

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Staatsuniversität Moskau.  
[Vorstand: Prof. A. Abrikossoff und aus dem des Ssemaschko-Krankenhauses in  
Moskau: Prosektor: Dr. B. Mogilnitsky].)

## **Zur Frage der pathologischen Veränderungen des vegetativen Nervensystem bei Erkrankungen der endokrinen Drüsen\*).**

Von

**B. N. Mogilnitsky.**

(Eingegangen am 25. April 1925.)

Viele Prozesse der Embryogenese werden nur durch „Hormonentätigkeit“ erklärt, welche in den Zellen ausgebildet werden und dann in die sie umgebende Sphäre diffundieren. Bei der Entwicklung und weiteren Differenzierung des Organismus können die verwickelten Wechselbeziehungen und die bestimmten Funktionen nur von speziellen Organen ausgelöst werden. Das Nervensystem und die endokrinen Drüsen sind gerade solche Organe und bilden das neuroglanduläre System. Gegenwärtig ist auf Grund der Untersuchungen von *Kraus*, *Langley*, *Dresel*, *Aschner*, *Bauer*, *Laignel-Lavastine* u. a. das Vorhandensein einer engen Beziehung zwischen dem endokrinen und Nervenapparat bewiesen worden; leitet das Nervensystem den Reiz, und beherrscht es die Tätigkeit einzelner Teile des Organismus — so schaffen die endokrinen Drüsen durch ihre chemisch-sekretorischen Einflüsse eine gegenseitige Übereinstimmung der einzelnen Systeme und die Bereitschaft, auf Nervenreize zu reagieren. Die vegetative Innervation wird scheinbar auch von gewissen hormonalen Vorgängen begleitet, wie das aus den Versuchen von *Löw* und *Aschner* folgt; letztere bewiesen uns, daß bei Sympathicus- und Vagusreiz im Herzmuskel sich solche Stoffe bilden, die bei der Einspritzung in ein anderes Herz eine dem Nervenreiz entsprechende Wirkung ausüben.

*Bauer* meint, „daß die gesetzmäßige Tätigkeit des physiologischen Mechanismus durch folgendes sichergestellt wird: 1. durch die Arbeit des Organs selbst, 2. durch das Nervensystem und 3. durch regelnde Tätigkeit der Drüsen innerer Sekretion. Diese Erscheinung nennt er ein „Prinzip der 3fachen Sicherung“. Fällt einer dieser 3 Einflüsse aus, so treten verschiedene Krankheitserscheinungen auf, welche von der

\*) In der Konferenz russischer Psychologen, Psychiater und Neuropathologen, den 5. I. 1924, vorgetragen.

Widerstandsfähigkeit und Standhaftigkeit der anderen 2 abhängen. Auch im Entwicklungsprozeß spielen diese Prinzipien eine große Rolle. Auf diese Weise wird die Regeneration bei niederen Tieren nur durch das erhaltengebliebene Nervensystem und endokrine Drüsen ermöglicht (z. B. wird die Regenerationsmöglichkeit der Extremitäten beim Salamander durch den Zustand seiner Schilddrüse bestimmt).

Die Konstitution und Vererbung sind bei der Reaktion auf eine Störung des Prinzips „3fache Sicherung“ unzweifelhaft von großer Bedeutung. Der Zusammenhang zwischen visceralem Nervensystem und den Drüsen wird 1. durch die spezifische Innervation seitens des vegetativen Apparats, die bezüglich Nebenniere, Pankreas und der Keimdrüsen, der Eierstöcke und wahrscheinlich auch des Nervenfasern aufweisenden Hirnanhangs (*Bauer*) bewiesen ist und 2. durch die spezifischen sekretorischen Beziehungen erklärt. So steigert die Reizung des N. hypogastricus die Adrenalinabscheidung in den Nebennieren, Adrenalin aber reizt die Nervenendigungen der sympathischen Nerven. Die Schilddrüse erhält Antriebe vom Nervus vagus und erhöht ihrerseits die Reizbarkeit des peripheren vegetativen Nervenapparats. Wenn die vegetativen Zentren im Tuber cinereum geschädigt werden, so werden außer Funktionsstörungen des vegetativen Apparats (Polyurie, eine Störung der Wärmeproduktion usw.) auch Veränderungen in den endokrinen Drüsen beobachtet. So wird bei Verletzung dieser Zentren eine Atrophie der Geschlechtsorgane ohne Veränderungen des Hirnanhangs beobachtet (*Aschner* und *Bailey-Bremer*).

Die engste hormonale und Nervenverbindung zwischen verschiedenen endokrinen Drüsen führt bei Erkrankungen oder experimentellem Ausscheiden einer der Drüsen ersetzende und ausgleichende Erscheinungen im neuroglandularen System herbei. Auf diese Weise verwandelt sich der monoglanduläre Prozeß in einen pluriglandularen.

Auf Grund obiger Erörterungen können wir zu dem Schlusse kommen, daß bei der Analyse jeder einzelnen Erkrankung der endokrinen Drüsen, der vegetativen und Stoffwechselorgane neben pathologisch-histologischen Untersuchungen dieser Organe, eine genaue morphologische Untersuchung des vegetativen Nervensystems vorgenommen werden muß. In Anbetracht dieser Erwägungen, habe ich das vegetative System bei einigen Erkrankungen der endokrinen Drüsen und bei Stoffwechselstörungen untersucht, und will nun die Beschreibung meiner eigenen Beobachtungen folgen lassen.

