

S. Heller, Münch. med. Wschr. 1899, Nr. 50. — 9. Heubner, Die luetischen Erkrankungen der Hirnarterien. Leipzig 1874. — 10. Jores, Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden 1903. — 11. Rebaudi, Die Aortitis bei kongenital syphilitischen Kindern. Mschr. f. Geb. u. Gyn. 1912, Bd. 35, H. 6. — 12. Stein, Arteriosklerose der Aorta bei Syphilitikern. Diss., St. Petersburg 1911. — 13. Torhorst, Die histologischen Veränderungen bei der Sklerose der Pulmonalarterien. Ziegl. Beitr. 1904, Bd. 96.

IV.

Über lymphatische Herde in der Schilddrüse.

(Aus dem Pathologischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg in Hamburg.)

Von

Prof. M. Simmonds.

(Hierzu 6 Textfiguren und 1 Kurve.)

Wer sich mit dem Studium der lymphatischen Gewebsherde, die unter verschiedenartigen Bedingungen in der Thyreoidea gefunden werden, beschäftigt, wird erstaunt darüber sein, daß diese Gebilde so lange ganz übersehen werden konnten. Auch dann, als einige Untersucher ihr Vorkommen erwähnten, schenkte man ihnen keine weitere Aufmerksamkeit, und erst, seitdem man, auf Grund ausgedehnter anatomischer Untersuchungen der Basedowschilddrüse, auf das häufige Auftreten jener Herde aufmerksam gemacht wurde, erst dann fing man an, sich intensiver mit dem Thema zu beschäftigen.

Der erste Autor, der Lymphozytenherde in der Schilddrüse von Basedowkranken erwähnt, ist meines Wissens Herzel¹⁾; (1893). Zwar beschreiben auch Stewart und Gibson²⁾ (1893) ähnliche Befunde, indes faßten sie sie nur als Ausdruck einer interstitiellen Entzündung auf. Fr. Müller³⁾ (1893) und Farner⁴⁾ (1896) fanden die gleichen Herde in der Basedowschilddrüse, deuteten sie indes als Anhäufungen kleiner epithelialer Zellen. Askanazy⁵⁾ (1898) ist wohl der erste, der die Gebilde mit Bestimmtheit als Lymphoidzellanhäufungen bezeichnete. Ihm schlossen sich später Ehrlich⁶⁾ (1900), Mac Callum⁷⁾ (1903), Ewing⁸⁾ (1906), Th. Kocher⁹⁾ (1908), Wilson¹⁰⁾ (1908), Kappis¹¹⁾ (1910), Schmohl¹²⁾ (1910), Graupner¹³⁾ (1910) an, und nun folgte eine große Zahl ähnlicher Mitteilungen. Vor allem

¹⁾ Ztschr. f. Nervenheilk. Bd. 4, S. 353, 1893.

²⁾ British medical Journal 1893, II, 676.

³⁾ Arch. f. klin. Med. Bd. 51, S. 335, 1893.

⁴⁾ Virch. Arch. Bd. 143, S. 509, 1896.

⁵⁾ Arch. f. klin. Med. Bd. 61, S. 118, 1898.

⁶⁾ Beitr. z. klin. Chir. Bd. 28, S. 97, 1900.

⁷⁾ John Hopkins Hosp. Bull. 1905, 16.

⁸⁾ Ztfl. f. Path. Bd. 18, S. 328, 1906.

⁹⁾ Arch. f. klin. Chir. Bd. 87, S. 134, 1908.

¹⁰⁾ American Journal of the medic. Science vol. 136, p. 851, 1908.

¹¹⁾ Grenzgebiete Bd. 21, S. 729, 1910.

¹²⁾ Münch. med. Wschr. 1910, S. 100.

¹³⁾ Münch. med. Wschr. 1910, S. 1695.

ist es Alb. Kocher¹⁾ (1910) gewesen, der zuerst auf das außerordentlich häufige Vorkommen des Befundes in der Basedowstruma hingewiesen hat, und ich²⁾ (1911) konnte auf Grund einer großen Untersuchungsreihe seine Angaben in allen wesentlichen Punkten bestätigen.

Man hat fälschlich Albert Kocher und mir die Auffassung zugeschoben, daß wir die lymphatischen Herde für ein Charakteristikum der Basedowschilddrüse hielten. Albert Kocher hat sich in seiner ersten Arbeit (1910) durchaus nicht in diesem Sinne geäußert und in seiner letzten Publikation³⁾ (1912) entschieden gegen eine solche Deutung Front gemacht. Ich selbst habe ebenfalls in meiner ersten Publikation über das Thema auf das Vorkommen der gleichen Herde in anderen Strumen und auch in normalen Schilddrüsen hingewiesen. Nur in dem einen Punkte weichen Albert Kochers und meine Angaben von den früheren ab, daß wir auf Grund unseres großen Untersuchungsmaterials zuerst auf das überraschend häufige Vorkommen der lymphatischen Herde in der Basedowschilddrüse hingewiesen haben. In vier Fünfteln der Krankheitsfälle konnten wir jenen Befund erheben. Die Mehrzahl der späteren Untersucher scheint ähnliche Erfahrungen gemacht zu haben, doch fehlte es auch nicht an Stimmen (Eugen Fraenkel⁴⁾, v. Werdt⁵⁾, Lubarsch⁶⁾, die jene Herde ganz wesentlich seltener beim Morbus Basedow fanden. Bei meinem Material, das seit meinem Karlsruher Vortrage auf 160 Basedowstrumen gestiegen ist, ist die Häufigkeit der Leukozytenherde immer etwa die gleiche geblieben.

Daß auch in Kröpfen, deren Träger keine Erscheinungen der Basedowkrankheit bieten, gelegentlich die gleichen Zellanhäufungen angetroffen werden, war ebenfalls schon länger bekannt. Schon 1896 hat Farnet⁷⁾ erwähnt, daß im Berner Institut fünfmal Lymphknötchen mit Keimzentren in gewöhnlichen Strumen angetroffen worden waren. Ehrlich⁸⁾ (1900) berichtet ebenfalls von solchen Befunden, Langhans⁹⁾ (1907) und seine Schüler Zehbe¹⁰⁾ (1909) und Zuellig¹¹⁾ (1910), ebenso Heding¹²⁾ (1909) sahen derartige Herde in malignen Kröpfen, Ruppener¹³⁾ (1908) in tuberkulösen Strumen. Am häufigsten hat sie wohl v. Werdt (1911) angetroffen, der unter 101 Strumen nicht weniger als 80 mal Lymphfollikel oder reichliche Ansammlungen von Lymphozyten in gewöhnlichen Strumen fand, während er auffallenderweise in den Basedowkröpfen diesen Befund wesentlich seltener erheben konnte. Ob endlich die von Hashimoto¹⁴⁾ als Struma lymphomatosa bezeichneten Fälle, in denen neben diffuser Wucherung auch eine Vermehrung des Bindegewebes angetroffen wurde, hierher gehören, oder ob sie als

¹⁾ Arch. f. klin. Chir. Bd. 92, S. 442, 1910.

