lax, foarte redus ca *stromă*, în care se găsesc numeroase vase sanghine, capilare.

Interesul nostru principal se îndreaptă către masele celulare, cari constituiesc glanda propriu zisă, în compoziția cărora iau parte mai multe elemente. — Până la cercetările cele mai recente există o divergență de păreri, în ce privește morfologia acestor celule epiteliale, semnificația lor embriologică, nomenclatura lor.

Toți autorii sunt de acord, că aceste elemente glandulare, se împart în 2 grupe mari:

O parte a celulelor prezintă *granulațiuni* în protoplazmă, cari se comportă diferit față de coloranții acizi și bazici și con-

form caracterelor lor tinctoriale se numesc : acido-, oxi-, *eosino-*, sau fuchsino-file de o parte ; ciano-, *bazo-*, orangeo-file de altă parte, ambele varietăți cu un termen comun sunt *celule cromofile*.

O altă parte a celulelor glandulare nu prezintă granulațiuni protoplazmatice colorabile cu metodele întrebuintate până acum, ele se cunosc sub numele de celule *cromofobe*, în general. Termenul este impropriu pentru simplul motiv, că în anumite împrejurări și ele prezintă granulațiuni, sau la un moment dat sunt capabile să dea naștere elementelor cromofile, fie eosino, fie bazofile. Li s'a mai dat și numele de *amfofile*, pentru capacitatea lor pluripotentă, eosino-, sau bozofilogenetică. În ultimele comunicări nu se mai găsește un nume comun pentru elementele cari nu aparțin primei grupe, drept expresiune a insuccesului de a le cuprinde într'o singură categorie.

- 1.) Acestei serii din urmă îi aparțin în prima linie, și fără discuție: *celulele nediferențiate* încă, numite de Kraus: *fetale*, cari nu se găsesc în mod constant în parenchimul pituitar adult, ci sunt considerate ca incluziuni embrionare, în cari capacitatea de a se diferenția există încă într'o stare latentă.
- 2.) *Celulele principale* ale autorilor germani, (Erdheim, Kraus, Benda etc.) sau neutrofilele lui Cushing, sunt elementele cele mai importante acestei serii. În condiții fiziologice sunt capabile ele de a da naștere eosinofilelor ; după Kraus eosinofilele derivă chiar direct din ele.
- 3.) Celulele bazofile provin tot din aceste elemente, cu intercalarea unei forme *intermediare* mult discutate încă, existența cărora nu o admite Erdheim, nici autorii americani, (Cooper) sau englezi (Cushing).

Să vedem morfologia fiecărui element în parte, amintind în acelaș timp frecvența, și localizarea lor predilectă :

A) Cele mai multe sunt *eosinofilele* cari se găsesc răspândite pretutindeni, mai cu seamă însă în porțiunile lateroposterioare ale lobului anterior, unde formează cordoane, alveole, compuse exclusiv din aceste elemente. — Mărimea corpului celular este variabilă, ele prezintă protoplasmă bine delimitată, plină de granulațiuni fine, eosinofile. — Nucleul celulelor este de obicei mic, rotund, central, intens colorat, cu structură cromatiniană destul de compactă, arareori veziculoasă.

Ele se află și în hipofiza embrionară, numărul lor crește către perioada adolescenței, cele mai numeroase sunt în timpul pubertății, câteodată formând totalitatea celulelor lobului anterior (Cooper). Eosinofilele se așează de obicei în cordoane masive, neamestecate cu alte elemente.

B) *Celulele bazofile* urmează în ordinea frecvenței. Mărimea lor întrece cu ceva pe cele eosinofile. Protoplasma lor este foarte abundentă și spre deosebire de celulele eosinofile, conține puține granulațiuni, mai grosolane, bazofile. Nucleul lor este central, ceva mai mare ca cel al eosinofilelor, cu structură cromatiniană laxă, veziculoasă.

Apar între 3—4-a lună a vieții intrauterine, formând majoritatea celulelor lobului anterior în perioada aceasta, cu predilecție se așează la periferie, formând cordoane subțiri între cordoanele mai groase, eosinofile. — În viața embrionară se localizează mai ales în apropierea polului ventral sau bucal al glandei anterioare, la periferie, având o tendință exprimată de a se deplasa către polul posterior, astfel încât în perioada senilității se găsesc imigrate atât în substanța medulară, cât și mai cu seamă în lobul posterior.

Localizațiunea predilectă la periferie atât a eosinofilelor cât și a celor bazofile își află explicarea în situația periferică a rețelei vasculare din lobul anterior.

C) După bazofilele urmează *celulele principale* cari în contrast cu primele două feluri, nu prezintă o localizare predilectă. Este caracteristic pentru ele, că formează grupuri mici în interiorul unui cordon sau alveole, compusă din alte elemente; altădată formează travee subțiri singure, mai cu seamă la femei (Erdheim).

Ele prezintă protoplasmă puțină, ne bine delimitată, care se colorează greu cu metodele noastre de colorație. Nucleii lor sunt de o variațiune extraordinară, în ce privește forma, mărimea și structura lor cromatiniană. Unii autoi nu cred în individualitatea lor celulară, considerându-le masse syncitiale protoplazmatice, în cari se așează nuclei.

D) Foarte inconstant, și într'un număr relativ mic întâlnim celule, de dimensiuni variabile, ceva mai mici totuși ca cele bazofile, cu protoplasmă de obicei omogenă, bine delimitată, nucleii asemănători cu cei ai bazofilelor, elemente numite după:

Kraus *de trecere*. Ele se găsesc diseminăte mai cu seamă la periferia lobului anterior, acolo unde se localizează și bazofilele.

În protoplasma lor apar câteodată granulațiuni bazofile, fie la periferie, fie pe o jumătate a corpului protoplazmatic, fapt care pledează pentru afirmațiunea lui Kraus, că ele sunt intermediare între celulele principale și cele bazofile. Această transformățiune se observă și în hipofiza normală, dar mai cu seamă în cea patologică, în legătură cu proliferațiunea bazofilelor.

E) Tot Kraus mai deosebește o varietate de celule, lipsite de granulațiuni, situate în special în zona corticală, împreună cu elementele bazofile, celule cari au protoplasmă vacuolară, ciuruită, ele putând fi considerate drept *celule cromofile degranulate*.

F) Nu arareori se găsesc în lobul anterior, mai ales pe părțile laterale, cordoane lungi, formate din celule gracile, cilindrice, înalte, câteodată fuziforme, cu extremități rotunjite, câteodată fără limite bine precisate între ele, de 20 μ lungi, 14 μ în diametru transversal, fără granulații specifice, așezate perpendicular pe septele conjunctive sau pe pereții capilarelor. Aceste cordoane cari se confundă cu celulele cordoane celulare ale adenohipofizei, au fost descrise primădată tot de Kraus, și considerate resturi nediferențiate din parenchimul hipofizar embrional. În acest sens Kraus le numește *celule fetale*.

Țin să amintesc aci, că V. Ionescu împreună cu Laignel Lavastine, bazați pe examenul a 200 hipofize ajung la concluzia că în privința structurii arhitecturale intrinseci sunt 3 feluri, 3 tipuri de adenohipofiză :

1. *Tipul cordonal* corespunde descripțiunei clasice.
2. *Tipul difuz* este efectul unei reacțiuni de nediferențiere defensivă a tipului cordonal.
3. *Tipul lobular* sau lobar corespunde unei stări în „haut degré“ de funcționare secretorie.

Pentru complectarea descripțiunei istologice vom descrie pe scurt și *interstițiul* conjunctiv, celulo-vascular al adenohipofizei.

Celulele și fibrele conjunctive, de origine mezodermică, formează cloasoane subțiri, cari se anastomozează între ele, circumscriind astfel un sistem de loje, de diverse dimensiuni, în cari se așează elementele epiteliale.

Vascularizația lobului anterior a fost studiată în special bine de Kiyono și de Fuchs. Vasele provin din artera carotidă internă, formează o rețea bogată periglandulară, intră în glandă și se capilarizează, irigând foarte bine mai cu seamă parenchimul subcapsular. Legăturile intime a capilarelor sanghine cu cordoanele epiteliale sunt îndeajuns cunoscute. Venele se varsă în cercul venos lui Rydler.

Cercetările lui Pines cu metoda de impregnațiune cu argint a lui Cajal au demonstrat, că *fibrelle nervoase* în lobul anterior al hipofizei formează o *rețea intercelulară*, fină, prezentând îngroșări varicoase dela distanță la distanță. Din această rețea pleacă un alt sistem și mai fin de fibre nervoase formând *rețeaua pericelulară* cu îngroșări moniliforme ale fibrelor, cari se așează imediat pe corpul celulelor secretorii.

Aceste terminațiuni nervoase derivă din plexul carotic al sistemului simpatic, având semnificația nervilor secretori.

