

Die Keimblattepithelien sind polar differenzierte Zellen mit einer Haupt- und Nebenachse, einer basalen und einer freien Seite. Diese Urpolarität ist bei allen weiteren Prozessen in der Entwicklung von besonderer Bedeutung. RABL unterscheidet im Laufe der Ontogenese „Epithelialgewebe“ und „Apothelialgewebe“ als sekundäre Bildungen. Von den Epithelialgeweben, zu welchen RABL auch die Blutzellen und das Gefäßwandendothel rechnet, leiten sich die Apothelialgewebe ab, die im Gegensatz zum Epithel ihre spezifische Differenzierung an der basalen Seite durchmachen und mittels dieser in Verbindung mit entfernter liegenden Gebilden treten. Zu den Apothelialgeweben gehören:

1. Das Nervengewebe; in den Neuroblasten treten die spezifischen Produkte zuerst an der basalen Seite auf. Die Neurofibrillen wachsen dann in der Richtung der Hauptachse aus (HELD).

2. Das Muskelgewebe; die Myofibrillen treten in den Muskelepithelzellen ebenfalls an der basalen Seite zuerst auf, wachsen aber in der Richtung der Nebenachse (HELD).

3. Das Mesenchym; die Differenzierung beginnt hier ebenfalls an den basalen Zellseiten der Urwirbelepithelien, an denen die weitverzweigten Cytoplasmafortsätze das „epitheliale Bindegewebe“ zusammenweben und an denen die Mesenchymzellen austreten (HELD).

Die ontogenetische Entwicklung läßt also erkennen, wie das Mesenchym, aus dem „epitheliales Bindegewebe“ von HELD durch Einwachsen von Mesodermzellen in dasselbe hervorgegangen, infolge morphologisch verschiedenartiger und auch zeitlich verschieden einsetzender Fibrillationsprozesse immer reicher an Interzellularsubstanz wird, wie es besondere, nicht identische Formzustände durchläuft, die auffällige Strukturunterschiede zeigen. Beide Bildungen, das Mesenchym und das erwachsene Bindegewebe, sind Anfang und Ende eines irreversiblen Entwicklungsprozesses. Die mannigfaltigen, extra- und intracellulär gelegenen Faserarten (kollagene, elastische, retikuläre Fasern,

Fibrogliafibrillen) stellen Formationen dar, welche vielleicht ein sichtbarer Ausdruck der heterogenen und differenzierten Qualitäten des Protoplasmas der Zellen sind, die sich mikrochemisch zunächst noch nicht nachweisen lassen, sondern die nur auf Grund des verschiedenartigen Charakters der Zellprodukte erschlossen werden können.

Literatur: S. ALFEJEW, Z. Zellforsch. 3 (1926). — K. BAUER, Z. mikrosk.-anat. Forsch. 35 (1934), im Druck. — N. CHLOPIN, Arch. exper. Zellforsch. 12 (1931/32). — H. PLENK, Erg. Anat. 27 (1927). — F. STUDNICKA, Z. Zellforsch. 3, 4 (1926) — Die Organisation der lebendigen Masse. Handb. d. mikr. Anat. d. Menschen 1929 I, 2. — J. SCHAFER, Anat. Anz. 19 (1901) — Vorlesung über Histologie und Histogenese. Leipzig 1920 — Die Stützgewebe. Handb. d. mikr. Anat. d. Menschen 2, 2 (1930). — A. HARTMANN, Arch. f. mikr. Anat. 76 (1910). — F. WASSERMANN, Die Differenzierung der lebendigen Masse. Handb. d. mikr. Anat. d. Menschen 1, 2 (1929). — H. HELD, Die Entwicklung des Nervengewebes der Wirbeltiere. Leipzig 1909 — Die Entwicklung des Axenskelets der Wirbeltiere. Abh. sächs. Akad. Wiss., Math.-physik. Kl. 38 (1921). — C. RABL, Über die Prinzipien der Histologie. Verh. anat. Ges. 3. Vers. 1889 (Berlin). — A. MAXIMOW, Bindegewebe und blutbildende Gewebe. Handb. d. mikr. Anat. d. Menschen 2, 1 (1927) — Z. mikrosk.-anat. Forsch. 17 (1929). — E. LAGUESSE, Archives de Biol. 31 (1921). — I. NAGEOTTE, C. r. Soc. Biol. Paris 79 (1916); 82 (1919); 87 (1922). — F. TELLO, Z. Anat. 65 (1922). — C. KRAUSPE, Virchows Arch. 237 (1922). — I. FERGUSON, Amer. J. Anat. 13 (1911/12). — F. MARCHAND, Die örtlichen reaktiven Vorgänge. (Lehre von der Entz.) In KREHL-MARCHAND, Handb. d. allg. Path. 1924. — K. PETER, Z. Anat. 72 (1924); 73 (1924); 75 (1925). — W. HUECK, Beitr. path. Anat. 66 (1920). — W. v. MÖLLENDORFF, Z. Zellforsch. 3 (1926); 15 (1932). — MALLORY u. PARKER, Amer. J. Path. 3 (1927). — A. FISCHER, Z. Anat. 98 (1932). — v. KORFF, Erg. Anat. 29 (1932). — O. RANKE, Sitzgsber. Heidelberg. Akad. Wiss., Math.-physik. Kl. Abt. B 1913 u. 1914. — G. A. BAITSSELL, J. of exper. Med. 21 (1915). — Amer. J. Physiol. 44 (1917). — F. LUDWIG, Arch. exper. Zellforsch. 9 (1930). — W. BLOOM, Arch. exper. Zellforsch. 9 (1929). — R. L. MCKINNEY, Arch. exper. Zellforsch. 9 (1929). — P. SNESSAREW, Erg. Anat. 1932, 29. — O. HERTWIG, Lehrb. der Entwicklungsgeschichte des Menschen und der Wirbeltiere. Jena 1915.

ORIGINALIEN.

DIE NEUROREGULATION DER MENSCHLICHEN SCHILDDRÜSE UND IHRE STÖRUNGEN BEIM MORBUS BASEDOW*.

Von

Dr. PAUL SUNDER-PLESSMANN.

Aus der Staatl. Preuß. Chirurgischen Universitäts-Klinik Münster (Westf.) (Prof. Dr. H. COENEN).