²⁾ Münch. med. Wschr. 1911, S. 1291.

³⁾ Virch. Arch. Bd. 208, S. 86.

⁴⁾ Münch. med. Wschr. 1911, S. 1291.

⁵⁾ Frankfurter Ztschr. Jahrg. 8, S. 401, 1911.

⁶⁾ Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung 1912.

⁷⁾ a. a. O.

⁸⁾ Beitr. z. klin. Chirurgie 28, S. 97, 1900.

⁹⁾ Virchows Archiv 189, 1907.

¹⁰⁾ Virchows Archiv 197, 1909.

¹¹⁾ Virchows Archiv 202, 1910.

¹²⁾ Frankfurter Zeitschr. III, 487, 1901.

¹³⁾ Frankfurter Zeitschr. II, 1908.

¹⁴⁾ Arch. f. klin. Chir. 97, S. 219, 1912

eine eigentümliche Form chronischer Entzündung aufzufassen sind, muß unentschieden bleiben. Ich selbst habe wesentlich seltener als v. W e r d t Lymphozytenherde in gewöhnlichen Strumen gesehen. Unter 65 basedowfreien Kröpfen konnte ich nur 10 mal = 17% den Befund erheben.

Die bisherigen Angaben beweisen also, daß man schon seit vielen Jahren über das Vorkommen lymphatischer Herde in Strumen verschiedener Art unterrichtet war. Um so mehr muß es da überraschen, daß bis vor kurzem kein Untersucher sich mit der Frage befaßt hat, ob auch die unvergrößerte normale Schilddrüse dieselben Bildungen aufweist. Vergeblich wird man in den Handbüchern der normalen Anatomie und in hierher gehörigen pathologisch-anatomischen Arbeiten nach einer Angabe hierüber suchen.

In Karlsruhe ¹⁾ (1911) konnte ich über das Resultat meiner Untersuchungen an 1000 bei Autopsien gewonnenen scheinbar normalen Thyreoideen berichten. Ich gab damals an, daß ich in 5% aller Fälle lymphatische Gewebsherde in der normalen Schilddrüse angetroffen hätte, daß das weibliche Geschlecht dabei auffallend bevorzugt sei, daß ich bei jungen Kindern bisher in keinem Falle den Befund erhoben hatte, daß die Gebilde am häufigsten jenseits des 30. Lebensjahres zu finden wären. Berücksichtige man nur die Individuen über 30 Jahre, so seien 3% aller Männer, 15% aller Frauen mit jener Veränderung des Schilddrüsenorgans behaftet. Seit meinem Karlsruher Vortrage habe ich die Untersuchungen noch längere Zeit fortgesetzt, ohne daß sich indes das Resultat verschoben hat. Im ganzen verfüge ich jetzt über 100 Fälle, in denen ich in nicht vergrößerten, normal erscheinenden Schilddrüsen jenen Herden begegnet bin.

Die einzige Arbeit, die in der Zwischenzeit das Vorkommen von Lymphozytenansammlungen in der Schilddrüse erwähnt, ist eine aus A s c h o f f s Institut erschienene Dissertation von K l o e p p e l ²⁾. Bei Gelegenheit der Untersuchung von Thyreoideen aus Berlin, Göttingen und Freiburg fand er zehnmal, und zwar vorwiegend bei Neugeborenen und bei alten Individuen in der Schilddrüse „Zellanhäufungen, die durch ihr dunkleres Epithel und ihre dicht zusammengedrängten rundlichen Zellen auffielen und wie lymphatisches Gewebe aussahen“. Da nun aber das Auftreten von Lymphozytenherden in der Thyreoidea Neugeborener im Widerspruch steht mit meinen bisherigen Befunden, vermute ich, daß K l o e p p e l doch vielleicht Zellhaufen, denen ich eine andere Deutung gab, als lymphozytäre Gebilde angesprochen hat. Immerhin wäre es ja auch möglich, daß die Verschiedenheit des Untersuchungsmaterials — Baden ist ein Kropf-land — die widersprechenden Befunde veranlaßt hat. Bei keinem Organe soll man sich vor einer Verallgemeinerung der an einem bestimmten Orte gewonnenen Resultate so sehr hüten, wie gerade bei der Thyreoidea.

Gerade bei Säuglingen recht häufig, bisweilen auch bei anderen Kindern, seltener bei Erwachsenen, trifft man kleine Haufen dichtgedrängter, durch auf-

¹⁾ D. med. Wschr. 1911 Nr. 47.

²⁾ Vergleichende Untersuchungen über Gebirgsland- und Tieflandschilddrüsen. Diss. Freiburg 1911.

fallend dunkle Kernfärbung sich auszeichnender Rundzellen, die sehr an Lymphozyten erinnern. Ich habe mich zu dieser Auffassung indes nicht entschließen können, einmal wegen des färberisch abweichenden Verhaltens der Zellen, zweitens wegen der dichten, meist scharf umschriebenen Haufenbildung, endlich wegen der gelegentlich erkennbaren Übergänge zu kleinen Follikelepithelien. Ich bin der Meinung, daß es sich dabei um kleine epitheliale Zellen handelt. Vielleicht hat Klöppel diese Gebilde gemeint, aber anders gedeutet als ich. Auffallend war mir seine Bemerkung, daß die Zellen den von Wölffler als Anfangsstadien der Adenome beschriebenen Zellkonglomeraten ähneln.

Die Unterscheidung der Lymphozytenherde von kleinen Follikelepithelien bietet tatsächlich recht große Schwierigkeit, und ein jeder, der sich mit dem Studium der Schilddrüse länger befaßt hat, wird oft genug im Zweifel darüber gewesen sein, welche Art Zellen er vor sich hat. Das erklärt es auch, warum manche der früheren Untersucher, so Fr. Müller und Farnet, Bedenken trugen, die in der Basedowschilddrüse angetroffenen Rundzellenherde als lymphozytäre aufzufassen, und sie für kleine Epithelien erklärten. Ja, v. Werdt spricht, wenn auch mit großer Reserve, die Vermutung aus, daß ähnlich wie in der Thymusdrüse umgewandelte Epithelzellen lymphoide Elemente vortäuschen, ebenso auch in der Schilddrüse die Follikelepithelien unter Umständen Bilder liefern können, die Lymphozytenherden und Lymphknötchen gleichen. Veranlassung zu dieser Hypothese gab ihm das öfter beobachtete Vorkommen von Follikelepithelresten innerhalb von Keimzentren.