Secreția adenohipofizei rezultă prin eliminarea și topirea granulațiunilor cromofile. Este o substanță lichidă, incoloră, care difundează prin membrana celulară în spațiile limfatice interfoliculare, sau cum susține Thom: cavitățile foliculare comunică cu spațiile perifoliculare prin deschizături rezultate în urma distrugerii câtorva elemente marginale ale foliculilor.

Edinger a arătat prin metoda sa cu injecții, că celulele glandulare ale hipofizei umane sunt înconjurate de cavități pericelulare, pentru primirea secreției, delimitate și ele la rândul lor prin capilare sanghine.

Aceste spații limfatice perivascularare acompaniază vasele sanghine și pătrund în creier prin pedicolul pituitar. Substanța activă secretată, este prezentă în lichidul obținut prin puncția cisternei cerebelo-medulare, precum dovădesc experiențele lui Jánossy și Horváth, nu se mai pot pune în evidență însă în lichidul cefalo-rachidian obținut prin puncție lombară.

Substanța albuminoidă, combinată cu picături izotrope de *lipoid*, cari se pot pune în evidență cu anumite metode din parenchimul lobului anterior, nu sunt produsul de secrețiune celulară, ci numai expresiunea unei alterațiuni celulare, datorite fie vârstei fie diferitelor momente patologice, — ori în cel mai bun caz servesc drept material pentru nutriția celulelor. Ele se prezintă sub formă de granulațiuni puține și mari, în celulele cromofile; mici și numeroase în cele cromofobe.

Substanța coloidă, studiată foarte bine de Kraus, se află mai

cu seamă în jumătatea posterioară a lobului anterior, în interiorul foliculilor și cordoanelor, seamănă mult cu coloidul tiroidian. Kraus împreună cu Joris, Soyer și alții sunt de părerea, că aceasta substanță nu este un produs de secreție, ci rezultatul descompunerii elementelor epiteliale centrofoliculare.

* * *

Este important din punctul nostru de vedere, *studiul relațiilor morfogenetice între diferitele soiuri de celule adenohipofizare*. Consultând lucrările cele mai recente, trebuie să stabilim, că cercetătorii nu sunt de acord, existând două păreri, diferite până la un punct.

Trautmann, Fleisch, Lothinger, Rogowitsch, Strada, Thom, în frunțe cu *Erdheim*, unul dintre cei mai bine cunoscuți ai problemelor hipofizare, sunt de părerea că omul se naște cu un număr mai mult sau mai puțin determinat de elemente cromofile, complectarea acestui număr, respective, înlocuirea elementelor distruse în decursul vieții, se face printr'o regenerațiune pe contul propriu, pentru fiecare element în parte, — de exemplu dintr'un eosinofil adult pot proveni două tinere, printr'un proces de diviziune.

Nu esclud ipoteza, că o celulă principală poate să dea naștere — mai cu seamă în împrejurări patologice — celulelor cromofile, deși nu o află îndeajuns dovedită.

Numai într'un singur caz se poate demonstra fără îndoială înmulțirea și diferențierea celulelor principale, pentru a da naștere unei celule cromofile, particulare, foarte asemănătoare cu cele eosinofile, în timpul gravidității.

Celulele, zise gravidice se localizează acolo, unde se găsesc celulele principale la bărbați și la cele nulipare. O celulă gravidică la maximum ei de dezvoltare prezintă nucleu ovalar, ceva mai mare ca cele principale, clar, veziculos, corp protoplasmatic slab delimitat, ca la celulele principale, mai abundent însă ca la acestea din urmă, conținând granulațiuni, și cu măritor mai mic vizibile.

Cu „Heidenhain“ și „Chromhematoxilinelack“ lui Kraus protoplasma lor ea o colorează cenușie pe când eosinofilele se colorează intensiv negru. Cu tricromul lui Mallory se pun în evidență granulațiuni fine, roșii în protoplasmă, kreso-fuchsina nu le

coiorează de loc. Celulele gravidice nu conțin aproape nici odată grășimi, cantrar cu celealate elemente glandulare (Erdheim).

Nu arareori se așează în grupuri mari, reprezentând un fel de hiperplazie tumorală. La câteva săptămâni după naștere se începe un proces de involuțiune a celulelor gravidice; cu toate acestea cu doi ani după graviditate, încă se mai află într'un număr considerabil.

Se poate afirma, că ele sunt un soi de elemente eosinofile, diferențiate din celulele principale, în vederea gravidității, contribuind la creșterea embrionului în uterul matern. Vom mai reveni asupra lor cu ocazia studiului genezei tumorilor.

În opoziție cu teoria negativistă, susținută mai cu seamă de către Erdheim, care se bazează pe lipsa criteriilor, documentelor absolut doveditoare, — stă convingerea taberei opuse, în frunte cu Erik J. Kraus din Praga, adoptată de Benda, Saint Remy, Guerrini, Morandi, Creutzfeld, Stewart, Cushing, Cooper și aproape totalitatea lumii științifice.

Conform acestei teorii, toate celulele glandulare ale lobului anterior, atât de variate din punct de vedere morfologic, sunt expresiunea diferitelor faze, în activitatea secretorie ale unui și aceluiăș fel de celulă epitelială.

Celula fetală este forma nediferențiată încă, fără granulațiuni protoplasmatică, într'un aranjament caracteristic pentru glanda cu secrețiune internă. Ea nu persistă ca atare, excepțional putând fi aflată între elementele hipofizei adulte, ca o rămășiță embrionară inclusă, inactivă, cel mult cu potențialul de a se diferenția la un moment dat, capabilă să dea naștere unei proliferațiuni tumorale.

Din aceste elemente embrionare derivă *celulele principale*, cari pot fi considerate deja ca elemente adulte, ele formând matrixul celulelor cromfile. Majoritatea autorilor crede că eosinofilele precum și bazofilele provin direct din celulele principale; Kraus descrie o *formă intermediară*, pe care o încadrează între celula principală și cea *bazofilă*, pretinzând, că bazofilele se produc în mod constant cu intercalarea acestei forme de trecere. *Eosinofilele* iau naștere și după el direct din celula principală.

Elementele eosino-, și bazofile odată diferențiate însă formează două celule cu totul deosebite din punct de vedere biologic, trecerea dintr'o grupă într'alta nu mai este posibilă.

Partizanii teoriei uniciste nu se opresc aici, susținând, că regressiunea ambelor forme cromofile în forme agranulare încă este posibilă, prin eliminarea granulațiilor specifice și distrugerea parțială a protoplasmei omogenizate. Kraus găsește și descrie asemenea *forme degranulate*, nu este sigur însă că ele — morfologic absolut identice cu celulele principale — sunt capabile de a da naștere din nou seriei cromofile.

Făcând numeroase cercetări citobiologice, ajunge totuși la concluzia, că formele degranulate nu mai corespund, decât morfologic elementelor principale.



Epiteliomul primitiv al lobului anterior hipofizei.

Tumorile hipofizare formează un capitol foarte interesant al patologiei, de o parte din cauza sindromelor clinice atât de complexe ce le cauzează pe de altă parte pentru multele probleme nerezolvate încă, nu numai în ce privește diagnosticul și tratamentul, dar mai cu seamă mecanismul producerii perturbațiilor multiple, cari interesează întregul organism.

Problema lor este una dintre cele mai larg dezvoltate. Sute de autori au adus contribuțiuni importante la rezolvarea multelor chestiuni obscure. Partea pur morfologică a acestui capitol, putem afirma, că în liniamente esențiale este rezolvată ; dat fiind însă, multiplicitatea aspectelor clinice pe cari le poate îmbrăca o tumoră hipofizară, și faptul, că este extraordinar de greu a trage concluziuni pur biologice din aspecte histologice ale diferitelor tumori : tema aceasta se va discuta încă foarte multă vreme până ce va ajunge într'o fază definitivă.

Bonnetus a fost primul autor, care a vorbit în 1700 în cadrul unui raport anatomic izolat, despre tumorile hipofizare ; *Vieussans* amintește prima oară în 1075, că o tumoră în hipofiză poate să dea simptome de compresiune cerebrală.

În 1838 apare prima lucrare histologică în domeniul hipofizei, scrisă de *Rathke*, urmată de mai multe lucrări în intervale destul de mari. După *Hannover* (1842), *Virchow* (1857) este primul autor care constată, că hipofiza este formată de mai multe feluri de elemente celulare. *Luschka* (1860) descrie prim dată celulele granulare și negranulare, *Peremeschko* (1867) deosebește prim dată cei trei lobi cari intră în constituția glandei. În 1871 apare un studiu de *Müller*, tratând embriologia și anatomia comparată a hipofizei. *Goethe* (1874) și *Rohon* (1879) nu fac altceva decât confirmă datele lui Müller. *Rückhard* (1880—1888) dezvoltă foarte amănunțit embriologia ipofizei la animale.

Flesch (1884) și elevul lui, *Lothringer* (1886) studiază celulele cromofile și cromofobe. *Dostojevski* face acelaș lucru în 1886 independent de ei.