Es liegt wohl in der Schwierigkeit der anzuwendenden Untersuchungstechnik begründet, daß trotz der zahllosen Arbeiten, die namentlich im letzten Jahrzehnt über die Schilddrüse und den Morbus Basedow erschienen sind, gerade in den ungemein wichtigen Fragen der Neuroregulation der menschlichen Schilddrüse erhebliche Lücken bestehen. Dieser Mangel machte sich auch noch auf dem 2. Internationalen Kropfkongreß deutlich bemerkbar, der anfangs August 1933 in Bern unter großer Beteiligung des In- und Auslandes stattfand. Während die meisten Redner infolge Mangels positiver diesbezüglicher Untersuchungsergebnisse die gegenseitige Rolle der Schilddrüse und des Nervensystems nur kurz streifen konnten, gingen allein JOSSELYN DE JONG und OSWALD etwas näher darauf ein. Und OSWALD war es, der in erster Linie die Meinung vertrat, es sei die funktionelle Einheit Schilddrüse-Nervensystem-Erfolgsorgan von der Seite des Nervensystems her zu erklären, und demzufolge seien auch die Thyreotoxikosen vorwiegend zentraler Genese. Wir möchten dazu schon jetzt bemerken, daß wir ganz unabhängig von OSWALD und auf völlig anderem Wege zu genau derselben Schlußfolgerung gekommen waren.

* Vortrag in der Medizinischen Gesellschaft in Münster (Westf.) am 15. Januar 1934, und der 84. Tagung Niederrheinisch-Westfälischer Chirurgen in Düsseldorf am 20. Januar 1934.

An der Erforschung der Schilddrüse und des Morbus Basedow haben sich allezeit Internisten und Chirurgen gleich energisch betätigt, und was oben von OSWALD auf interner Seite festgestellt wurde, das betonte SAUERBRUCH auf chirurgischer Seite, an dessen Ausführungen über den Morbus Basedow während des Chirurgenkongresses in Berlin 1931 ich erinnern möchte. Zwar wurde auch schon von anderen auf die Wichtigkeit des Nervensystems, insbesondere des *sympathischen* für die Tätigkeit der Schilddrüse hingewiesen (PIERRE MARIE, CHARCOT u. a.), aber es war doch in erster Linie F. SAUERBRUCH, der in prägnanter Form auf Grund zahlreicher klinischer Beobachtungen diese wichtigen Wechselbeziehungen herausarbeitete.

Auf die bisherigen Arbeiten über die Schilddrüse von anatomischer Seite werden wir in unseren ausführlichen Darlegungen über die Neuroregulation der menschlichen Schilddrüse und ihre Störungen bei Morbus Basedow, *Struma colloidosa*, *Strumacyste* und *malignem Adenom* näher eingehen; dort werden unsere Befunde an Hand zahlreicher Mikrophotogramme im einzelnen beschrieben (Dtsch. Z. Chir. 1934), was an dieser Stelle infolge Raummangels nicht möglich ist. Es sei hier nur festgestellt, daß die diesbezüglichen anatomischen Arbeiten, die zum größten Teil noch aus dem vorigen Jahrhundert stammen, recht unzureichende Ergebnisse aufweisen. Soweit sie nicht von offensichtlichen Kunstprodukten erzählen, ist in einigen wenigen des letzten Jahrzehnts kaum mehr als ein „Etappenbefund“ niedergelegt, wobei kaum ein Bruchteil dessen gefunden wurde, was die Schilddrüse tatsächlich birgt. — Hingewiesen aber sei schon hier auf BRAEUCKERS *makroskopische* Präparationen (1922), welcher der Schilddrüse Nervenfasern von Vagus und Sympathicus zuschreibt.

Unsere Untersuchungen beginnen dort, wo BRAEUCKER aufhört, nämlich im Inneren des Organs. Wir konnten unsere

Untersuchungstechnik (modifizierte BIELSCHOWSKY-Methode) in den letzten Jahren immer mehr vervollkommen, so daß es uns schließlich möglich wurde, die feinsten Neuro- und Protoplasmastrukturen der Schilddrüse klar zu erfassen und in Tausenden von Präparaten (meist Serienschritten) eindeutig niederzulegen. Dabei sind wir zu ungeahnten Ergebnissen gekommen, und es ist nur das eine bedauerlich, daß diese feinen Strukturen sich im Mikrophotogramm nur behelfsmäßig darstellen lassen, weil sie zu zart und fein sind, dazu sich durch verschiedene Ebenen winden und eine Betrachtung mit starker Vergrößerung bei Ölimmersion erheischen.

In jüngster Zeit mehren sich die *experimentellen* Arbeiten, die dem sympathischen Nervensystem eine entscheidende Rolle in der Schilddrüsentätigkeit einräumen (FETSCHERIN, GRAN, s. diese Wschr. 1933). Von ganz besonderem Interesse sind die schönen experimentellen Arbeiten bzw. Ergebnisse von H. REIN, K. LIEBERMEISTER und D. SCHNEIDER (s. diese Wschr. 1932, Nr 39, 1636). Diese stellten zunächst auffallende Beziehungen zwischen Thyreoideal durchblutung und allgemeinem Blutdruck fest, und zwar ergab sich, daß die Durchblutung der Schilddrüse entweder genau im Sinne des Blutdrucks verlief oder aber das Spiegelbild desselben darstellte. Im weiteren Verlauf ihrer Untersuchungen stellten REIN, LIEBERMEISTER und SCHNEIDER fest (belegt durch Wiedergabe einer Reihe exakter Kurven), daß die *Schilddrüsendurchblutung weitgehend von den „neurovegetativen Receptorenfeldern“* [P. SUNDER-PLESSMANN, Klin. Wschr. 1933, Nr 47, 1832 und Z. Neur. 147, 414 (1933)] *des Sinus caroticus, jener wichtigen reflexogenen Gefäßzone am Anfangsteil der A. carotis interna („Sinusreflexe“ nach H. E. HERING) dauernd gesteuert wird.* Es ergab sich im einzelnen, daß vom Carotissinusnerven dauernd eine Herabsetzung des Vasomotorentonus der Schilddrüsengefäße reflektorisch ausgeht. Jede stoßartige Druckerhöhung im Sinus c. — normaliter durch die anprallende Blutwelle, die bei jeder Systole des Herzens in den Sinus c. geworfen wird — führt zu einer beträchtlichen Vasodilatation in der Schilddrüse. Bei elektrischer Reizung des Sinusnerven kann man eine Durchblutungsgröße der Schilddrüse beobachten, die der Ruhedurchblutung der gesamten A. carotis communis entspricht. Während der Reizung des Sinusnerven kommt es zur Vasokonstriktion im übrigen Aufspaltungsgebiet der Arteria carotis communis, d. h. es besteht ein Antagonismus zwischen Kopf- und Schilddrüsengefäßen. Es fand sich des weiteren, daß die wichtigsten vasokonstriktorischen Fasern der Schilddrüsengefäße über den Halssympathicus verlaufen, wobei der Sympathicus jeweilig zu den beidseitigen Drüsen Fasern abgibt, wie die Forscher auf Grund ihrer Experimente schlossen. Die Experimente ergaben jedoch, daß die Wirkung auf die gleichseitige Drüse überwiegt. Schließlich fanden REIN und seine Mitarbeiter noch, daß diese dargelegte Wirkung vom Sinus caroticus aus über die Medulla oblongata und den Halssympathicus zu der Schilddrüse gelangt. Aus den Experimenten mußte aber außerdem noch offensichtlich auf eine einseitige direkte nervöse Verbindung zwischen Carotissinus und Schilddrüse geschlossen werden, die nicht über den Halssympathicus als Umweg führt, und die erstaunlicherweise — wie die Experimente bewiesen — sehr viel wirksamer ist als die indirekte Nervenverbindung über die Medulla oblongata. Somit erschlossen diese Untersuchungen von H. REIN und seinen Mitarbeitern einen neuen wichtigen Wirkungskreis der Sinusreflexe nach H. E. HERING, über deren bislang bekanntgewordenen Funktionen C. HEYMANS, Gent, in der Januarsitzung der Medizin. Ges. in Köln a. Rh. 1933 zusammenfassend berichtete (s. diese Wschr. 1933, Nr 30, 1197 den entsprechenden Sitzungsbericht unter C. HEYMANS, Gent, und A. K. M. NOYONS, Utrecht).