Ich kann mich seiner Hypothese nicht anschließen. Wenn man alle zweifelhaften Gebilde ausschaltet, so bleibt noch immer die große Zahl von solchen Herden übrig, die aus echten Rundzellen sich aufbauen, aus Zellen, deren Morphologie und deren tinktorielles Verhalten in allen Punkten dem der Lymphozyten entspricht. Dazu kommt, daß man nicht selten in den Herden auch vereinzelt und gruppiert Plasmazellen antrifft, daß endlich in vielen Lymphknötchen völlig einwandfreie Keimzentren anzutreffen sind. Daß Mitosen hier bisher vermißt wurden, darf nicht als Gegenbeweis gegen die lymphatische Herkunft dieser Herde angeführt werden. Ich möchte daher aufs entschiedenste für die bisherige Auffassung eintreten, daß das Gros der in der Thyreoidea unter sehr verschiedenartigen Bedingungen angetroffenen Rundzellenherde sich aus echtem lymphatischem Gewebe aufbaut.

Was Sitz, Größe, Form der Herde betrifft, so finden sich recht mannigfaltige Bilder. Vereinzelte Lymphozyten sind in der normalen wie in der pathologisch veränderten Schilddrüse ein so häufiges Vorkommnis, daß ich solche Befunde nicht zu berücksichtigen brauche. Die stärksten Anhäufungen fand ich in Basedowkröpfen, aber auch in scheinbar normalen Schilddrüsen; in der einfachen Struma sind die Herde in der Regel kleiner.

Der Sitz der Infiltrate ist entweder innerhalb des drüsigen Gewebes zwischen den Follikeln oder in den Interstitien zwischen den Drüsenlappen. In Textfig. 1

habe ich einen intralobulären Herd wiedergegeben, der ein kleines Lymphknötchen im Zentrum führt, in Textfig. 2 einen anderen intralobulären Herd, der neben einem kleineren ein besonders großes Lymphknötchen enthält. Ein kleines inter-



Fig. 1. Intralobulärer Lymphozytenherd mit Lymphknötchen. Vergr. 100 mal.

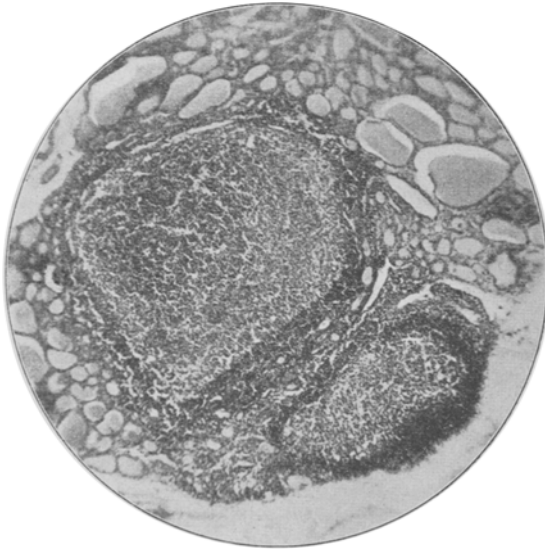


Fig. 2. Intralobulärer Herd mit großem Lymphknötchen. Vergr. 100 mal.

lobuläres Lymphozyteninfiltrat ist in Textfig. 3 abgebildet. Im allgemeinen sind die Herde rund oder länglich und gut umschrieben. Nur die großen sind unregelmäßig begrenzt und schieben sich nach allen Richtungen in die Drüsensubstanz ein. Eine derartige größere Infiltration mit zahlreichen Lymphknötchen zeigt

Textfig. 4. Solche diffusen Herde drängen die Schilddrüsensubstanz auseinander, schnüren, wie das in Textfig. 5 abgebildet ist, Teile von Läppchen ab und können das Drüsengewebe völlig auflösen. So sieht man in Textfig. 6 innerhalb gewucherten

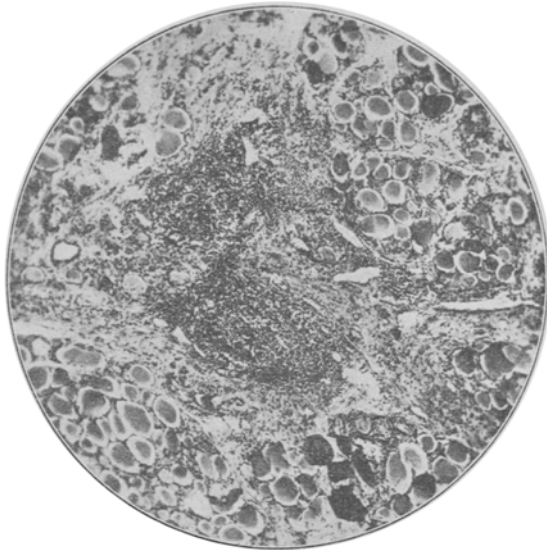


Fig. 3. Interlobulärer Herd. Vergr. 75 mal.



Fig. 4. Großer, diffuser Herd mit zahlreichen Lymphknötchen. Vergr. 30 mal.

lymphatischen Gewebes nur noch Fragmente der ursprünglichen Drüsenfollikel. Solche Bilder dürfen keinesfalls nach der Theorie v. Werdt's etwa so gedeutet werden, daß die Atrophie der Drüse zur Wucherung des lymphatischen Gewebes führt, sondern die Wucherung ist das primäre, die Atrophie das sekundäre.

An manchen Stellen, so besonders in der Umgebung von Kropfknoten und besonders an der Oberfläche der Schilddrüse, trifft man endlich häufig auf eine

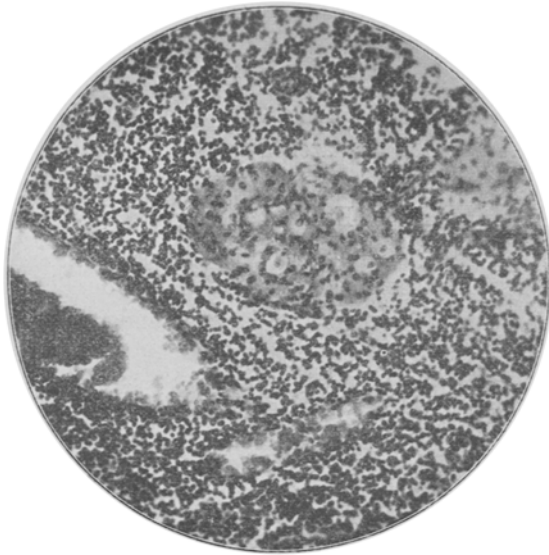


Fig. 5. Abgeschnürte Drüseninsel innerhalb eines Lymphozytenherdes. Vergr. 250 mal.