II. În 1886, cu lucrarea lui *Pierre Marie* intrăm în perioada a II-a, zisă *Perioada-studiului clinic a tumorilor hipofizare*, în aceasta lucrare întâlnim primele încercări, de a pune în legătură genetică acromegalia și gigantismul cu alterațiunile pituitare. El este urmat de o serie de autori ca, *Cunningham, Tamburini, Brissaud, Lanois* și *Roy*; *Cagnetto, Löwenstein, Scaffidi, Thom, Trautmann* și alții, cari pe lângă studiul morfologic, încearcă să clarifice și câte o problemă clinică, încearcă să pătrundă în patogenia sindromelor numite hipofizare.

III. Cu întrebuițarea razelor X pentru diagnostic și tratament se începe *perioada modernă* a studiului acestor tumori. *Beclare* (1902) introduce Roentgenul între mijloacele de diagnostic clinic, în 1909 *Gramagna* îl folosește prim dată la tratamentul tumorilor hipofizare.

Natural, că mijloacele fizice perfecționate între timp, au contribuit foarte mult la dezvoltarea studiului morfologic, care împreună cu cel clinic a adus contribuțiuni importante, dacă nu și deslegarea complectă a problemei.

Dintre autorii moderni, enumerarea căroră ar fi prea lungă, *Erdheim* și *Kraus* se ocupă în prima linie foarte aprofundat cu problema glandei pituitare. *Cushing, Lewis, Ewing, Stendell* au scris articole importante în Anglia și America. Dintre autorii francezi trebuie să amintim pe *Gautier, Verse, Laubry, Chaussade, Bourguet, Landry, Claude, Pecharde, Roussy*; dintre italieni pe *Cagnetto, Civalleri, Sabattini*; dintre germani pe *Eiselsberg, Löwenstein, Nothdurft, Simmonds* și alții; Țara noastră încă este reprezentată prin *Marinescu, Paulescu, Jonescu, Babeș, Obregia, Urechia* cu articole importante de ordin istofiziologic, anatomo-clinic, descriind aspectele cele mai variabile ale diferitelor tumori; localizarea, semnificația lor morfologică, istobiologică, arătând legătura intimă între diferitele sindrome hipofizare și diferitele tumori ale hipofizei, cari provocă aceste hipodrome fie prin acțiunea lor fizică, fie prin perturbația funcțiilor pituitare.

Pentru clasificarea tumorilor primitive ale lobului anterior, trebuie să revenim la histologia normală a hipofizei.

Parachimul glandular al lobului anterior este constituit din 5 feluri de elemente proprii, la cari putem să mai adăugăm resturile de epiteliu pavimentos, rezultate din incluziunile rudimentelor ductului hipofizar primitiv.

Din fiecare varietate celulară poate deriva câte o tumoră deosebită, ca aspect morfologic; și pledează pentru specificitatea exclusivă fiecărui soi de celule, că într'o tumoră nu se găsesc amestecate toate, ca în adenohipofiza normală; fiecare tumoră este formată din proliferațiunea unui singur fel de element glandular.

Vom deosebi deci, după terminologia adoptată de noi :

- I. Epiteliome :
- a) eosinofile
 - b) bazofile
 - c) cu celule principale
 - d) cu celule de graviditate
 - e) cu celule fetale.

II. Epiteliome plecate dela resturile ductului hipofizar primitiv.

Celulele intermediare ale lui Kraus le-am lăsat intenționat la o parte, deoarece existența lor este discutată de către aderenții teoriei lui Erdheim. Kraus descrie adenome compuse chiar, din celule intermediare.

Din resturile ductului primitiv hipofizar se desvoltă tumori cu morfologie și semnificație deosebită de grupa adenomelor, studiul lor nu intră în cadrul lucrării de față.

Să ne ocupăm de tumorile epiteliomatoase ale lobului anterior.

Căutând o clasificație în literatură, observăm, că fiecare dintre autorii care s'a ocupat timp mai îndelungat cu aceasta chestie, tinde a construi o clasificare proprie, neluând în considerare cele făcute deja, nici atunci când acestea se prezintă în condițiuni satisfăcătoare, din unul sau alte puncte de vedere.

Clasificarea adoptată de noi rezultă din combinația clasificărilor autorilor germani, *Erdheim* și *Kraus* cu a autorului ame-

rican *Ewing*, ținând seamă mai ales de tabloul istologic și de derivația embriologică a elementelor tumorale.

Aspectul macroscopic al diferitelor varietăți, în cele mai multe cazuri nu este dătător de ton, deoarece tumori derivate din diferite elemente microscopice, sau de o structură macroscopică cu totul deosebită, pot să aibă acelaș aspect microscopic, și invers.

Iată schema :

Epiteliome proprii ale adeno-hipofizei	}	benigne	hiperplazii simple hiperplazii epiteliomatoase. epiteliome propriuzise	{ cu celule: eosinofile bazofile principale de trecere (?) de graviditate.
		maligne	epiteliom fetal epiteliom malign sau carcinom pituitar Carinom atipic, arcoid	{ forma tipică cu cordoane masive. forma atipică chistică sau papilară. { a) cu structură endo- sau periteliomatoasă (angiosarcoidă). b) complet nediferențiată (citosarcoidă).

Profesorul Vasiliu crede, că termenul generic de *adenom* nu corespunde cerințelor, cari se pot ridica în cazul dat față de tumorile epiteliiale, plecate dela lobul anterior hipofizar.

Acest lob se numește *adenohipofiză*, însă numai în sensul secrețiunei interne; cordcanele lui celulare compacte nu sunt comparabile cu aspectul unui parenchim glandular, cu lumenele înconjurate de câte un singur strat de celule epiteliiale secretorie.

Cuvântul de *epiteliom pituitar* este mai corespunzător, deoparte pentru că astfel este abandonată analogia cu glandele cari prezintă secrețiune externă; pe de altă parte pentru că, cercetările mai recente tind a reduce chiar și rolul endocrin al lobului anterior, pretinzând, că lobul posterior este lobul activ al hipofizei, iar cel anterior este inactiv, maschează numai aspectul unei glande endocrine.

Stabilirea *benignității* sau *malignității* unei tumori adenohipofizare în general nu este atât de ușoară ca la restul tumorilor organismului.

E.e dau foarte rar *metastaze*, în literatură abia sunt citate câteva cazuri (de ex. de Smoler, metastaze tipice adenocarcinomatose în cerebel, Stolpe în lobul occipital, Bruns un nodul în limbă, Cagnetto, descrie noduli subpiali, dealungul măduvei spinării, într'un caz de adenocarcinom coloidal al hipofizei). Metastazele sunt formate în majoritatea cazurilor prin propagarea directă a țesutului tumorei de obicei tot în sistemul nervos central.

Recidivele nu se pot observa pentru simplul motiv, că extirparea totală a unei tumori hipofizare este aproape imposibilă, procentul de mortalitate după asemenea intervențiuni este destul de urcat.

Influența *cașectizantă* a tumorei hipofizare nu este în raport cu malignitatea ei. Casexia hipofizară, cunoscută sub numele de boala lui Simmonds, este rezultatul lipsei sau a diminuării funcțiunei lobului anterior. Survine din cauza compresiunei, atrofiei acestui lob; datorită unei acțiuni pur mecanice a tumorilor, diagnosticate de altfel benigne, din toate punctele de vedere.

Căutând semnele *creșterii extensive, invadante* a țesutului tumoral, trebuie fim rezervați, să nu pierdem din vedere, că o tumoră adenohipofizară sui generis în majoritatea cazurilor numai microscopic este bine delimitată de parenchimul hipofizar, câteodată numai printr'o nuanță de culoare, o diferență minimală de consistență.

Parenchimul tumoral este format din aceleaș elemente ca și parenchimul hipofizar, provine din el însuși, astfel în cât limita între țesutul sănătos și cel bolnav arareori este netă. Cordoanele celulare hipofizare încă persistă în stratul periferic al tumoarei, deci nu este vorbă în totdeauna de o creștere infiltrativă difusă, dacă găsim elemente tumorale confundate cu cele normale la limita proliferațiunei.

Examenul citologic al țesutului tumoral este singurul criteriu anatomo-istologic pentru determinarea malignității tumorei hipofizare. O variațiune mai mare în ce privește forma, dimensiunile, caracterele tinctoriale (hiper și hipocromazia cro-

matinei nucleare) ale celulelor tumorale, forme gigantice, nediferențiate, cu multe cariochineze, vor fi decisive de sigur pentru diagnosticul de carcinom pituitar.