Was nun die Schilddrüse betrifft, so war es eine recht langwierige und mühevollte Arbeit, das neurohistologische Substrat dieses ungemein wichtigen Regulationsvorganges darzulegen. Um so erfreulicher aber waren schließlich die Ergebnisse, die uns neue überraschende und erstaunliche Einblicke gewährten, sowohl hinsichtlich der normalen Neuroregulation der menschlichen Schilddrüse als auch ihrer Störungen beim Kropf und besonders beim Morbus Basedow.

Es kann vorkommen, daß man Wochen und Monate täglich eine große Anzahl von Nervenpräparaten der Schilddrüse anfertigt, ohne daß man auch nur die Spur einer Neurofibrille, geschweige einen terminalen Nervenapparat zu sehen bekommt. Aus solch negativen Ergebnissen ist schon von manchen Forschern der Schluß gezogen worden, das Organ, dem sie ihre Untersuchung zuwandten, habe gar keinen bzw. nur einen spärlichen Nervenapparat. Dieser Schluß geht aber nicht an. So schöne Schlüsse man — bei gesammelter Erfahrung und selbstverständlicher steter Selbstkritik — aus gut gelungenen Nervenpräparaten, insbesondere wenn es sich um Serien handelt, ziehen kann, so wenig, ja absolut gar nichts bedeutet ein negatives Präparat; es bedeutet eben nur, daß man den Nervenapparat nicht *fand*, niemals aber, daß er nicht da ist.

Bei der Schilddrüse machten sich diese Schwierigkeiten und Launenhaftigkeiten der notwendigerweise anzuwendenden Technik ganz besonders bemerkbar, was wohl in erster Linie mit dem eigenartigen Sekret dieser endokrinen Drüse zusammenzubringen ist. Was aber in gut gelungenen Nervenpräparaten der menschlichen Schilddrüse sich dem betrachtenden Auge darbietet, übertrifft alle Erwartungen. Zweierlei fällt

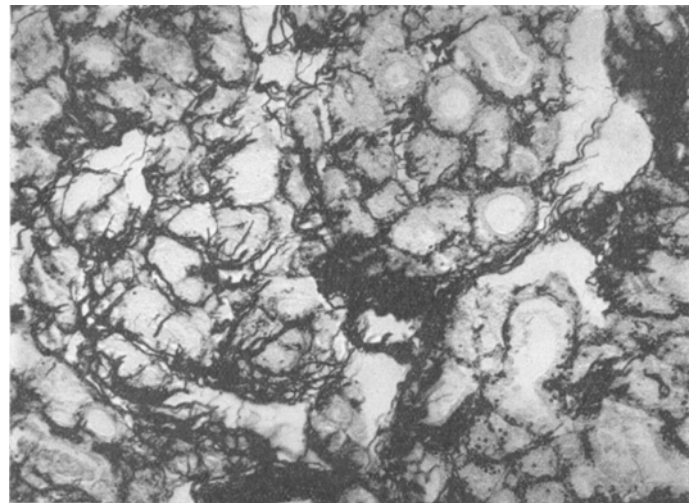


Abb. 1. Das Übersichtsphotogramm zeigt, wie *jeder* Follikel der normalen menschlichen Schilddrüse von einem ungemein reichhaltigen sympathischen Nervenplexus feinsten Kalibers versorgt wird. — Auf $\frac{1}{10}$ verkleinert.

alsdann sogleich auf: 1. daß die menschliche Schilddrüse über einen ganz außerordentlich reichhaltigen peripheren Nervenapparat verfügt und 2. daß es sich dabei fast ausnahmslos um *marklose* Neuroelemente handelt. Dies läßt sich schon bei schwacher Vergrößerung aus Übersichtsbildern deutlich erkennen, wie auch im Mikrophotogramm 1 zu sehen ist. Wie man erkennt, wird jeder einzelne Drüsenfollikel von einem mächtigen Nervenplexus feinsten Kalibers versorgt. Wir haben nun an Tausenden von Präparaten — die zu 95% *Serienschritte* der gesamten menschlichen Schilddrüse darstellen — das Woher und Wohin dieses gewaltigen und im einzelnen doch so ungemein feinen und zarten Nervenplexus feststellen können und fanden dabei, daß der Weg, auf dem er in die Schilddrüse gelangt, ein sehr vielseitiger ist. Sowohl mit dem Nervus *recurrens* als auch mit dem N. laryngeus superior, vor allen Dingen aber auch mit den Gefäßen, und zwar sowohl den oberen wie den unteren Thyreoidealgefäßen, gelangen diese Massen von marklosen Nervelementen in die Schilddrüse hinein. Im Organ selber teilen sie sich alsbald septenförmig auf, um dann plexusartig zu den Drüsenfollikeln zu treten. Alsdann werden diese marklosen Neurofibrillen so ungemein fein und zart, daß man gezwungen ist, sie mit stärkster Vergrößerung und Ölimmersion zu betrachten, wenn man ihr weiteres Verhalten feststellen will.