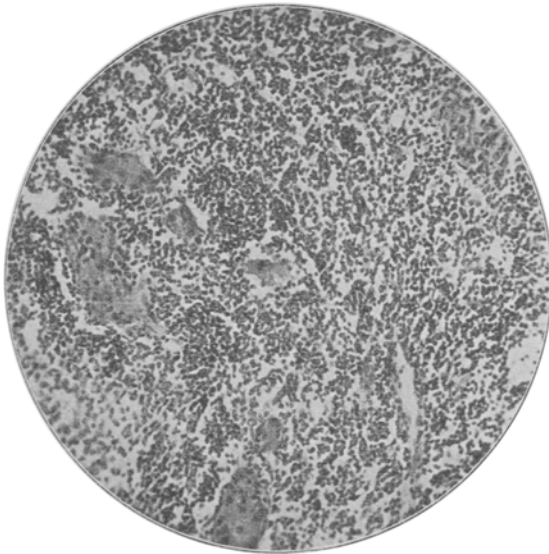


Fig. 6. Drüsenfragmente innerhalb eines großen Lymphozytenherdes. Vergr. 175 mal.

strangförmige Anordnung der Lymphozytenherde. An anderen Stellen sind zuweilen die Beziehungen der Herde zu kleinen Gefäßen recht auffallend. Die Infiltrate begleiten die Gefäße eine Strecke lang, um sich dann allmählich in der Nachbarschaft zu verlieren. v. Werd t hat diese perivaskulären Infiltrate nur

in Strumen mit entzündlichen Erscheinungen angetroffen; bei meinem Untersuchungsmaterial war das nicht der Fall. Ich habe diese Befunde auch vielfach dort gesehen, wo von einer Thyreoiditis oder Strumitis nicht die Rede war. Ich fand sie sowohl in Basedowkröpfen, wie in gewöhnlichen Strumen und in unvergrößerten, sonst normalen Schilddrüsen.

Auch noch in einer anderen Hinsicht weichen meine Befunde von denen v. Werdt's ab. Er fand Plasmazellen innerhalb der Herde nur dann, wenn es sich um entzündliche Vorgänge handelte. Im Gegensatz dazu fand ich die Plasmazellen, wie ich bereits in meinem Karlsruher Vortrage mitteilen konnte, recht oft in unkomplizierten Basedowschilddrüsen. Weder die perivaskuläre Anordnung der Lymphozytenansammlungen noch das Auftreten von Plasmazellen innerhalb der Herde dürfen daher als Beweis für das Vorhandensein eines entzündlichen Prozesses gelten.

Ein Wort noch über die Lymphknötchenbildung innerhalb des lymphatischen Gewebes. Ich habe diese Knötchen wesentlich seltener gesehen als v. Werdt. Sowohl in den Basedowkröpfen wie in anderen Strumen und in normal erscheinenden Thyreoideen habe ich sie in kaum einem Drittel der Fälle von Lymphozytenherdbildung angetroffen. Meist waren sie auch nur spärlich vertreten, nur selten so reichlich, daß ich eine größere Zahl derselben in einem Gesichtsfelde fand, wie das in Textfig. 4 abgebildet ist. Die Lymphknötchen waren meist rund, zuweilen oval und von sehr wechselnder Größe.

Die bei weitem schwierigste Frage ist die nach der Ätiologie der Herde.

Albert Kocher meinte ursprünglich, daß es sich um eine Art regenerativen Vorganges handelte, der besonders in heilenden Fällen aufträte. Ich habe hiergegen angeführt, daß sowohl in frischen, wie in alten, in leichten wie in schweren Fällen von Morbus Basedow der gleiche Befund zu erheben ist, daß ein Parallelismus zwischen der Häufigkeit der Herde und der Neigung zur Heilung nicht erkennbar ist. Albert Kocher ist in seiner letzten Arbeit auf seine ursprüngliche Hypothese nicht wieder zurückgekommen, und ich vermute daher, daß er sie auf Grund weiterer Erfahrungen wieder aufgegeben hat.

Auch mit v. Gierkes¹⁾ Erklärung, der die lymphatischen Herde mit dem beim Morbus Basedow nicht selten anzutreffenden Status thymicolymphaticus in Zusammenhang bringen möchte, kann ich mich nicht einverstanden erklären. Seine Annahme wird widerlegt durch die Erfahrung, daß der Befund auch in solchen Basedowfällen zu erheben ist, die weder klinische Symptome noch anatomische Veränderungen erkennen lassen, welche jener Konstitutionsanomalie eigentümlich sind. Vor allem aber kann ich gegen jene Hypothese anführen, daß ich die Lymphozytenanhäufungen in sehr zahlreichen normalen Schilddrüsen angetroffen habe, die von Individuen stammten, welche nicht die geringsten Symptome eines Status lymphaticus aufwiesen. Schon der Umstand, daß die Herde

¹⁾ Aschoff, Path. Anat. II, 900, 2. Aufl.

fast nie im Kindesalter anzutreffen sind, das doch die Hauptdomäne jener Konstitutionsanomalie bildet, dürfte gegen v. Gierkes Hypothese sprechen. Ich kann hinzufügen, daß ich bei Individuen mit ausgesprochenen Erscheinungen von Status lymphaticus die beschriebenen Herde fast immer vermißt habe, eine Erfahrung, die auch v. Werdt mitteilt. Trotzdem geht neuerdings Borchardt¹⁾ so weit, daß er jene lymphatischen Herde ohne weiteres zu den Symptomen des Status lymphaticus rechnet.

Eine ganz andere Hypothese stammt von Lanhans²⁾. Er ist geneigt, die Bildungen als kongenitale aufzufassen. Auch hiergegen spricht die Erfahrung, daß man sie bei Neugeborenen und im frühesten Kindesalter nicht antrifft.

Lubarsch³⁾ möchte die Herde mit wiederholten Entzündungsherden in Zusammenhang bringen. Für manche Fälle trifft das sicher zu. Es sind das jene, wo wir neben den Lymphozytenherden gleichzeitig die Residuen frischerer oder älterer Entzündungen finden. In diese Rubrik sind wohl auch die von Ruppener beschriebenen tuberkulösen Strumen zu rechnen und manche syphilitische Thyreoiditen. In der Mehrzahl der von mir untersuchten Schilddrüsen, welche lymphatische Herde enthielten, fehlte indes jeder Anhalt für die Annahme früherer entzündlicher Vorgänge.

Am eigenartigsten ist die Hypothese Hedingers. Er vermutet, daß die medikamentöse, innerliche oder äußerliche Anwendung des Jods bei Kropfbildung für die Entstehung der Herde verantwortlich zu machen ist. Zur Stütze von Hedingers Annahme weist sein Schüler v. Werdt darauf hin, daß von 80 untersuchten Strumen, welche lymphatische Herde enthielten, 74 mit Jod behandelt worden waren. Freilich geben Heding er wie v. Werdt aber gleichzeitig zu, daß auch andere Noxen in der Ätiologie in Frage kommen, wenn auch das Jod der bedeutsamste Faktor sei.