Din corelațiunea stromei cu parenchimul tumoral putem câștiga semne prețioase pentru diagnosticarea malignității; Astfel :

A) Epiteliomul pituitar cel mai benign, seamănă mai mult cu construcția adenohipofizei normale, având o structură alveolară, ajungând la cel mai înalt grad de dezvoltare, la tipul adult, omolog. Adenomele mai mici prezintă acest aspect structural adult. Dimensiunile alveolelor variază, ele sunt cele mai mari de obicei în centru tumorei, unde și stroma vasculo-conjunctivă este relativ redusă; cu cât cordoanele epiteliale din centrul adenomului proliferază mai mult, dimensiunile lor devin mai mari: cu atât mai mult se apropie tumora de tipul malign. În aceste din urmă cazuri există o deosebire remarcabilă între aspectul arhitectural al părților centrale și a celor periferice.

B) *Trecerea* dela tipul alveolar adult la adenomul malign o formează după Erdheim acel aspect structural, în care cordoanele încă se disting bine, însă deja se observă anastomoze multiple între ele. *Cordoanele epiteliale sunt mari.*

C) *A treia varietate* succesiv mai malignă este caracterizată printr'o proliferațiune tumorală sub formă de masse celulare juxtapuse fără multă regularitate, cu vase capilare între ele, în jurul cărora celulele tumorale se așează adeseori sub formă de coronă. Aceasta varietate este mai puțin diferențiată, cu caracter embrionar, heterolog, după termenul teratologilor.

Nu ne vom înșela nici odată în stabilirea malignității unei tumore adenohipofizare, dacă pe lângă caracterele pur anatomo-istologice vom lua în considerare mai cu seamă *evoluția ei clinică.*

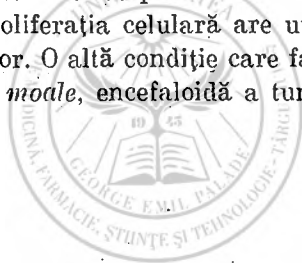
Adeseori se întâmplă, că un epiteliom pe lângă toate caracterele lui macro și microscopice zise benigne, crește rapid, producând simptome grave, moartea bolnavului; sau invers: o tumoră angio-sarcoidă cu structură peri-, sau endoteliomatoasă, prezintă creștere lentă, cu simptomatologie hipofizară, ce se instalează foarte încet. În aceste cazuri evoluția clinică desigur va fi decisivă pentru stabilirea malignității.

Înainte de a trece la descripțiunea fiecărei specii de tumori, amintite în clasificăție de mai sus, vom aminti pe scurt *procesele regresive* cari pot să aibă loc în parenchimul tumoral.

a) *Necroze* mai rar se observă pe o întindere mai mare, dată fiind vascularizația abundentă și în consecință nutriția relativ bună a țesutului tumoral. Mai frecvent se constată *ramoliția* centrală, transformățiunea coloidă a părților centrale, provenind astfel aspecte pseudochistice.

b) *Degenerescentă hialină, calcificarea* unei părți din tumoră, au fost descrise. *Pick* comunică un caz de „Adenom bazofil malign calcificat“, cu concrețiuni calcare sub formă de lame concentrice. *Konjetzny* și *Kraus* descrie o strumă calculoasă, *Fischer* găsește mici noduli calcari într'un parenchim relativ encefaloid al unui epiteliom hipofizar.

c) Între turburările de circulație *hemoragia* este foarte frecventă, condiționată de vascularizația abundentă aproape a tuturor neoplasmelor pituitare. Se produce mai cu seamă în tumorile *maligne*, unde proliferația celulară are un caracter agresiv, ardează pereții vaselor. O altă condiție care favorizează hemoragiile, este *consistența moale, encefaloidă* a tumorii.



Descripția diferitelor specii tumorale.

1. *Hiperplaziile simple* dau simptome de hiperpituitarism, sunt caracterizate printr'o mărire de volum a întregului lob, o distensiune consecutivă a lojei selare, simptome de compresiune asupra țesuturilor dimprejur, mai cu seamă asupra chiasmei, cu turburări optice în consecință. *Evoluția* acestor hipoplazii : fie o regresivitate spontană, fie o proliferativitate progresivă, dând naștere unei forme adenocarcinomatose, când semnele de hiperpituitarism vor fi înlocuite cu acele ale insuficienței glandulare.

Creutzfeld găsește în 12 cazuri dintre 56 acromegalii numai simplă hiperplazie difuză. Studii sistematice asupra unui număr mai mare de hipofize dovedesc, că hiperplazia poate fi cauzată de foarte multe afecțiuni, ce interesează organismul.

Kraus, Roussy, Clunet, Erdheim, Ewing și alții susțin, că hiperplazia unui, sau altui element epitelial coincide aproape constant cu anumite afecțiuni. Astfel : în paralizia generală sunt înmulțite celulele principale (*Kraus*) ; bazofilele se înmulțesc în diabet, arterioscleroză generală, hipertrofia capsulei suprarenale, hipertensiune esențială, nefropatiile cronice arteriosclerotice și inflamatorii, senilitate, ciroză hepatică atrofică, alcoolism, parkinson, etc.

Hiperplazia celulelor principale și bazofile nu produce de obicei nici un simptom clinic, arareori a fost semnalat câte un caz de acromegalie în legătură cu ele (*Erdheim*).

Hipofunționearea tiroidei provoacă totdeauna reacțiuni însemnate, hiperplastice în parenchimul lobului anterior, pe baza legăturii interorganice intime ce există între aceste două glande cu secrețiune internă. Hiperplazia, de obicei *eosinofilică*, este drept expresiunea unei tendințe de compensațiune în caz de hipotireoidism.

În acest capitol trebuie să încadrăm *modificațiunile gravidice ale hipofizei*. Esența acestor modificațiuni este apariția

celulelor *gravidice* derivate din celulele principale, înmulțirea lor considerabilă, mărirea de volum consecutivă a hipofizei.

Nu arareori elementele neformate se aranjează în noduli bine circumscriși, apropiindu-se astfel de hiperplazia adenomatoasă. Altădată formează cordoane cari se aranjează paralel între ele și cu suprafața exterioară a glandei, fiind într'un număr mai mare lateral și în apropierea lobului posterior, acolo deci unde se localizează în împrejurări normale celulele principale.

Morfologia celulelor gravidice o cunoaștem. Numărul lor întrece natural totalitatea celorlalte elemente epiteliale. După ele urmează *eosinofilele* ca număr, cari se înmulțesc și ele, dimensiunile lor sunt însă mai mici, probabil din cauza nutriției insuficiente. Nucleul lor se colorează și mai intens ca de obicei, fapt care se datorește probabil tot aceluiaș motiv. Cordoanele solide formate de ele altădată, sunt fragmentate prin pătrunderea celulelor gravidice. În ce privesc *bazofilele*, numărul lor absolut este nemodificat în decursul gravidității. Multe dintre ele prezintă un proces de degenerescență hidropică; în corpul lor protoplasmatic găsindu-se adese-ori alterațiuni de involuție senilă, degenerescență vacuolară, dispariția limitelor celulare, apariția picăturilor de grăsime în protoplasmă. *Celulele principale* ca atare nu se găsesc aproape de loc.

Stroma unui asemenea țesut adenohipofizar gravidic nu prezintă modificări în afară de dilatarea și hiperemia excesivă a vaselor sanghine.

2. O altă categorie morfologic deosebită de cea precedentă, o formează *epiteliomele* propriu zise, — adenomele benigne ale autorilor germani. — Ele sunt caracterizate — spre deosebire de hiperplaziile simple — printr'o *proliferațiune* mai mult sau mai puțin *circumscrisă*.

Pe lângă delimitarea netă, este caracteristic pentru ele, omogenitatea proliferațiunii tumorale: (la hiperplazia simplă găsim mai multe feluri de elemente la un loc). O tumoră din grupul acesta este formată dintr'un singur fel de celule: *eosinofile, bazofile, principale, gravidice și fetale*.

Corespunzător acestor 5 varietăți avem 5 epiteliome, cari se

deosebesc unele de altele prin construcția intrinsecă a celulelor ce le formează. Din punct de vedere al diagnosticului arhitectura celulară este de o importanță principală. Epiteliul proliferant se așează sub formă de *cordoane masive*; în primelile patru varietăți cordoanele sunt așezate într'o stromă fină cu foarte puțin țesut conjunctiv, foarte bine vascularizată însă. Această dispoziție cordonală alternează adeseori cu mase mai mari de celule, într'o *aleveolă* preformată, putându-se afla și porțiuni unde țesutul celulo-vascular stromatic este la minimum redus.

3. *Epiteliomul pituitar fetal* formează o excepție în privința caracterelor lui arhitecturale. Celulele cilindrice înalte descrise într'un capitol precedent, cu nucleii lor ovalari, hiper cromatici, corp protoplazmatic homogen, nediferențiat, — fără granulațiuni specifice — se așează lângă-olaltă cu axa longitudinală perpendiculară pe un fascicol conjunctiv, eventual pe peretele vre'unui vas.

Această juxtapoziție palisadiformă, periteliomatoidă, seamănă foarte mult cu aspectul mugurilor epiteliali cari pătrund în cavitatea diverticolului lui Rathke, în viața embrionară. Fiecare din acești muguri prezintă câte o axă vasculo-conjunctivă, pătrunsă în el din afară, din țesutul de origine mezenchimală dimprejur.