Und nun ergibt sich zunächst als erstaunliche Tatsache der Befund, daß — im Gegensatz zu den Annahmen früherer Forscher, die behaupteten, die Schilddrüse habe nur Gefäß-

nerven — der ungeheure Plexus markloser Gefäßnerven von den Organnerven *in gar keiner Weise zu trennen ist*. Er bildet ein absolut untrennbares Ganzes. Aus Abb. 2 ist zu sehen, was wir tausendfach bestätigt fanden, daß die feinen marklosen Neurofibrillen ganz kontinuierlich von den muskelfreien Organcapillaren auf die eigentlichen Drüsenzellen übergehen. Abgesehen davon, daß man schon auf Grund dieses Befundes — im Einklang mit den oben besprochenen experimentellen Ergebnissen und den unten darzulegenden klinischen Beobachtungen — mit größter Sicherheit auf die *sympathische* Natur dieser marklosen Neuroelemente schließen kann, können wir feststellen, daß es sich hier um ganz und gar dieselben Elemente handelt, die wir innerhalb jeder sympathischen Ganglienzelle als direkte sympathische Neurofibrillen immer wieder aufs neue vor uns sehen. Dieser ungemein mächtige Nervenplexus der Schilddrüse geht, wie auch in der Abb. 2 ersichtlich und in den Originalpräparaten allezeit aufs schönste überzeugend

deutend, nunmehr *von der Capillarwand abdrückt und im kontinuierlichen Zusammenhang weiterziehend in der Tat Zelle um Zelle der normalen menschlichen Schilddrüse neuroplasmatisch zu einer funktionellen Einheit verbindet*. Auch hier bei jeder einzelnen Schilddrüsenzelle wieder das gleiche Verhalten wie in der Capillarwand: diffundierender kontinuierlicher Übergang *in das Plasma der Drüsenzelle, sie so als Terminalreticulum durchziehend*, ohne eigentliche Endigung von Zelle zu Zelle laufend — eine Feststellung, die im strikten Gegensatz steht zu den bisherigen Auffassungen, denen zufolge das Nervensystem an den Zellen der Peripherie „*endigen mußte*“. Nur PH. STÖHR hatte schon seit Jahren die Theorie aufgestellt vom vegetativen „peripheren Syncytium“, eine Theorie, die um so genialer genannt werden muß, als sie im direkten Gegensatz zur bestehenden allgemeinen Auffassung sich befand, nunmehr aber auf Schritt und Tritt bestätigt werden kann.

Was ergibt sich nun aus diesen erstaunlichen Befunden

bezüglich der Neuroregulation der menschlichen Schilddrüse?

Zunächst einmal die Tatsache in klarster und eindeutigster Weise, daß eine *weitestgehende Abhängigkeit der menschlichen Schilddrüse normalerweise vom Nervensystem, insbesondere vom sympathischen, bestehen muß*. Nun erst finden die diesbezüglichen klinischen Beobachtungen ihre volle Erklärung. Darauf werden wir in unseren Darlegungen in der Dtsch. Z. Chir. 1934 ausführlich zu sprechen kommen, wobei wir auch die diesbezüglichen Operationsprotokolle bei M. Basedow aus der Rostocker Chirurg. Univ.-Klinik (v. GAZA) besprechen werden, die vor einigen Wochen H. CURSCHMANN in der Festschrift zu OTFRIED FOERSTERS 60. Geburtstag [Z. Neur. 148 (1933)] veröffentlichte.

Des weiteren ergibt sich aber aus unseren Untersuchungsergebnissen mit logischer Konsequenz und Notwendigkeit der bedeutungsvolle Schluß, daß *Durchblutung und Sekretionstätigkeit der menschlichen Schilddrüse gleichzeitig geregelt werden müssen*. Denn eine Trennung ist, wie wir am neuromorphologischen Substrat sahen, kaum möglich und bei den allenthalben festgestellten kontinuierlichen,



Abb. 2. Normale menschliche Schilddrüse. Zeiss Binokul. 10×. Obj. Apochrom. 2 mm. Öl-Imm. Sympathisches effektorisches Terminalreticulum geht kontinuierlich von Capillare (C) auf die Schilddrüsenzellen über, um dort jede Zelle zu durchziehen. und so — kontinuierlich weiterlaufend — Zelle um Zelle der normalen menschlichen Schilddrüse neuroplasmatisch zu einer funktionellen Einheit zu verbinden. — Eine Trennung von sympathischer Gefäß- und Drüseninnervation besteht in keiner Form.

erkannt werden kann, vermittelt eines allerfeinsten, alveolär strukturierten, spinnwebbezarten terminalen Netzwerkes in das Plasma der Capillarwand allenthalben über. Ich habe an den vielen Tausend von Präparaten der menschlichen Schilddrüse immer wieder aufs neue den Eindruck gewonnen, daß es sich hier in der Tat um einen protoplasmatisch diffundierenden Vorgang handelt. Es ist ein Analogon zum „Terminalreticulum“, das PH. STÖHR und seine Schüler, insbesondere K. A. REISER, in anderen Gefäßen und Capillaren des Organismus aufgefunden haben. Und wie diese Forscher dort den Zusammenhang — es handelt sich in erster Linie um den Magen-Darm-Kanal — von Gefäß- und Organnerven feststellten, so ist auch in der Schilddrüse genau das gleiche Verhalten des vegetativen Nervensystems zu sehen. Es erscheint geradezu wunderbar in den Präparaten der Schilddrüse — eine schwache Vorstellung davon gewährt Abb. 2 — wie nun dieser ungeheure sympathische Nervenplexus nach Bildung eines feinsten Terminalreticulus innerhalb der Capillarwand dort keineswegs endigt, sondern, sich gleichsam wieder ver-