Die anamnestischen Daten über die von mir anatomisch untersuchten Basedowfälle genügen nicht, um mit Sicherheit festzustellen, wie häufig Jod gebraucht worden ist. Immerhin möchte ich aber doch glauben, daß unter den 120 Basedowschilddrüsen, in welchen ich lymphatische Gewebsherde antraf, ein beträchtlicher Prozentsatz sich befand, der nicht mit Jod behandelt wurde. Ich kann daher nicht glauben, daß das Medikament in der Ätiologie jener Schilddrüsenveränderung eine so wichtige Rolle spielt. Dann möchte ich noch gegen Hedingers Hypothese anführen, daß ich in der Schilddrüse mancher syphilitischer Individuen, welche lange mit großen Joddosen behandelt worden waren, nichts von den Herden gefunden habe, daß ich umgekehrt die Gebilde recht oft in der normal erscheinenden Schilddrüse von Individuen antraf, bei denen von einer Jodtherapie oder von einem Anlaß zu einer solchen Medikation nichts bekannt war.

¹⁾ Arch. f. klin. Med. Bd. 106, S. 182.

²⁾ Zitiert bei v. Werdt, a. a. O.

³⁾ Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung 1912.

Am eingehendsten hat v. W e r d t sich mit der Pathogenese der Schilddrüsenherde beschäftigt. Er steht ebenfalls auf dem Standpunkte seines Lehrers H e d i n g e r, daß das Jod von Bedeutung für die Entstehung der Herde sei, und zwar gibt er der Anschauung Ausdruck, daß durch das Jod die Schilddrüsensubstanz zum Schwunde gebracht wird, und daß dann im Bereiche der atrophierenden Drüsenteile lymphadenoides Gewebe auftrete. Aber nicht allein chemische, auch mechanische und infektiöse Einwirkungen können nach ihm in gleicher Weise auf dem Umwege der Drüsenatrophie zur Bildung der Herde führen. Als Beweis für diesen Vorgang weist er auf die Tatsache hin, daß in manchen knotigen Kröpfen nicht innerhalb der Knoten selbst, sondern nur in der komprimierten Umgebung mit atrophierender Drüsensubstanz die Lymphozytenherde anzutreffen seien. v. W e r d t weist dabei, ohne freilich sich entschieden dafür auszusprechen, auf die von A l b e r t K o c h e r in seiner ersten Arbeit geäußerte, später nicht wiederholte Hypothese hin, daß es sich um einen Ersatz von Schilddrüsenngewebe durch lymphadenoides handeln könne.

Gegen die Anschauung v. W e r d t s über den Zusammenhang zwischen Drüsenatrophie und Herdbildung möchte ich verschiedenes anführen. Einmal die Tatsache, daß man in Basedowstrumen weit häufiger die lymphatischen Bildungen bei den diffusen als den knotigen Kropfformen antrifft, obwohl doch gerade bei den letzteren viel reichlicher atrophierendes Gewebe zu finden ist. Weiter die Erfahrung, daß man in der Basedowschilddrüse die Herde in ganz unregelmäßiger Verteilung antrifft, bald mitten in Drüsenläppchen bald, im interstitiellen Gewebe, bald unter der Kapsel, meist ohne erkennbare Beziehungen zu atrophierender Drüsensubstanz. Ich möchte dann darauf hinweisen, daß man bei Atrophie des Organs bei senilen oder chronisch kachektischen Individuen die Herde nicht häufiger findet als sonst, daß endlich nach v. W e r d t s eigener Angabe in Fällen schwerster Atrophie bei Kretinismus die Veränderung ganz vermißt wird.

Auch mir sind, ebenso wie v. W e r d t in Basedowschilddrüsen, in anderen Strumen und in normalen Thyreoideen öfter Bilder begegnet, die innerhalb von Lymphozytenhaufen Reste von Schilddrüsenngewebe erkennen ließen. Im Gegensatz zu v. W e r d t habe ich indes nicht den Eindruck gehabt, daß es sich um eine sekundäre Zellanhäufung in der Nachbarschaft von atrophierendem Gewebe handelte, sondern daß umgekehrt die Drüsensubstanz infolge der dichten Lymphozytendurchsetzung zum Schwinden gebracht wurde, wie ich das bereits ausgeführt und in Textfig. 5 und 6 abgebildet habe.

Daß übrigens sicherlich nicht die Struma als solche und ebensowenig die Jodmedikation in der Ätiologie der Herde eine bedeutsame Rolle spielen, das geht deutlich daraus hervor, daß in meinem Material die Häufigkeit jener Gebilde in den Basedowschilddrüsen die in anderen Kröpfen um das Fünffache übertrifft. In den ersteren konnte ich jenen Befund in 75% der Fälle konstatieren, in den letzteren nur in 15% des untersuchten Materials. Dabei ist daran zu erinnern,

daß das Gros der Ärzte sich heute doch davor hütet, den Basedowkranken mit Jod zu behandeln. Dort, wo in der Umgebung von Kropfknoten oder von Tumoren in dem durch Kompression zur Atrophie gebrachten Drüsengewebe Lymphozytenherde auftreten, lassen sich diese ungezwungen durch die Annahme erklären, daß dieselbe Noxe, der Druck der Knoten, gleichzeitig zu Atrophie und zu Zellwucherung führt. Ich kann mich aus all diesen Gründen daher nicht zur Annahme der Hypothese v. Werdt's entschließen.

In meinem Karlsruher Vortrage (1911) hatte ich die Ansicht geäußert, daß die in der Basedowschilddrüse so häufig angetroffenen Herdbildungen als ein reaktiver Vorgang anzusehen sind, als das Resultat der chronischen Reizwirkung einer abnormen Drüsensekretion. Zur Stützung meiner Hypothese hatte ich darauf hingewiesen, daß auch in anderen Organen, denen normalerweise ein ausgesprochenes lymphadenoides Gewebe fehlt, diese Substanz im Verlaufe chronischer Entzündungszustände aufträte, so in der Tube, im Endometrium, in der Gallenblasenmukosa. Ich hatte weiter daran erinnert, daß auch die der Schilddrüse benachbarten Lymphknoten im Verlaufe des Morbus Basedow regelmäßig anschwellen. Endlich hatte ich hervorgehoben, daß das von mir nachgewiesene Vorkommen von Plasmazellen zwischen den Lymphozyten für das Vorhandensein eines Reizzustandes sprächen.

Meine Auffassung würde mit der Angabe Hedingers über einen etwaigen Zusammenhang zwischen der Jodmedikation und den lymphatischen Bildungen nicht in Widerspruch stehen. Freilich würde ich eine direkte Reizwirkung des Jods voraussetzen, nicht eine Herdbildung auf dem Umwege einer durch das Medikament hervorgerufenen Drüsenatrophie. In gleicher Weise würde ich ferner das Auftreten der Herde in der Umgebung von Kropfknoten und von malignen Strumen auf eine mechanische Reizung zurückführen, nicht wie v. Werdt es getan, als ein indirektes Resultat der durch den Druck erzeugten partiellen Atrophie des Drüsengewebes ansehen. Auch die Wucherung des lymphatischen Gewebes in tuberkulösen und anderen chronischen Thyreoiditen wäre auf den Reiz des entzündlichen Prozesses zurückzuführen. Chemische und mechanische Reize sowie chronisch entzündliche Vorgänge in der Schilddrüse würden demnach den direkten Anstoß für das Auftreten lymphatischer Gewebsherde bilden.