Epiteliomul fetal este puș la limită între tumorile benigne și maligne; nu atât pentru malignitatea lui clinică — pentru că poate să apară sub formă de noduli discreți absolut inofensivi — dar mai ales pentru aspectul lui nediferențiat, embrionar, heterolog, deși arare-ori prezintă alte caractere de malignitate.

4. Grupa adenocarcinomelor pituitare — cum le numesc autorii anglo-germani — numite mai bine de *carcinome primitive tipice ale lobului anterior*, au fost foarte bine studiate mai cu seamă de *Ewing* și de *Kraus*. Ele întrec limitele unei hiperplazii simple, sau epiteliomatoase, rup capsula organului, invadează în țesuturile vecine distrugându-le.

Până o asemenea tumoră ajunge o dimensiune oarecare, crește în interiorul șelei, diafragma cortului hipofizar opunându-se mult mai eficace extinderii, decât pereții osoși ai lojei. *Erdheim* spune cu drept cuvânt, că măririi de volum însemnate nu modifică totdeauna deschizătura șelei.

Primul efect vizibil, al creșterii extensive în șeaua turcească, este răirirea substanței osoase, ceea ce se poate constata cu Röntgen, pentru că conturile hipofizei nu mai sunt bine delimitate de acele ale șelei turcești. Tumora în această fază este deja de mărimea unei mandarine, încă destul de bine delimitată. Evoluând și mai departe, pătrunde în unu sau ambele sinuri cavernoase, cuprinde carotidele, distruge șeaua, pătrunde în corpul sfenoidal, eventual în cavitatea lui Hyghmore, sau în cavitatea nasală chiar. Au fost descrise carcinome, cari au ajuns până la mucoasa faringiană. Dacă creșterea se face către etajul posterior, se distruge apofizele clinoide posterioare, clivusul. Tumori cari ajung astfel până la spațiul epidural, fie în etajul anterior fie în cel posterior, pătrund prin creșterea lor progresivă în cavitățile naturale, în orbită, în canalul medular. Este însă quasi o regulă, că aceste tumori, să aibă o creștere cât de rapidă, în afară de simptome pur mecanice compresive, nu prea cauzează altele.

Un carcinom care crește către substanța cerebrală, ajunge până la baza creierului, fie înaintea chiasmei, fie îndărătul ei. Consecința imediată a creșterii extraselare va fi o serie de simptome oculare, datorite compresiunii chiasmei, tracturilor- sau a nervilor optici. Nervii optici devin atrofici, cenușii, adeseori ajungând în contact cu una dintre arterele bazei: vor fi tăiate de ea.

Tumora care mai înainte venise în conflict cel mult cu dura sau pia mater, pătrunde mai mult sau mai puțin profund în baza mezocefalului, determinând atrofia formațiunilor atât de importante ale planșeului ventricolului mijlociu.

Câte odată invadează în lobii cerebrali cei mai apropiați: în temporal, frontal, sau chiar în occipital — poate veni în conflict cu nervii dela baza (III, IV, V, VI.).

Alterațiunile restului hipofizei sunt variabile. Sunt cazuri, când carcinome relativ mari, având o creștere dela început extraselară n'au distrus o bună parte din parenchimul glandei, care a putut fi găsită în fundul șelei. Altădată nici cu cele mai minuțioase cercetări nu ne reușește să aflăm, decât părți neapreciabile, foarte comprimate, atrofice, cari se atașează de capsula tumorei.

In cazul *carcinomelor* preformate nu din corpul pituitar, ci din resturile ductului hipofizar, simptomele se modifică, în vede-

cea localizării, numai principiul rămânând același: majoritatea simptomelor este drept consecință a prezenței și acțiunii mecanice ale proliferațiunii, sau expresiunea hipopituitarismului.

Carcinomul nu prezintă caractere obligator extensive, destructive, ea poate fi localizată în șeaua turcească, neproducând decât simptoame de compresiune asupra chiasmei, sau asupra bazei mezocefalului.

Parenchimul unei asemenea tumori este de obicei de un aspect coloidal, degenerat, necrotic, alteori foarte emoragic, sau ambele aceste caractere asociate.

Structura istologică a cancerului primitiv pituitar este destul de polimorfă.

a) Este descrisă o formă relativ tipică, cu cordoane masive, reproducând mai mult sau mai puțin fidel citoarhitectura lobului anterior. Cordoanele sunt formate din celule, cari prezintă conturi neregulate, formă poligonală, protoplazma lor este de regulă omogenă, cromofobă (Cushing, Lecene, Strada, Krumbhaar) rareori se pot pune în evidență granulațiuni cromofile, mai ales bazofile, precum arată cazurile lui *Erdheim*, *Benda*, *Cagnetto*, *Marinescu* și *Presbeanu*. Nucleul celular este rotund, sau ovalar, de dimensiuni variabile, cu cromatină abundentă, adeseori în picnoză. Multe diviziuni celulare.

b) *Formele alipice* sunt constituite numai din elemente ngranulate, aranjate în grupuri sau cordoane. Adeseori se disting acimi cu substanță coloidă în cavitatea lor centrală, altădată se întâlnesc în parenchimul tumoral formațiuni *chistice*, *papilare*.

5. Ultima varietate amintită în clasificarea de mai sus, cuprinde *carcinomul pituitar primitiv sarcoid*. Această grupă stă pe un grad și mai inferior al diferențierii celulare, astfel, încât nici caracterul epitelial al hiperplaziei nu se poate pune în evidență. Forma celulelor este foarte variabilă, rotundă, poligonală, alungită sau fuziformă chiar, cu capetele rotunjite. Mărimea celulelor este tot așa de inconstantă, fiind amestecate pe același câmp microscopic celule gigante, cu altele mici. Protoplasma lor câteodată nu este bine delimitată, nucleii prezintă procese regresive, ca picnoză, cariorexă, cu multe forme de diviziune.

Aspectul tumorilor din această serie de foarte multe ori este sarcomatos, fie citosarcoid, stând pe gradul cel mai inferior de diferențiere, fie angiosarcoid (peri-, sau endoteliomatos). Din

colecțiunea lui Marie, Creutzfeld, Frankl, Hochwart și Strada. circa 26% a tumorilor primitive hipofizare au fost diagnosticate drept sarcome.

Cercetările lui *Benda*, cu punerea în evidență a granulațiilor specifice în protoplazma celulelor tumorale au pus sfârșit la aceste greșeli de diagnostic; azi fiind aproape complet dispărute cazurile de sarcome ale adenohipofizei.



Geneza epitelomelor hipofizare.

Löwenstein susține, că toate adenoamele hipofizare derivă din celulele principale.

Kraus admite părerea lui *Löwenstein* cu restricțiunea însă, că nu este în deajuns dovedit, dacă tumorile lobului anterior, pur cromofile, iau naștere dintr'o hiperplazie preexistentă de celule principale, pentrucă există posibilitatea și a unei proliferațiuni primare ale celulelor granulare, cromofile.

Obiecțiunea lui *Kraus*, ca orice critică de altfel, este bine venită, deși el însuși dovedește într'un articol,—descriind o tumoră adenomatoasă a hipofiziei, care în parte este formată din celule eosinofile, în parte din basofile, — că un epitelom cu celule principale poate să se transforme la un moment dat într'un epitelom cromofil,

Referitor la geneza *adenomelor bazofile* este de remarcă, că derivația lor directă din celule bazofile adulte este posibilă, fapt suficient demonstrat prin adenomele primare, bazofile ale lobului posterior, unde — precum știm — celule principale nu se găsesc, decât numai celule bazofile adulte. Aceste tumori de altfel sunt arareori mici, arătând tendințe la infiltrațiuni difuze, destructive, drept caractere de malignitate.

„*Adenomul fetal*“ descris de *Kraus*, este o proliferațiune de celule cilindrice înalte, arareori fuziforme, cari se așează lângă olaltă, înconjurând septe conjunctive, vase ca o coronă radiată, cum li se mai spune „palisadiform“. Ele arată tendințe pronunțate la creștere extensivă, cu destrucția țesutului vecin, în care se infiltrează; sunt considerate de obicei ca tumori maligne. Majoritatea celulelor tumorale prezintă o dispoziție perivasculară, cea ce a dat naștere altă dată la confuzii; alteori masse solide de celule nediferențiate, negranulate. Derivă din incluțiuni embrionare ale epitelului primitiv buzunarului l. *Rathke*.

Celulele embrionare de altfel, stând pe cel mai inferior grad

al diferențierii, nu se mai pot localiza cu precisiune, pentru că prezintă acelaș aspect, să fie ele derivate din țesutul primitiv, embrionar al unui ori-care organ.