neuroplasmatischen Übergängen ist es überhaupt nicht denkbar, daß ein Innervationsimpuls etwa an der Capillarwand halt macht. Vielmehr wird er in jedem Fall auf das gesamte sympathische Organsyncytium irradiieren, wobei in der Tat *jede einzelne Drüsenzelle erfaßt wird*. Weiterhin ist von Wichtigkeit, daß die Schilddrüse trotz dieses ungeheuren Reichtums an sympathischen Nerven mit größter Wahrscheinlichkeit *keine einzige periphere Ganglienzelle besitzt*. Wir konnten bis jetzt in den Tausenden von Serienschnitten der menschlichen Schilddrüse auch nicht *eine einzige* periphere Ganglienzelle auffinden, die sich sonst — im Gegensatz zu den peripheren Neurofibrillen — verhältnismäßig leicht auffinden lassen, wenn sie vorhanden sind. Aus diesem Mangel der Schilddrüse an peripheren Ganglienzellen, die man eigentlich unseres Erachtens zahlreich dort hätte erwarten sollen, dürfte wohl die recht wichtige Erkenntnis hervorgehen, daß *die Schilddrüse weitgehend von zentralnervösen Impulsen abhängig ist* und in keiner Weise über periphere nervöse Automatie verfügt mittels intramuraler Axonreflexe. Sie unterscheidet sich darin aufs stärkste etwa

vom Respirationstrakt, Digestionstrakt und auch dem Herzen; wo eine weitgehende Möglichkeit peripherer nervöser Selbststeuerung besteht infolge eines ungemein reichhaltigen intramuralen Ganglienapparates.

Bevor wir nun diese, uns recht wichtig erscheinenden Schlußfolgerungen in Beziehung zum Morbus Basedow bringen, möchten wir die Aufmerksamkeit erst noch auf etwas anderes lenken.

Es fiel uns nämlich bei unseren Untersuchungen auf, daß die Schilddrüsengefäße des Menschen, insbesondere die Arteria thyroidea superior, über einen ungemein reichhaltigen Nervenapparat verfügen, den wir auf Grund unserer bisherigen Erfahrungen für einen *receptiven*, *sympathischen* Nervenapparat halten. Er findet sich tief in der Gefäßwand, meist zwischen elastischem Bindegewebe, wobei er sich dem betrachtenden Auge durchweg in Form von Schlingenterritorien zeigt, wie die Mikrophotographie der Abb. 3 eines wiedergibt. Wir haben beobachten können, daß auch zwischen diesen Schlingenterritorien und dem mesenchymalen Gewebe ein elementarer, kontinuierlich-plasmatischer Zusammenhang besteht. Diese sympathischen Schlingenterritorien erinnern uns an einen Typ von vegetativen, receptiven Nervenapparaten, die wir im Sinus caroticus des Menschen dargestellt haben, und von dem ein schön gelungenes Mikrophotogramm in 2 Ebenen unsere Arbeit in der Z. Neur. 147 (1933) auf S. 426 zeigt. Aber obwohl es sich um Schlingenterritorien ähnlicher Struktur handelt, sind wir doch der Meinung, daß es Nervenapparate ganz verschiedener Systeme sind. Wir haben den sicheren Beweis geliefert [s. Z. Neur. 147 (1933)], daß die von uns beschriebenen Nervenapparate im Sinus caroticus des Menschen, von denen wir eine ganze Reihe verschiedener Typen feststellten, *receptive* Nervenapparate von rein *parasympathischem* Wirkungsmodus sind. Wir nannten sie die „neurovegetativen Receptorenfelder“ und sahen in ihnen, wie wir das an Durchschneidungsversuchen als absolut sicher nachweisen konnten, die nervösen Aufnahmeapparate für die Sinusreflexe nach H. E. HERING. Sie kommen in ganz charakteristischer Weise stets aus einem dicken Markmantel, nach dessen Verlassen sie vermittels terminaler Netzwerke ein riesiges Receptorenfeld bilden. Hier aber in der Arteria thyroidea superior des Menschen sind wir zwar auch der Meinung, daß es sich um *receptive* vegetative Nervenapparate handelt; aber wir glauben auf Grund ganz bestimmter Erkenntnisse und eines bestimmt gerichteten experimentellen Vorgehens, worüber in Dtsch. Z. Chir. 1934 ausführlich berichtet wird, daß es sich hier in der A. thyroidea sup. um einen receptiven reinen *Sympathicus* handelt. Es legt das die Annahme nahe, daß die Schilddrüsenarterien vermittels dieser receptiven Sympathicus-elemente über einen gewissen antagonistischen Nervenapparat gegenüber dem Sinus caroticus verfügen, der vermutlich bei extremer Blutfülle der Schilddrüsengefäße infolge Dilatationsimpulse vom Sinus caroticus reflektorisch als Schutzapparat eine Kontraktion der Thyroidealgefäße veranlassen dürfte. Daß es sich hier um *receptive* Apparate handelt, dafür spricht auch die klinische Erfahrung; denn jeder Operateur weiß, daß die Patienten im Augenblick der Ligatur der Polararterien bei Strumektomien regelmäßig einen Schmerzlaut von sich geben. Das ist ein *Sympathicusschmerz*! Denn infolge der unphysiologisch hohen Reizung dieser sympathischen receptiven Nervenapparate in der Gefäßwand durch die Ligatur tritt eine Irradiation von den medullären Zentren, bis zu denen normalerweise nur ihre Impulse gelangen dürften, weiter hinauf zur hinteren Zentralwindung ein, um alsdann die Schmerzempfindung zum Bewußtsein kommen zu lassen. Wie wir schon an anderer Stelle [Dtsch. Z. Chir. 240 (1933)] bei Lungenoperationen vor der Bronchienligatur und bei Operationen in der Nähe des Sinus caroticus (insbesondere bei Encephalographie) eine Lokalanästhesie entweder durch vorsichtige Novocaininfiltration bei den Bronchien oder Auflegen eines Novocaintupfers auf den Sinus caroticus empfahlen (s. Sitzungsbericht des Chirurgenkongresses 1933), so hat es uns auch hier bei der Ligatur der A. thyroidea superior interessiert zu erfahren, daß man an der Payerschen Klinik in Leipzig schon bereits eine vorsichtige adventitielle Novocain-

infiltration vornimmt, bevor das Gefäß abgebunden wird. Es ist diese Vorsicht ganz gewiß zu empfehlen; denn nicht nur wird so der Schmerz vermieden, sondern vor allen Dingen dadurch unangenehme *Shockerscheinungen* vorgebeugt, die unter Umständen bei besonders disponierten Individuen* zu bedrohlichen Folgen führen können. Es genügt aber wohl eine kurze Umlegung des Gefäßes mit einem Novocaintupfer, bevor man die Ligatur ausführt.