Damit ist indes die Ätiologie jener Gebilde noch keineswegs erschöpft. Weit größere Schwierigkeit bietet der Versuch, eine genügende Erklärung für das von mir nachgewiesene häufige Vorkommen derselben in der unvergrößerten, normal erscheinenden Thyreoidea.

Ehe ich auf die Besprechung dieser früher unbekannten Veränderung eingehe, will ich eine Liste der Fälle vorausschicken, in denen ich in mikroskopisch unveränderten, bei Sektionen gewonnenen Schilddrüsen lymphatische Herde angetroffen habe.

1. 1909, 464 — f — 47 J. — Osteomalazie. Schrumpfnieren.
2. 1910, 104 — f — 42 J. — Cholezystitis. Adipositas.
3. 1910, 148 — f — 42 J. — Carcinoma ovarii.
4. 1910, 172 — m — 42 J. — Aortitis luetica.
5. 1910, 176 — f — 44 J. — Phthisis.
6. 1910, 244 — f — 66 J. — Carcinoma vesicae. Adipositas.
7. 1910, 261 — f — 38 J. — Sepsis puerperalis.
8. 1910, 286 — f — 63 J. — Pneumonia.
9. 1911, 260 — f — 47 J. — Sarcoma mammae.
10. 1911, 278 — f — 38 J. — Sepsis puerperalis.
11. 1911, 272 — f — 38 J. — Anämia. Embolia pulmon.
12. 1911, 296 — m — 57 J. — Anaemia perniciosa. Adipositas.
13. 1911, 366 — f — 31 J. — Sepsis puerperalis.
14. 1911, 376 — m — 45 J. — Appendicitis.
15. 1911, 393 — f — 74 J. — Carcinoma vesicae felleae.
16. 1911, 390 — f — 76 J. — Endocarditis recurrens.
17. 1911, 405 — f — 33 J. — Fractura brachii. Hypoplasia lienis.
18. 1911, 423 — f — 55 J. — Diphtherie.
19. 1911, 483 — f — 63 J. — Fettherz. Adipositas.
20. 1911, 511 — f — 65 J. — Apoplexie. Adipositas.
21. 1911, 517 — m — 62 J. — Nephritis chron.
22. 1911, 524 — f — 53 J. — Pneumonie. Adipositas.
23. 1911, 558 — f — 54 J. — Vergiftung. Adipositas.
24. 1911, 572 — m — 64 J. — Tabes. Lues.
25. 1911, 618 — m — 70 J. — Diabetes.
26. 1911, 621 — f — 57 J. — Appendicitis. Adipositas.
27. 1911, 620 — f — 54 J. — Anämia. Myoma uteri.
28. 1911, 746 — m — 31 J. — Phthisis.
29. 1911, 692 — f — 25 J. — Salpingitis.
30. 1911, 719 — f — 52 J. — Anaemie. Salpingitis. Adipositas.
31. 1911, 736 — m — 56 J. — Phthisis.
32. 1911, 688 — f — 42 J. — Anämie. Myoma uteri.
33. 1911, 706 — f — 63 J. — Pemphigus. Adipositas.
34. 1911, 722 — f — 54 J. — Otitis. Meningitis.
35. 1911, 821 — m — 53 J. — Apoplexie. Adipositas.
36. 1911, 835 — f — 58 J. — Anaemie. Myoma uteri.
37. 1911, 855 — m — 26 J. — Diabetes.
38. 1911, 882 — f — 65 J. — Pneumonie.
39. 1911, 894 — f — 62 J. — Anaemia perniciosa.
40. 1911, 956 — f — 55 J. — Ileus. Adipositas.
41. 1911, 960 — f — 50 J. — Endokarditis.
42. 1911, 894 — f — 62 J. — Anaemia perniciosa.
43. 1911, 978 — m — 35 J. — Zirrhose. Adipositas.
44. 1911, 934 — f — 48 J. — Carcinoma mammae.
45. 1911, 916 — m — 68 J. — Pankreasnekrose. Adipositas.
46. 1911, 1014 — m — 51 J. — Meningitis purulenta.
47. 1911, 1020 — f — 34 J. — Carcinoma mammae.
48. 1911, 1053 — f — 8 J. — Diphtherie.
49. 1911, 1066 — f — 65 J. — Fractura femoris.
50. 1911, 1116 — f — 61 J. — Tabes.

51. 1911, 1111 — f — 53 J. — Carcinoma trach. Adipositas.
52. 1911, 1191 — f — 51 J. — Polyarthrit. Endocarditis.
53. 1911, 1207 — f — 58 J. — Arteriosklerose.
54. 1911, 1216 — f — 27 J. — Sepsis puerperalis.
55. 1911, 1217 — f — 67 J. — Arteriosklerose.
56. 1911, 1218 — f — 51 J. — Aortitis luetica.
57. 1911, 1226 — m — 48 J. — Carcinoma flexurae. Adipositas.
58. 1911, 1237 — f — 60 J. — Arteriosklerose.
59. 1911, 1267 — m — 44 J. — Multiple Sklerose.
60. 1911, 1270 — f — 39 J. — Parametritis chronica.
61. 1912, 4 — f — 73 J. — Knochentuberkulose.
62. 1912, 30 — f — 57 J. — Apoplexie. Adipositas.
63. 1912, 38 — f — 21 J. — Phthisis.
64. 1912, 48 — f — 65 J. — Carcinoma ventriculi.
65. 1912, 81 — f — 69 J. — Carcinoma ventriculi.
66. 1912, 83 — f — 38 J. — Kyphoskoliose.
67. 1912, 172 — f — 54 J. — Aortitis luetica.
68. 1912, 194 — m — 64 J. — Pneumonia.
69. 1912, 200 — f — 52 J. — Tumor cerebri. Adipositas.
70. 1912, 224 — f — 52 J. — Carcinoma mammae. Adipositas.
71. 1912, 236 — f — 72 J. — Myokarditis. Adipositas.
72. 1912, 302 — f — 63 J. — Diabetes. Adipositas.
73. 1912, 329 — f — 73 J. — Apoplexie. Adipositas.
74. 1912, 325 — f — 79 J. — Hernia incarc. Adipositas.
75. 1912, 340 — f — 41 J. — Anaemia perniciosa.
76. 1912, 539 — f — 23 J. — Sarcoma mesenterii.
77. 1912, 545 — f — 61 J. — Arteriosklerose. Adipositas.
78. 1912, 608 — f — 41 J. — Ileus.
79. 1912, 670 — f — 56 J. — Ulcus ventriculi.
80. 1912, 711 — f — 57 J. — Carcinoma uteri. Adipositas.
81. 1912, 739 — f — 28 J. — Eklampsia. Adipositas.
82. 1912, 745 — f — 54 J. — Degeneratio cordis.
83. 1912, 763 — m — 64 J. — Phlegmone. Adipositas.
84. 1912, 805 — f — 52 J. — Phthisis.
85. 1912, 829 — f — 69 J. — Perikarditis. Adipositas.
86. 1912, 826 — f — 23 J. — Puerperalsepsis.
87. 1912, 858 — f — 46 J. — Karzinose. Adipositas.
88. 1912, 865 — f — 71 J. — Pericarditis. Adipositas.
89. 1912, 897 — f — 62 J. — Vitium cordis. Adipositas.
90. 1912, 912 — f — 46 J. — Salpingitis.
91. 1912, 922 — f — 51 J. — Vitium cordis.
92. 1912, 943 — f — 34 J. — Parametritis. Adipositas.
93. 1912, 1007 — f — 54 J. — Carcinoma recti.
94. 1912, 1014 — m — 54 J. — Pachymeningitis haem. Adipositas.
95. 1912, 1018 — f — 72 J. — Bronchiektasien. Adipositas.
96. 1912, 1022 — f — 45 J. — Embolia cerebri. Adipositas.
97. 1912, 1024 — f — 46 J. — Myokarditis. Adipositas.
98. 1912, 1054 — f — 23 J. — Puerperalsepsis.
99. 1912, 1066 — f — 47 J. — Aortitis luetica.
100. 1912, 1106 — f — 60 J. — Pyelitis.