Cățiva istopatologi moderni, ca *Roussy*, *Masson* împreună cu profesorul *Vasiliu* sunt rezervați în stabilirea originii și derivațiunii embriologice ale acelor tumori, cari sunt formate exclusiv din elemente embrionare, complet nediferențiate. Sfăbilitarea punctului de plecare în aceste cazuri ne mai putându-se face numai din caracterele pur morfologice ale proliferațiunii blastomatoase, ne vor ajuta experiența, precum și cunoștințele noastre de ordin embriologic.

* * *

În ce privește etiologia acestor tumori hipofizare, ne referim la etiologia tumorilor în general. Este de remarcat însă, că :

a) *Factorul hereditar* joacă un rol de nedesprețuit, în literatură sunt mai multe statistici, arătând gigantismul familial.

b) *Traumatismul cerebral* încă este un moment important, pentru favorizarea izbucnirii acestui proces neoplazic.

c) *Graviditatea* contribuie la hiperplazia simplă, eventual adenomatoasă a celulelor gravidice ; dacă involuția n'are loc imediat după naștere, proliferațiunea fără limite dă naștere epiteliomului cu celule gravidice.

d) *Acromegalia* ocazională adeseori este scrisă pe seama unor *afecțiuni*, ca tuberculoza, nefrita cronică, febră tifoidă, pneumonie, procese, cari prin toxinele lor puse în circulație pot provoca hiperplazia celulelor lobului anterior.

e) *Hipofunția ovarelor, tiroidei*, indiferent de ce cauză, produce hiperplazii *compensatorii* ale parenchimului lobului anterior, cari pot trece la un moment dat în proliferație *autonomă*, tumorală.

f) De altfel tumorile hipofizare sunt considerate de mulți autori, ca hiperplazii simple, părere susținută mai cu seamă de Collarit, Creutzfeld, Frankl-Hochwart și alții, — combătută astăzi de toți autori moderni.

Două epitelome primitive ale lobului anterior.

E. R. de 32 ani, intră în serviciul clinicei neurologice (Prof. Minea) la 18 Ianuarie 1924, acuzând dureri de cap continue de vre'un an, localizate în jumătatea dreaptă a craniului. La o lună după ce i-a început durerea de cap, observă slăbirea lentă și progresivă a vederii ochiului drept. De vre-o jumătate de an îi slăbește membrul superior stâng, cu simptome disestezice a mâinei stângi. De vre-o două luni de zile polakiurie. Antecedentele ei heredo colaterale nu prezintă nimic de remarcant, între cele personale găsim, că menstruația deși i-a apărut la 15 ani, până în prezent a avut-o de 3 ori, de două ori la început și odată acum 11—12 ani.

Examenul clinic constată următoarele: Motilitatea membrului superior stâng este alterată, rezistența musculară a acestui braț fiind redusă la minimum. Iperalgezia tegumentelor membrului inferior drept. Turburări în funcțiunea sfincterelor urinare. Prezintă dureri de cap în formă de migraine continue, fără exarcerbațiuni prea mari. Examenul oftalmologic: OD acuitatea vizuală este redusă, numără degetele înaintea ocului. OS. acuitatea vizuală 5/30. Inegalitate pupilară, reflexele pupilei stângi: Cel pentru lumină mult slăbit. Fundul ochiului nu prezintă nimic anormal. Câmpul vizual al ochiului drept este redus, al ochiului drept strâmtat concentric.

Stă sub observație clinică un an și o lună, în timpul acesta simptomele oculare i-se accentuează instalându-se atrofia progresivă a nervului optic. La 8 Novembre prezintă deja și turburări gustative, olfactive. Examenul radiologic constată, că șeaua turcică nu este modificată.

Luând în considerare aceste simptome, se presupune o tumoră cerebrală, localizată profund în emisfera dreaptă, corespunzător zonei motrice. Bolnava se transpune la clinica chirurgicală

pentru a i-se face trepanație decompresivă în locul obicinuit acestor trepanații. Aici făcându-i-se ventriculografia, la 19 Februarie 1925 se constată, că este vorba de o tumoare hipofizară. intervenția cerută nu se face deci, bolnava sucombă la 23 Februarie într'o stare de somnolență, vărsături continue, temperatură subfebrilă.

La *autopsia* făcută în 23 Februarie 1927 se constată următoarele :

Dura mater îngroșată, aderentă de calotă. Vasele meningeae hiperemiate, în special venele foarte dilatate, și pline cu sânge peste toată suprafața meningeală. După desprinderea durei, se scurge lichidul cefalo-rachidian în abundență. Pe baza creierului : se vede o formațiune tumorală de mărimea unei mandarine, așezată într'o lojă anume formată de ea prin deplasarea și comprimarea formațiunilor acestei regiuni. Tumora prezintă o situație în bună parte extraselară, întinzându-se dela un sinus la altul, iar în sus comprimând și ocupând întreg spațiul dela chiasma nervilor optici până la triunghiul format de pedunculii cerebrali în laturi avansând sub circumvoluțiunile hipocampului în marea crepătură a lui Bichat. Aceasta extindere este cu mult mai pronunțată în partea dreaptă. Pedunculii cerebrali sunt foarte comprimați, chiasma și nervii optici tot asemenea ; cel drept fiind cuprins chiar în masa tumorală.

Tumoarea este bine circumscrisă, învelită într'o capsulă fibroasă, este fluctuentă. La secțiune se scurge mult sânge, parenchimul tumoral este de consistență sfărâmcioasă, păstoasă, prezintă hemoragii întinse, este în general de o culoare gri-negricioasă. Partea intraselară este de mărimea unei nuci, prezentând acelaș aspect, ca și cea extraselară, deja descrisă. Șeaua turcescă este mărită mai mult în sensul diametrului transvers decât în profunzime. Apofizele clinoidale sunt îndepărtate unele de altele

Dintre formațiunile dela baza mezocefalului, *chiasma*, deși este cuprinsă în tumoră, nu prezintă leziuni macroscopice. Ambele bundlete optice nu se mai pot urmări bine, fiind inclavate în tumora. Pedicolul pituitar și tuber cinereum nu se mai pot evidenția. Unul dintre corpii mamilari este păstrat încă.

Ventricolii sunt dilatați. Nuclei cortico-lenticulari, nu prezintă leziuni macroscopice. Cerebelul este liber.

Examenui istologic: Examinand mai multe porțiuni ale tumorei, tabloul histologic obținut prezintă variațiuni remarcabile. In unele secțiuni se găsesc cordoane celulare, formate de celule 15—20 μ lungi, de formă alungită, ovalară, sau fuziformă, cu extremități rotunjite. Protoplasma lor este mai mult sau mai puțin abundentă, uneori redusă la o bandă îngustă în dreptul nucleului, ceva mai multă la cele două capete; în ea nu găsim granulațiuni specifice. Nucleul acestor celule este alungit, ovalar, destul de intens colorat, arareori veziculos. Celulele se așează lângă olaltă cu axa lor longitudinală paralel între ele, și perpendicular pe un vas, altădată pe vre'un sept conjunctiv, subțire. Cordoanele astfel constituite se pot compara cu mugurele vasculo-conjunctive embrionare, cari pătrund în cavitatea diverticolului lui Rathke, sau și mai bine, cu acele cordoane epiteliale, descrise de Peremeschko, cari se găsesc mai cu seamă în stratul cortical al lobului anterior, având semnificația elementelor embrionare persistente, incluse în parenchimul hipofizar adult.

In afară de aceste formațiuni cari constitue o parte numai al parenchimului tumoral, găsim alveole, formate din țesut conjunctiv interstițial, pline cu celule mari, cari prezintă nuclei voluminoși, ovalari, cu o structură cromatiniană laxă, veziculoasă. Protoplasma acestor celule este bine determinată, nu prea abundentă, amfofilă, negranulată. Teritorii mari — aproape majoritatea neoplaziei — constă din astfel de alveole. Ele se pot considera tot ca celule epiteliale, provenite din însuși epiteliul hipofizar, nediferențiate însă, și cu o capacitate remarcabilă de proliferățiune, precum dovădesc numeroasele forme de divizie, și polimorfismul nucleilor.

Pe lângă această proliferație atipică găsim zone mici, destul de bine circumscrise, situate mai totdeauna la periferia tumorei, consistând din cordoane înguste, lungi, paralele între ele, și cu suprafața capsulei tumorale. Cordoanele sunt formate cu deosebire din celule principale, având nuclei mici, rotunji, limită celulară ștearsă, pe alocurea se găsesc însă grupuri mici compuse din celule granulate, acidofile.

Stroma este destul de bine reprezentată. Din capsula destul de groasă pleacă travee conjunctive subțiri, formând o rețea fină în totalitatea țesutului tumoral. Țesutul conjunctiv este bine vascularizat, vasele pline cu sânge, pe alocurea emoragii mai

mult sau mai puțin întinse, producând un deranjament însemnat al teritoriilor inundate.

În cazul de față este vorba de un așa zis „epileliom fetal” cu proliferatie abundentă a elementelor nediferențiate, denotând o malignitate locală, pe lângă proliferarea celulelor principale.