Es ist uns nun weiterhin bei den Untersuchungen von Basedow-Strumen aufgefallen, daß sich hier *weitgehende Veränderungen am sympathischen Terminalreticulum finden*, und zwar handelt es sich um Veränderungen im *degenerativen* Sinne. Die objektive Beurteilung dieser Dinge ist im einzelnen manchmal ungemein schwierig; aber schon im Verlauf unserer Degenerationsstudien im Sinus caroticus [Z. Neur. 147 (1933)] konnten wir diesbezügliche Erfahrungen sammeln und sehen, in welcher Form überhaupt das vegetative Nervensystem degeneriert. Dort handelte es sich um *receptive* Elemente, die aus Achsenzylindern mit dicken Markmänteln stammten, und die infolge operativer Durchschneidung des Sinusnerven schon nach wenigen Tagen ausgesprochene und klar erkennbare degenerative Stigmen aufwiesen. Hier aber, in der Schilddrüse, sehen wir in dem sympathischen Terminalreticulum, das Capillarwand und Drüsenzellen gleichzeitig kontinuierlich durchzieht, ein *efferentes*, *zentrifugales* oder — wie wir es schon früher genannt haben — ein „*effektorisches*“ sympathisches Terminalreticulum, das keinen peripheren Reiz aufnimmt wie die Neuroreceptoren im Sinus caroticus, sondern vielmehr Reize vom Zentralnervensystem zur Capillarwand und Drüsenzelle hinsendet. Es ist nun eine Eigenart dieses *effektorischen* sympathischen Terminalreticulus, daß es im allgemeinen ungemein schwer, fast überhaupt nicht, durch operative oder experimentelle Eingriffe zur Degeneration gebracht werden kann. Denn was schadet ihm eine Nervendurchschneidung, wenn es in unermesslicher Anzahl (in der Bahn sensibler und motorischer Spinal- und Hirnnerven, vor allen Dingen dazu noch in der Wand sämtlicher Gefäße) reichlichst in das Organ hineingelangt! Dazu es noch, wie wir sahen, im Organ auf die denkbar massigste Weise allenthalben protoplasmatisch anastomosiert und daher vollauf Ernährung findet.

Da es uns nach diesen Überlegungen also durch einfache Nervendurchschneidung nicht gelingen konnte, experimentelle Degenerationsstudien am effektorischen sympathischen Terminalreticulum zu betreiben, sahen wir uns gezwungen, einen etwas umständlicheren Weg zu beschreiten. Indem uns die benutzte recht mühevoll Methodik einmal das gewünschte Untersuchungsmaterial lieferte, bot sie uns des anderen gleichzeitig Gelegenheit zu interessanten Beobachtungen, die mit unserem Thema über Schilddrüse und Morbus Basedow in direktem Zusammenhang stehen. Wir werden die angewandte Methodik in unseren Ausführungen in der Dtsch. Z. Chir. 1934 genau darlegen; hier sei kurz folgendes dazu bemerkt:

Versuchstier war das sog. „Axolotl“ (*Amblystoma mexicanum*), erwachsenes Tier bis zu 25 cm lang, eine Molchart, die in den mexikanischen Seen beheimatet ist**. Das normale Tier lebt im



Abb. 3. Nervöses Schlingenterritorium in der Arteria thyroidea superior des Menschen. Es handelt sich mit größter Wahrscheinlichkeit um *receptiven* (afferenten) *Sympathicus*.

* Vgl. unsere erhobenen Befunde und diesbezüglichen Ausführungen beim Status thymico-lymphaticus in der Dtsch. Z. Chir. 1934.

** Die Tiere erhielten wir aus der Aquariumszüchtung von Herrn Prof. Dr. E. KURZ, dem an dieser Stelle verbindlichst gedankt wird.

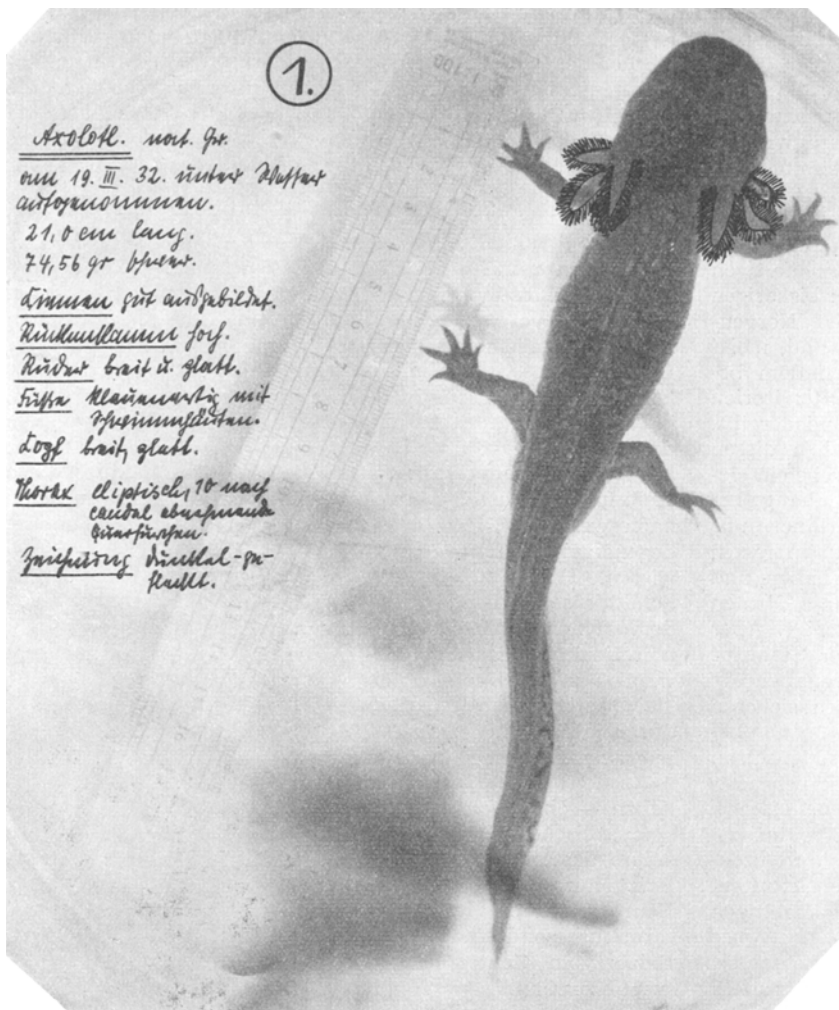


Abb. 4 (1). „Axolotl“ (*Amblystoma mexicanum*), normales Tier, lebt unter Wasser, atmet durch Kiemen. Auf $\frac{1}{10}$ verkleinert.