Mehrere Tatsachen sind in dieser Liste bemerkenswert. Einmal die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts. Kaum ein Fünftel der Individuen war männlichen, vier Fünftel weiblichen Geschlechts. Es verdient dies um so mehr hervorgehoben zu werden, als ja auch das weit häufigere Vorkommen des Morbus Basedow beim Weibe eine Prädisposition desselben zu Störungen der Schilddrüsenfunktion voraussetzen läßt.

Weiter sei darauf hingewiesen, daß trotz sehr zahlreicher Untersuchungen der Schilddrüse von Neugeborenen und von Säuglingen kein einziges Mal die Herde bei diesen angetroffen wurden. Unter den übrigen Kindern wurde nur ein einziges Mal, bei einem an Diphtherie verstorbenen 8 jährigen Mädchen, der Befund erhoben, unter den Individuen aus dem zweiten Dezennium dagegen niemals. Nach den Altersstufen gruppieren sich die Fälle, in denen in der normal erscheinenden Schilddrüse lymphatische Herde gefunden waren, folgendermaßen:

0—10 Jahre alt	—	1 mal,
11—20	„ „	— 0 „
21—30	„ „	— 8 „
31—40	„ „	— 11 „
41—50	„ „	— 19 „
51—60	„ „	— 30 „
61—70	„ „	— 23 „
71—80	„ „	— 8 „

Diese Zusammenstellung zeigt, daß einmal die Annahme eines kongenitalen Vorkommens der Herde abzulehnen ist, daß die Gebilde mit den häufigen Infektionskrankheiten des Kindesalters nicht in Zusammenhang zu bringen sind, daß sie aber auch mit dem in den beiden ersten Dezennien häufig anzutreffenden Status thymico-lymphaticus wohl nichts zu tun haben. Das einzige Kind, bei dem ich lymphatische Gewebsherde in der Schilddrüse fand, ein schlankes 8 jähriges Mädchen, hatte einen kleinen Thymus, keinerlei Hyperplasie des lymphatischen Apparats.

Auffallend ist dagegen nun in meiner Zusammenstellung die Häufigkeit jener Schilddrüsenherde bei steigendem Alter. Berechnet man die gefundenen Zahlen im Verhältnis zu der Anzahl aller im gleichen Alter Verstorbenen, so ergibt sich, daß der für das dritte Dezennium gefundene Prozentsatz der Häufigkeit jener Herde im vierten und fünften sich verdoppelt, im sechsten und siebenten sich verdreifacht, um dann im achten wieder zurückzugehen.

Dieses Verhältnis ist um so auffallender, als die lymphatischen Herdbildungen in Basedowschilddrüsen bei uns am häufigsten im dritten Lebensdezennium zur Beobachtung kommen und dann stetig seltener werden. Ja die größte Häufigkeit des gleichen Befundes in anderen Kröpfen fällt bei meinem Material sogar ins zweite Dezennium und geht dann von Jahrzehnt zu Jahrzehnt zurück. Mehr als alles andere spricht wohl diese Erfahrung dafür, daß verschiedenartige Faktoren für die Ätiologie der Lymphozytenherde in Frage kommen müssen.

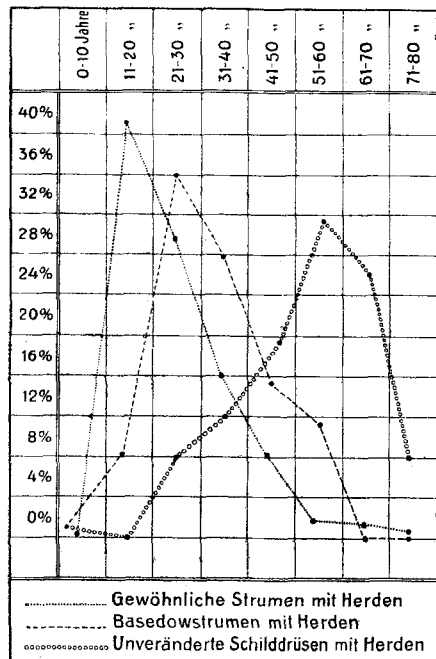
Um die angeführten Differenzen zu demonstrieren, habe ich drei Kurven nebeneinander eingezeichnet. Die erste zeigt die Verteilung der untersuchten lymphozytenreichen basedowfreien Kröpfe, die zweite die der lymphozytenreichen Basedowstrumen, die dritte die der lymphozytenreichen makroskopisch unveränderten Schilddrüsen auf die verschiedenen Altersstufen.

Nun könnte man ja daran denken, daß die größere Häufigkeit der Herde in der unvergrößerten Thyreoidea älterer Individuen mit atrophischen Zuständen der Drüse in Zusammenhang steht. Hiergegen sprechen die histologischen Befunde. In der Mehrzahl der Fälle war von einer solchen Atrophie nichts zu erkennen, in anderen war die Veränderung nur von ganz untergeordnetem Grade.

Auf die sehr naheliegende Frage, ob die bei der Autopsie angetroffenen Erkrankungen für die Herdbildung verantwortlich gemacht werden können, gibt die Zusammenstellung nur wenig Auskunft. Man findet ganz verschiedene akute und chronische Krankheiten angegeben. Die große Zahl der Fälle von bösartiger Neubildung, von Apoplexie, von Arteriosklerose, von Pneumonie entspricht dabei etwa der Häufigkeit jener Krankheitsformen in unserem Sektionsmaterial. Auffallend ist dagegen die geringe Zahl der Phthisis, die sonst in einem Fünftel der Fälle die Todesursache bildet.