* * *

Al doilea caz provine din serviciul clinicei psihiatrice. V. Maria de 33 ani, primită la clinică în 18 Ianuarie 1927.

Boala ei a *debutat* înainte cu 12 ani, în mod insidios cu dismenoree, ușoare dureri de cap, amețeli. La 6 luni dela începutul boalei s'a instalat amenoreea. La 2 ani dela debut i-a scăzut acuitatea vizuală a ochiului drept, aceasta scădere s'a pronunțat progresiv, până la complecta amauroasă. Cam la un an și jumătate dela debutul boalei, bolnava observă, că deși mănăcă foarte puțin, crește mereu în greutate. La 4 ani dela primele simptome amețelala a devenit mai gravă, durerile de cap în formă de accese, cari în tot decursul boalei, de vre-o câteva ori au fost însoțite de pierderea conștiinței și de convulsii tonico-clonice.

În anii din urmă, pe lângă fenomenele susamintite s'a pronunțat cefaleea foarte mult, însoțită de greață și uneori și de vărsături.

Examenul clinic: Obesitate, cu localizare pe trunchiu și în partea proximală a extremităților. Craniul sensibil la percuție, în mod difus. Mișcările active și pasive ale capului dureroase. În timpul mersului mișcări de apărare, pentru evitarea șguduirilor. Exoftalmie, pupile inegale, cea dreaptă midriatică și rigidă, cea stângă reacționează destul de bine la lumină și acomodatie. Turburări de sensibilitate nu prezintă. Este somnolentă, urinează foarte des, glicozurie. Lichidul cefalo-rachidian e xantocromic, cu tensiune mărită, reacția pentru globulină pozitivă, reacția coloidală pozitivă. Examenul radiologic pune în evidență o lărgire însemnată a șelei turcești, cu distrugerea parțială a apofizelor clinoide anterioare.

I-se aplică 6 ședințe de radioterapie, după ultimele 3, simptomele subiective ameliorează, obiectiv nici o schimbare. La 2

Aprilie se transpune la clinica chirurgicală pentru extirparea tumoarei.

Intervenția se face la 27 Maiu 1927, extirparea parțială a tumorei, după metoda lui Cushing. D-l Profesor Iacobovici constată prezența unei tumori, pătrunzând în craniu prin rezecarea peretelui anterior al șelei turcești. Din cauza consistenței fluctuente a tumorei, a extinderii ei pe un teritoriu mai mare în regiunea bazei mezocefalului, se renunță la extirpare, se tamponează și se închide orificiul trepanat. Starea gravă a bolnavei se menține; ea sucombă la 28 Mai 1927.

Autopsia se face la 28 Mai 1927 cu stabilirea diagnosticului de: Miodegenerescență cardiacă, hiperemie și edem pulmonar, ficat gras, splină toxică, nefroză, distrofie adiposo-genitală, tumoră hipofizară.

În urma intervenției chirurgicale șeaua turcească este deschisă către fosele nasale, lipsind peretele anterior a cavității șelare, o parte din lama cribroasă a osului etmoid și din septul nasal. Hipofiza nu se mai găsește, fiind înlocuită de o masă tumorală cât un ou de găină, așezată pe baza creierului. Tumoră este bine delimitată, prezintă o capsulă conjunctivo-fibroasă subțire, aderentă de pia mater. Nu și formează o lojă separată în creier, în schimb substanța cerebrală în dreptul tumorei este necrozată pe o întindere considerabilă, formațiunile bazale apăsate, chiasma, nervii și bandletele optice atrofiate.

În apropierea polului anterior al ambilor lobi temporali, câte o ramoliție, cari interesează atât substanța cenușie, cât și cea albă. Nucleii dela bază nu prezintă leziuni. Restul substanței cerebrale este hiperemic.

Făcând o secțiune în tumoră constatăm, că ea este extrem de moale, aproape difluentă, suprafața de secțiune prezentând o culoare cenușie-roșie, este acoperită cu sânge, ce se scurge în abundență. Corticala tumorei este bine păstrată, până la o grosime de 5 m/m. restul, masa centrală este ramolită, formând o substanță difluentă, difluentă, șocolatie nestrucutată.

Aspectul *istologic* al secțiunilor — luate din mai multe părți — este destul de polimorf. Structura architecturală a proliferației tumorale este cu predominanță cordonală, dat fiind juxta-poziția celulelor, pentru a forma travee mai mult sau

mai puțin subțiri. Pe lângă dispoziția cordonală, nu arareori găsim alveole mari, delimitate prin septe conjunctive subțiri. În interiorul alveolelor o cantitate de celule neoplazice. În unele secțiuni se observă o perturbație însemnată a structurii alveolelor cordonale, datorită extravazării de sânge. Sângele extravazat umplă alveolele, și în general spațiile preformate de stroma intercelulară, fină, determinând astfel o dislocare a celulelor. Ele nu se mai așează lângă-olaltă în aceste părți inundate de sânge, ci se găsesc diseminate, una cel mult două într'o insulă înconjurată de ser și globule roșii. Aceste teritorii din urmă sunt localizate mai cu seamă la periferia tumorei, sub capsulă.

Făcând *examenul citologic amănunțit*, constatăm următoarele: Celulele cari formează cordoanele și conținutul alveolelor, descrise mai sus, sunt în general de mai multe feluri. Majoritatea traveelor celulare este constituită însă din cele cu protoplasmă bine delimitată, destul de abundentă, conținând granulațiuni fine, foarte multe, eosinofile. Nucleul acestor celule este de obicei rotund, nu prea mare, destul de intens colorat, cu structură cromatiniană densă. — În alte părți protoplasmă este omogenă, amfofilă, colorându-se violet cu hemateină-cosină, sau Mallory, prinde însă kresofuchsina, acest colorant electiv pentru reacție. Nucleul acestor celule din urmă este mare, rotund sau ovalar, clar veziculos. Pe alocurea se observă alveole pline cu celule principale, cari prezintă protoplasmă rău delimitată, nuclei mici, rotunzi, intens colorați.

Sunt secțiuni cari prezintă multe elemente atipice: celule cu nuclei monstruoși, protoplasmă roz-palidă, negranulată, multe diviziuni celulare. Pe alocurea celule degenerative, cu nuclei picnotici, protoplasmă vacuolară,

Tesutul conjunctiv interstițial colorat cu van Gieson și Mallory, formează travee subțiri perialveolare, intercordonale; este foarte vascular, conținând vase, mai cu seamă capilare, pline de sânge. În zonele subcapsulare, dar și în profunzime se văd hemo-

ragii întinse, cari lasă nealterat scheletul conjunctiv, distrugând mai ales complexele epiteliale neoplazice.

În *rezumat* este vorba de un *epiteliom eosinofil*, plecat din lobul anterior al hipofizei. Tumora prezintă atipii celulare pe alocurea, cari pledează pentru o creștere extensivă rapidă, deși capsula conjunctivă — destul de groasă, — care învelește întreaga tumoră, nu permite o infiltrație difusă, distructivă în formațiile dimprejur.



Concluziuni generale.

1. In clasificarea tumorilor epiteliale ale lobului anterior hipofizei trebuie să ne conducă principiile istogenetice, singurul criteriu, care poate să ne dea rezultate satisfăcătoare. Celelalte feluri de clasificări sunt mai puțin recomandabile.

2. Aceste tumori vor fi numite epiteliome, Terminul de adenom îl vom abandona pentru două motive : *a)* aspectul structural al proliferațiilor tumorale este deosebit de aspectul obișnuit la tumorile glandulare. *b)* înlocuind terminul de adenom suntem de părerea autorilor moderni care tot mai mult se apropie de ideea că lobul anterior nu prezintă nici o secrețiune internă, valoarea lui funcțională la minimum redusă.

3. Malignitatea epiteliomului primitiv pituitar nu este în raport cu caracterele morfologice ale proliferației tumorale. Pentru acest motiv trebuie să luăm în considerare cu deosebire evoluția lui clinică, pe lângă aspectul cito-architectonic al neoplaziei.

4. Originea carcinomului primitiv pituitar atipic este indiscutabil hipofizară.

Cluj, la 27 Iunie 1927.

Văzut : bun de imprimat !

Președinte : ss. *Dr. T. Vasiliu.*

Decan : ss. *Dr. T. Vasiliu.*



Bibliografie.

Babeş, Sur certaines anomalies congen. de la tête déterminant une transformation simmétrique des 4 extremités (acrométagenese).

Compt. Rend. de l'Acad. des sciences, Paris 138/1902.

Berblinger u. Much, Das histologische Bild der Adenohypophyse bei Krebs u. Sarcomleidenden in Vergleich zur Schwangerschaftshypophyse.

Zentralblatt f. Gynecologie 477/1913.

Biedel, Physiologie u. Pathologie der Hypophyse. Referat geh. am 34 Kongress. f. inn. Med. in Wiesbaden No. 26, anul 1922.

Bock E., Beitrag zur Pathologie der Hypophyse.