tiefen Wasser und hat, wie das Lichtbild der Abb. 4 (1) zeigt, an jeder Kopfseite 3 Kiemen, mit denen es unter Wasser atmet, indem es die Kiemen alle Augenblicke kräftig gegen das Wasser schlägt, um auf diese Weise das Wasser durch den feinen Lamellenbesatz der Kiemen zu drücken, wobei durch den in diesem Lamellenbesatz reichlich vorhandenen Capillarplexus der Sauerstoff dem durchstreichenden Wasser entnommen wird. Von diesen Tieren haben wir nun eine Reihe mit frischer Schilddrüsensubstanz (von Schwein und Kuh) gefüttert, unter genauer Protokollierung der täglichen Fütterungsmengen. Schon nach wenigen Tagen bemerkten wir im Wesen der Tiere auffallende Veränderungen. Sie hörten auf, mit den Kiemen zu schlagen, stiegen statt dessen aus tiefem Wasser alle Augenblicke an die Oberfläche und schnappten mit weitgeöffnetem Maul nach Luft. Nach 19–21 Tagen hatten sich sämtliche Tiere, junge wie alte, aus Wassertieren in Landtiere umgewandelt. Die Kiemen waren langsam immer kleiner geworden und nach 20 Tagen fast vollständig verschwunden. Wie das Lichtbild der Abb. 4 (2) zeigt, hat sich das Tier, nunmehr völlig an Land lebend, ganz verändert, insbesondere ist von den Kiemen nur noch ein kümmerlicher Rest vorhanden. Solche Schilddrüsenfütterungsversuche sind in der Zoologie ja bekannt; aber es dürfte hier noch von besonderem Interesse sein, daß wir diesen eindrucksvollen Umwandlungsprozeß nicht nur mit frischer Schilddrüsensubstanz erzielten, sondern auch durch Fütterung der HCl-Fraktion des Jodtropens, das uns von den Tropon-Werken in Köln-Deutz zur Verfügung gestellt wurde.

Von den Versuchstieren haben wir nun in verschiedenen Stadien der Reduktion die sich rückbildenden Kiemen untersucht und konnten auf diese Weise die eingetretenen degenerativen Veränderungen am sympathischen Terminalreticulum des reichhaltigen Capillarplexus und der Kiemenmuskulatur sehr schön studieren. Dabei stellte sich heraus, daß das effektorische sympathische Terminalreticulum ganz anders degeneriert wie das receptive, vegetative Nervengewebe z. B. im

Sinus caroticus. Während es dort zu ausgiebiger Vakuolenbildung kam, zeigt sich hier bei Beginn der Degeneration, daß das effektorische sympathische Terminalreticulum nicht mehr die ursprünglich wunderbar feine und symmetrische Netzbildung aufweist, die zumeist wie ein hauchdünner, spinnwebartiger „Schleier“ (Ph. Stöhr jr.) aussieht, sondern man hat etwa den Eindruck, als habe sich dieser feine neuroplastische Schleier in ein starres Glasnetz nunmehr umgewandelt, ein Aussehen das wie Hunderte von Präparaten beweisen, nicht Laune der Methodik, sondern Zeichen der beginnenden Degeneration ist. Je mehr nun der degenerative Prozeß vorwärts schreitet, um so mehr klumpen sich einzelne Partien des Reticulums zusammen. Und schließlich sieht man an Stelle des feinen Netzwerkes nur noch ein dickes zusammengeklumptes und zum Teil pathologisch stark geschlängeltes Gitterwerk aus groben Granula. Derartige degenerative Veränderungen fanden wir nun beim Morbus Basedow am effektorischen sympathischen Terminalreticulum der menschlichen Schilddrüse. Sind einmal die Veränderungen so weit zustande gekommen, dann scheint uns damit das schwere Krankheitsbild des irreversiblen Morbus Basedow besiegelt. Und so finden sich nach unseren bisherigen Beobachtungen in schweren Basedowstrumen nur noch Trümmer des normalerweise in der Schilddrüse so üppigen sympathischen Nervenplexus (s. Mikrophotographie der Abb. 5).

Wir setzen unsere Untersuchungen weiter fort, möchten uns aber zum Schluß gestatten, darzulegen, welche Auffassung wir auf Grund dieser neuen Befunde uns über das genetische Geschehen des Morbus Basedow gebildet haben,



Abb. 4 (2). Dasselbe Tier wie Abb. 4 (1), 19 Tage später, nachdem 9,5 g frische Gl. thyroidea vom Schwein verfüttert waren: Tier lebt nun noch an Land; Kiemen völlig reduziert. — Auf $\frac{1}{10}$ verkleinert.

ohne dadurch chemisch-hormonalen Faktoren ihre Beteiligung absprechen zu wollen.

Da die menschliche Schilddrüse nicht über periphere Ganglienzellen verfügt, somit ihr die Möglichkeit peripherer Automatie durch nervöse Selbststeuerung vermittelt intramuraler Axonreflexe genommen ist, andererseits aber *jede normale Schilddrüsenzelle weitgehend von einem effektorischen, intraplasmatischen sympathischen Terminalreticulum erfaßt wird*, besteht eine absolute Abhängigkeit der menschlichen



Abb. 5. 27jährige Frau. „Vollbasedow“: Grundumsatz zeitweilig über 100%; Exophthalmus, Tachykardie, Tremor, Hyperhidrosis, psychisch alteriert, usw. — Hochgradige degenerative Veränderungen am effektorischen sympathischen Terminalreticulum.

Schilddrüse in ihrer normalen Tätigkeit vom Zentralnervensystem (eingeschlossen in diesen Begriff der Sinus caroticus), von dem sie dauernde Regulationsimpulse auf dem Wege sympathischer Nerven erhält. Werden diese *zentral-nervösen* Impulse nun abnorm stark (sei es durch ein schweres psychisches Trauma, dauernde psychische Alterationen oder als Folge anderer Noxen, evtl. chemisch-hormonaler Natur: Jodzufuhr der Nahrung, hypophysäre Störungen [SCHNEIDER, WIDMANN], Dissonanz der endokrinen Drüsen), so muß es notwendigerweise zu einer Hyper- bzw. Dysfunktion jeder einzelnen Schilddrüsenzelle kommen. Bis zu diesem Stadium gilt noch der Begriff der „Hyperthyreosen“, der vom eigentlichen M. Basedow streng zu trennen und durchaus *reversibel* ist. Stellt sich nun aber die Harmonie dauernd oder wenigstens zeitweise nicht wieder her, so geht der Prozeß weiter, und zwar erweckt es den Anschein, als ob das infolge der Dysfunktion der Drüsenzelle gebildete pathologische Sekret seinerseits direkt schädigend auf das sympathische Terminalreticulum einwirke, ja es sogar zur völligen Degeneration bringen könne. Damit aber wäre ein für allemal den Schilddrüsenzellen ihre normalerweise so ausgiebige und wohlversorgte Abhängigkeit vom Nervensystem genommen; keine Drüsenzelle erhält mehr dirigierende Impulse. Es fehlt die sonst so ausgiebige Neuroregulation und damit ist das Bild des schweren, *irreversiblen* Morbus Basedow gegeben.