Hervorzuheben ist dagegen die große Zahl der Anämien. Viermal lag eine essentielle Anämie vor, dreimal handelte es sich um sekundäre schwere Anämien nach Myomb Blutungen, einmal lag eine chronische Anämie unbekannten Ursprunges vor. In diesem Falle fand sich bei der 38 jährigen an Lungenembolie verstorbenen Frau eine Hypoplasie der Milz, die nur wenige Gramme wog. Da gerade hier viel lymphatisches Gewebe in der Thyreoidea anzutreffen war, hätte man an einen Zusammenhang zwischen Milz und Schilddrüsenbefund denken können. Indes, eine zur Prüfung der Frage ausgeführte Reihe von Milzexstirpationen bei Meerschweinchen blieb resultatlos. Eine Erklärung für das in den 8 Fällen meiner Zusammenstellung beobachtete Zusammentreffen von Lymphozytenherdbildung der Schilddrüse mit chronischer Anämie ist nicht zu geben.

Ganz besonderes Interesse verdient vor allem eine andere aus meiner Untersuchungsreihe hervorgehende Tatsache, nämlich das häufige Auftreten jener Herdbildung bei fetten Individuen. In mehr als einem



Drittel der aufgezählten Fälle ist starker Fettreichtum in den Protokollen angegeben. Fette ältere Frauen liefern eine auffallend große Zahl. Dabei muß ich ausdrücklich hervorheben, daß bei keinem dieser Individuen deutliche Zeichen eines Status thymico-lymphaticus vorlagen.

Im Hinblick auf den engen Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfunktion und Stoffwechselstörungen ist das häufige Vorkommen der Herdbildung bei fetten Menschen gewiß bemerkenswert, doch ließ sich in dem Gros der Fälle eine stärkere Veränderung der Drüse nicht feststellen. Mehrfach war zwar das Kolloid vermindert, die Follikel hatten nur geringe Größe, das interstitielle Gewebe trat stärker hervor, in anderen Thyreoiden derselben Gruppe fehlten aber wieder histologische Veränderungen, abgesehen von der Lymphozytenansammlung, ganz. Weiter ist dann noch darauf hinzuweisen, daß bei den fetten Männern die Herdbildung ganz wesentlich seltener war als bei Frauen, daß bei zahlreichen anderen fetten Individuen beider Geschlechter jene Thyreoidaveränderung ganz vermißt wurde. So entbehrt die Annahme eines Zusammenhanges jener Herdbildungen mit Sekretionsanomalien des Organs, die zu erhöhter Fettbildung führte, völlig einer sicheren Grundlage.

Ich komme demnach zu dem wenig befriedigenden Resultate, daß eine genügende Erklärung für die Entstehung der lymphatischen Gewebsherde in der unvergrößerten Schilddrüse im allgemeinen nicht zu geben ist. Ich habe nur das eine feststellen können, daß sie unter gewissen Alter, Geschlecht, Allgemeinstörungen betreffenden Bedingungen häufiger anzutreffen sind.

Von den lokal einwirkenden Schädlichkeiten ist bisher eine noch nicht erwähnt worden, die chronische entzündliche Veränderung des Organs. Ich erwähnte bereits, daß L u b a r s c h die Vermutung ausgesprochen hatte, entzündliche Vorgänge könnten bei der Entwicklung der Lymphozytenherde in Frage kommen. In Ausnahmefällen ist das in der Tat wohl richtig. Ich fand mehrere Male in unvergrößerten Schilddrüsen neben den beschriebenen Herden auch größere Plasmazelleninfiltrate und stärkeres Auftreten eines zellreichen interstitiellen Bindegewebes, so daß ich eine chronische Thyreoiditis voraussetzen mußte. In drei meiner Fälle durfte diese Thyreoiditis wohl auf Syphilis zurückgeführt werden. Die gleichzeitig in anderen Organen wahrgenommenen, auf Syphilis zu beziehenden Veränderungen, das Verhalten der Gefäße in den thyreoiditischen Herden sprachen für jene Annahme. In den anderen Fällen dagegen konnte der Anlaß für die Entstehung der chronischen Thyreoiditis nicht nachgewiesen werden.

Auf Grund der vorgetragenen Darlegungen komme ich demnach zu folgendem Resultate:

1. In der Schilddrüse kommen herdförmige Wucherungen des lymphatischen Gewebes unter verschiedenartigen Bedingungen vor.
2. Es kann sich dabei um lokale Reizzustände oder um allgemeine Störungen handeln. Die lokalen Reize können chemischer, mechanischer, entzündlicher Art sein.

3. Als chemischen Reiz dürfte das qualitativ wie quantitativ veränderte Sekret der Basedowschilddrüse, vielleicht auch die Jodmedikation, wirken. An anderen Kropfbildungen und bei Geschwülsten des Organs ist ein mechanischer Reiz vorauszusetzen, bei chronischer Thyreoiditis ein entzündlicher.

4. Ich konnte die Herdbildungen in 75% aller Basedowschilddrüsen, aber nur in 15% anderer Strumen antreffen.

5. Auch in unvergrößerten, makroskopisch normal erscheinenden Schilddrüsen finden sich öfter solche Herde. Sie kommen ganz wesentlich häufiger beim weiblichen Geschlecht vor, sind äußerst selten vor der Pubertät anzutreffen und werden mit zunehmendem Alter häufiger. Bevorzugt sind anämische Personen und ganz besonders häufig fette Individuen. Eine genügende Erklärung für diese Tatsache ist nicht zu geben.

V.

Beobachtungen an Gewebskulturen in Vitro.

(Aus dem Departement of Pathology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York.)

Von

Robert A. Lambert, M. D. und Frederick M. Hanes, M. D.

(Hierzu 16 Textfiguren.)

I.

In den letzten beiden Jahren haben wir von Zeit zu Zeit von den Ergebnissen verschiedener Untersuchungen an in vitro gezüchteten Geweben berichtet. Anfangs waren unsere Resultate notwendigerweise unvollständig, denn die Methode war neu und Erfahrung fehlte. Aber dank der Zunahme unserer eigenen Vertrautheit mit der Methode und gefördert durch die Resultate anderer sind manche der die von uns verfolgten Probleme betreffenden Einzelheiten klar geworden. Wir möchten daher in dieser Arbeit einen vollständigeren Bericht, als es bisher möglich war, über unsere Ergebnisse erstatten und zugleich auf die zahlreichen Unzulänglichkeiten hinweisen, die weiterer Untersuchung bedürfen.

Historisches.

Die Methode, Gewebe in vitro zu züchten, verdanken wir Prof. R. G. Harrison von der Yale-Universität, der 1907 die erfolgreiche Züchtung der Gewebe des Froschembryos in Froschlymphe berichtete. Die Lymphe wurde aus den dorsalen Lymphsäckchen ausgewachsener Frösche gewonnen, kleine Stücke des Embryo wurden in hängenden Tropfen des Mediums suspendiert, das sofort danach gerann. Prof. Harrison untersuchte besonders das Herauswachsen von Nervenfasern aus Nervenzellen.