Virchows Archiv. Bd. 252, anul 1926.

Bourguet Julien, Vue d'ensemble sur les tumeurs endocrâniennes déterminant l'hémianopsie. Leurs signes de localisation, en particulier sur les tumeurs perichiasmatisques.

Ann des maladies de l'oreille du larin etc. Tome XLVI, No. 1/1927.

Cagnetto, Neuer Beitrag zum Studien der Acromegalie mit besonderer Berücksichtigung der Frage nach dem Zusammenhänge der Acromagalie mit H. geschwülsten.

Virchow's Archiv. 187/1907.

Castello, Riccardo: Contribution a l'étude des substance grasses de l'hypoph. humain.

Arch. de med. exper. et d'Anat. Path. 26/1914—15.

Cooper Eugenia R. A. The Histology of the more important human endocrine organs at varions Ar. 1926.

Cushing Harvey Philadelphia. The Pituitary Bodi and its Disorders Clinical states produced by Disorders of tale Hypophysis cerebri/1922.

Delamare, Coloration de l'hyp. par le triacide de Ehrlich
C. R. Soc. Biol. Paris, 1904.

Dietmann D. Über die Drüsenmomente in der Neurohypophyse des Menschen.

Virchow's Archiv. B. 272, H. 1 1924.

Erdheim: Zur normalen u. pathologischen Histologie der H. Beiträge z. path. Anat. u. z. allg. Path. 33/1903.

Erdheim und Stumme, Über die Schwangerschaftsveränderungen der H.

Ziegler's Beiträge Bd. 1909.

Erdheim, Über das eosinophile u. basophile Adenom.

Frankf. Zeitschr. Pathol. 4/1910.

Erdheim, Über Nanosomia pituitaria.

Ziegler'se Beiträge 62/1916.

Erdheim, Über H-tumoren.

Wiener Med. Wochenschr /1924.

Erdheim, Pathologie der H-engeschwülste. Ergebn. der Allgem. Pathol. u. Path. Anat. v. Lubarsch u. Joest/1922.

Ewing James, New-York, Neoplastic Diseases.

Chapter CLVII (editia II-a) 1922.

Jánossy u. Horváth. Nachweis der Hypoph. — secrets in Liquor des menschlichen Cisterna cerebello-medullaris.

Klinisch. Wochenschr. 4/1925 H. 5.

Jonesco V. et Lavastin, Six types histologiques communes de 11 hypoph. humaine

Bull. et Mem. de la Soc. An. Paris/1912, 6 serie 14.

Jonesco: Neurohypophyse.

Archiv de Med. Tome 25/1913.

Jonesco Victor: Recherches sur l'origine de pigment du lobe posterieur de l'hypoph. humaine.

Arch. de med. exper. et d'An. Pat. 25/1913. P. 63.

Kiyono: Über das Vorkommen von Plattenepithelien in der H. Virchows Archiv 252 Heft. 1, 1924.

Kon J. H.-studien seltene Tumoren des H.-gegend).

Ziegler's Beiträge 44/1908.

Kiyono H: dr. (Japonia) Die Histopatologie der Hypophyse.

Virchows Archiv. Bd. 259 Heft. 2/1926.

Hoening: Untersuchung zur Histologie Der H.

Zeitschr f. d. ges. Neurol. u. Psych. 79/1922.

Kraus, Zur electiven Darstellung der eosinophilen Zellen der Hy.

Frankl. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 10/1912.

Kraus E. I.: Die Lipoidsubstanzen der Menschenh. y und ihre Beziehungen zur Secretion.

Ziegler's Beiträge B. 54/1912.

Kraus E. J. — Die Beziehungen der Zellen des Vorderlappens der menschlichen H. zueinander unter normalen Verhältnissen und in Tumoren.

Ziegler's Beiträge B. 58/1914.

Kraus: Das Kolloid der Schilddrüse u. Hy, des Menschen. Virchow's Archiv B. 218/1914.

Krause: Zur Kenntins der Übergangszellen des menschlichen Gehirnganges mit besonderer Berücksichtigung der Befunde bei der Progresiver Paralise.

Ziegler's Beiträge Bd. 62/1916.

Kraus Hypophyse u. Diabetes mellitus.

Virchow's Archiv. Bd. 228/1920.

Kraus: Zur Pathologie der basophilen Zellen der H.

Virchow's Archiv Bd. 247/1923.

Kraus: Die Hypophyse.

Handbuch der Speziellen Path. Anat. u. Hystologie Drüsen mit innerer Secretion Band VIII/1926.

Launois e. Muloni: Les cellules cyanophyles de l'hypoph. chez la femme enceinte.

Compt. rend des. seances de le Soc. Biol. 1. 448/1903.

Löwenstein: Die Entwicklung der Hy. adenome.

Virchow's Archiv Bd. 188/1907.

Marie et Marinesco G.: Sur l'anatomie' pathologique de l'acromégalie.

Arch. de med. experiment. et d'Anat. Pat./1891.

Marinesco et. Goldstein: Typus Froehlich par l'Hdrocefalus.

Nouv. Icon. de la Salpetrière 22/1909.

Maurer S. and Lewis D.: The Structure and diferentiation of the specific cellular elementes of the pars intermedia of the Hy. The journ. of. experiment. med. Vol. 36/1/VII/1922.

Maurer S. u. Lewis: Pars IntermediAZellen der H. des Hauschweines.

Zentralblatt f. allg. Path. 33/1923.

Obregia, Urechia et A. Popea, Un cas de dystrophie hypophysaire.

Nouv. Icon. de la Salp. No. 5—6, IX-X-XI-XII./1914-1915.

Paulesco N.: Effets des tumeurs artificielles introduites a la baze de cerveaux dans la region hypoph.

Ann. de Biol. 1./1911, Pag. 221.

Paulescu: Contribuțiuni la morfologia H-ei cerebrale
Rev. Științelor medicale II.

Policard A.: La pars intermedia de l'hypoph.

Anat. Bericht. 30. 229/1923—1924.

Priesel: Ein Beitrag zur Kenntnis des hypophysären Zwer-
gwuchses.

Ziegler's Beiträge Bd. 1920.

Reichmann: Über ein ungewöhnliches Krankheitsbild bei
H. adenomen.

Deutsch. Arch. f. klin. Med. 130.

Roth: Beitrag zur Kasuistik der Hy.-tumoren.

Ziegler's Beiträge Bd. 67/1920.

Roussy; *Martin et Dechaume*: Epitelioma atipique d'ori-
gine hypophysaire.

Bull. et Mem. de la S. de A. P. Paris/1924, 6 serie, Tom 21.

Salzer: Zur Entwicklung der Hy. bei Säugern.

Arch. f. microsc. Anat. Bd. 51/1898.

Scaffidi: Über den feineren Bau u. die Function der. H.
des Menschen.

Arch. f. microsc, Anatomie. 64/1904.

Schultze W. H.: Mädchen mit Athyreosis u. Zungen-grund-
tumor, Hauptzelladenom der Hy.

Virchow's Archiv Bd. 216/1914

Simmonds' Über sec. Geschwulste des Hirnanhangs u. ihre
Beziehungen zum Diabetes insipidus.

Münche. med. Wochschrift 1914, No. 4 s. 180.

Simmonds: Über das Vorkommen v. Riesenzellen in der H.
Virchow's Arhiv 223 Hcft. 3/1917.

Skrubisewski L.: Die Microphysiologie der H. cerebri u. ihr
Einfluss auf die übermässige Harnsection bei der genuinen
Schrumpfnieren.

Virchow's Archiv Bd. 256/1925.

Stendell: Zur vergleichenden Anatomie u. Hystol, der H.
Archiv f. microsc. Anatomie Bd. 82/1923.

Strada: Beiträge zur Kenntnis der Geschwülste der H.
u. der H.-gegend.

Virchow's Archiv Bd. 203/1911.

Thaon: Note sur la Secretion de l'hypophyse ses vaisseaux évacuateurs.

C. R. S. Biol. Paris 1907.

Thom W.: Untersuchung über normale u' path. H. Cerebri des Menschen.

Archiv f. microsc. Anatomie Bd. 57/1901.

Trautmann: Anatomie u. Histologie der H. cerebri einiger Säuger.

Archiv f. microsc. Anat. B. d. 74/1909.

Urechia et Ioseph: Glycosurie cerebrale dans la décours de la Syphilis du nevraxe.

Annales de medecine, Tome IX, No. 2/921.

Urechia et Fr. Graff: Le pituitrine comme tonique musculaire étude ergographique.

Annales de Med. Tome XII, No. 1, VII, 1922.

Urechia et Mihailescu: Sur un cas de troquet rebelle avec autopsie.

Bull. et Mem. de la Soc. Med. d'Hop. Paris 1926.

Wurmbrandt: Hystologische Untersuchungen an 3 operierten Fällen vom Akromegalie mit Hy-tumoren.

Ziegler's Beiträge Bd. 47/1910.