Während aber das abnorme Sekret der Schilddrüse am Ort seiner Entstehung das sympathische Terminalreticulum zugrunde richtet, übt es noch weiterhin auf das gesamte vegetative Nervensystem eine verhängnisvolle Tonuserhöhung durch seine irritativen Wirkungen aus.

Außerdem aber muß es auch kreislaufregulatorisch zu Rückstößen auf das Herz und Alterationen in der Hirnblutversorgung kommen, da infolge des geschädigten Nervenapparates der Basedowstruma die regulatorischen nervösen Impulse vom Sinus caroticus keine Wirkung am Gefäßsystem der Schilddrüse oder nur eine gestörte zur Folge haben können, womit die normale Entlastung des cephalischen Blutstromes unterbleibt.

Was nun die Entstehung eines schweren Morbus Basedow im Anschluß an ein einmaliges erhebliches *psychisches Trauma*

(F. SAUERBRUCH) betrifft, so könnte man, vergegenwärtigt man sich das oben von uns Dargelegte, bei der notwendigerweise eintretenden Störung der Harmonie jeder einzelnen Drüsenzelle von einer „*Commotio der Schilddrüse*“ sprechen als prima causa des nun einsetzenden schweren Krankheitsbildes.

— KNAUR und BILLIGHEIMER berichten aus dem letzten großen Kriege, daß sie wiederholt nach plötzlichen Detonationen (Minen, Granaten) bei Soldaten typische *Basedow-Erscheinungen* mit akuter Schilddrüsenanschwellung beobachtet und exakt untersucht haben. Dasselbe teilen während des Weltkrieges mit TILING, OPPENHEIM, SCHÜTZINGER, ROTHACKER, SAALER, SCHRAGENHEIM, ROSE u. a. — Mir selbst ist folgendes bekannt: Auf einem Krankenzimmer lagen 2 Frauen. Plötzlich — abends 9 Uhr — macht die eine derselben einen Suicidversuch durch Sprung aus dem Krankenzimmerfenster des dritten Stockes. Als ich einige Minuten später auf das Zimmer kam, schilderte die zweite Kranke mir kurz den Vorgang, wobei sie sehr aufgeregt war. Noch während ihres Sprechens bildete sich bei dieser Frau ein klassischer Basedow-Symptomenkomplex mit hochgradigem Exophthalmus, Schweißausbruch, Tremor, Tachykardie, und Anschwellung der Schilddrüse. Sie lag im Krankenzimmer wegen einer Pneumonie. —

Nachtrag: Um im einzelnen die intraplasmatischen Vorgänge in jeder Schilddrüsenzelle bei nervösen Impulsen studieren zu können, wird von uns folgender Weg beschritten: Doppelseitige Freilegung des Sinus caroticus beim Kaninchen. Reizung des Sinusnerven mit faradischem Strom, bei verschiedenen Tieren mit verschiedener Reizstärke und Reizdauer. Alsdann *noch während der Reizung* Injektion unserer Fixierungsflüssigkeit in die A. carotis communis. Dadurch erreichen wir, daß das Drüsenzellenplasma und das Impuls verleihende Neuroplasma des sympathischen Terminalreticulums *im Stadium der Reizung* fixiert werden. Diese experimentellen Versuche werden auf unsere Bitte hin ausgeführt in diesen Tagen im Institut für normale und pathologische Physiologie der Universität Köln a. Rh. (Geh. Rat H. E. HERING) von Herrn Priv.-Doz. Dr. MIES und im Physiologischen Institut der Universität Göttingen (Prof. H. REIN) von Herrn Priv.-Doz. Dr. M. SCHNEIDER, welche die Freundlichkeit haben, uns das fixierte Material zur Untersuchung zu senden.

Ausführliche Literaturangaben s. in Dtsch. Z. Chir. 1934.

MIT DER MENSTRUATION ZUSAMMENHÄNGENDES ÖDEM UNKLARER GENESE.

Von

Dr. STEPHAN MOLNÁR und Dr. ZOLTÁN GRUBER.

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik in Budapest
(Direktor: Prof. Dr. FRANZ HERZOG).

BAUER¹ unterscheidet nach der Pathogenese folgende Kategorien der habituellen Oligurie bzw. des gestörten Wasserhaushaltes: 1. Die konstitutionelle primäre renale Oligurie. 2. Die konstitutionelle primäre Oligodipsie. 3. Oligurie durch Wasserretention in den Geweben, die beim Volhardschen Wasserversuch eine erhebliche Retention der zugeführten Flüssigkeit aufweist, während dem die Kochsalzausscheidung intakt ist und 4. die von JUNGSMANN² zuerst beschriebene Oligurie durch Salzretention in den Geweben, deren kardinale Symptome die Hydrämie, die Hypochlorämie (nicht unbedingt notwendig), die Achlorhydrie und das Ödem bzw. die Ödembereitschaft sind. Ein nicht so scharf abgegrenztes Krankheitsbild bietet die Kombination der 3. und 4. Gruppe, in welche nachstehender Fall noch am ehesten eingereiht werden kann:

Die 22 Jahre alte Pat. E. A. kam zum erstenmal im Dezember 1932 zur klinischen Aufnahme. Die Untersuchung ergab eine beiderseitige fibröse produktive Lungenerkrankung, die auf Pneumothoraxbehandlung und Höhenklima gut ansprechend binnen einem halben Jahre klinisch als geheilt betrachtet werden konnte. Zum zweitenmal meldete sie sich am 7. November 1933. Die Kranke gibt an, daß seit 5 Jahren — besonders bei kaltem, nassem Wetter — an ihren Händen und Füßen auf rotem Grunde weiße, juckende Blasen,