#### *Morbus Basedowii.*

*Graupner* betrachtet diese Krankheit als endokrin-sympathisches Syndrom. *Kraus* und *Friedenthal* haben als erste darauf hingewiesen, daß am Symptomenkomplex erwähnter Krankheit auch das autonome System (siehe Graefe-Durchfall) Anteil nimmt. Zuweilen gehen sogar Symptome eines isolierten Reizes der letz-

teren — die Krisen, welche den tabischen ähnlich sehen (*Kraus, Boinet, Bourdillon*) — anderen klinischen Erscheinungen voraus. Außer Fällen einer primären Erkrankung der Schilddrüse sind in der Literatur noch Fälle von Basedowismus bekannt, die als Ursache eines vegetativen Schocks betrachtet werden müssen. So haben *Laignel-Lavastine* und *Bloch* dieses Syndrom bei Pleuritis (reflektorischer Reiz der sympathischen Brustnerven) gesehen. *Curschmann* stellte Anzeichen von Morbus Basedowii bei einer Tabeskranken fest, die intermittierend waren und mit den Krisen zugleich auftraten. *Sergent* entdeckte sie neben einer Erkrankung des Plexus cardiacus bei Mediastinumneubildungen. Im Falle eines einseitigen Basedowismus bei Schlüsselbeinertrümmerung stellte Prof. *Herzen* während der Operation eine Kompression cervicaler Nervi sympathici und vagi und ihrer Ganglien fest. Nach der Befreiung dieser komprimierten Teile verschwand der Basedowismus-Symptomenkomplex.

Die Arbeit erlaubt es mir nicht, auf den Streit-Rahmen der Anhänger der Nerventheorie und der Vertreter der endokrinen Theorie näher einzugehen, um so mehr, da diese Meinungsverschiedenheiten bei der engsten Beziehung zwischen den Hauptbestandteilen des neuroglandularen Systems keine große grundsätzliche Bedeutung haben.

Die histologische Untersuchung der meisten Fälle offenbarte eine enge Beziehung zwischen dieser Krankheit und den Veränderungen des sympathischen Nerven.

*Eulenberg* und *Gultmann* haben unter 12 Fällen nur in 4 ganz normale Ganglien vorgefunden, in den übrigen 8 haben sie pathologische Veränderungen (obgleich sehr geringe) wahrgenommen. *Trousseau, Lanceraux* und *Heschl* haben eine starke Atrophie der Nervenfasern und Ganglienzellen des sympathischen Halsgrenzstranges entdeckt, was sie veranlaßte, vorauszusetzen, daß dieser Vorgang eine ursächliche Rolle beim Morbus Basedowii spielt, oder das Ergebnis einer Überanstrengung des sympathischen Nerven ist.

Ebensolche Veränderungen haben auch *Graupner* und *Wilson, Louis* und *Durant* beobachtet; unter 20 operierten Fällen (es wurden die Halsganglien herausgeschnitten) wurde in 16 dieser Fälle folgendes festgestellt: eine bedeutende Pigmentierung, Chromatolyse und Atrophie der Ganglienzellen sympathischer Ganglien; in weit vorgeschrittenen Fällen: eine Degeneration der Nervenfasern und Wucherung des interstitiellen Bindegewebes.

Bei meinen Untersuchungen der Ganglien und Nerven des vegetativen Systems in 4 Fällen von Morbus Basedowii, entdeckte ich in den verschiedenen Teilen dieser Systeme eine Verminderung der Ganglienzellenzahl, Atrophie der letzteren und Veränderung ihrer Form; im Protoplasma und in den Kernen waren die destruktiven Prozesse in Form einer Pyknose, Karyorhexis, Karyolysis, pathologischer Verfettung, verschiedengradiger Chromatolysis und Dezentralisation der Kerne — stark ausgeprägt. Im neurofibrillären Apparat tritt eine Verdickung der Fibrillen auf. Am stärksten sind diese Veränderungen in den sympathischen Halsganglien, G. juguläre, G. nodosum nervi vagi, und am wenigsten in den automatischen Herzganglien ausgedrückt; im Meißnerschen und Auerbachschen Geflecht fehlen sie fast gänzlich. Die Unter-

suchungen des verlängerten Marks, des Rückenmarks, der im Gebiet der 3. Hirnventrikels gelegenen grauen Substanz und Zentren hatte negative Ergebnisse. Im Falle, wo klinisch die Symptome einer Reizung des autonomen Systems überwogen, wurden besonders starke degenerativ-atrophische Veränderungen in sympathischen Ganglien beobachtet. Auf Grund histologischer Beobachtungen des vegetativen Nervensystems können wir schließen, daß Morbus Basedowii einen Symptomenkomplex darstellt, welcher aus Veränderungssymptomen der Nerven- und endokrinen Elemente besteht. Primär erscheint er in einem der beiden Systeme (am häufigsten in dem letzteren), und das darauf folgende klinische Bild wird dann durch sekundäre Reflexsymptomen erklärt.

#### *Morbus Addisonii.*

Das Syndrom der Addisonischen Krankheit tritt als Ergebnis einer allgemeinen Vagotonie auf, die infolge eines Ausfalls des Sympathicotonus entsteht. Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen offenbarten in den meisten Fällen dieser Krankheit eine Erkrankung der Nebennieren.

Nach der Statistik von *Lewin*, die alle veröffentlichten Fälle bis 1891 einschließt, wird die Erkrankung der Nebennieren in 70% festgestellt (Tuberkulose, Krebs, Adenome, Cysten, Lues, Entzündungen). Jedoch in 30% waren sie unverändert. Zahlreiche Experimente haben gezeigt, daß Tiere sterben, wenn ihnen Nebennieren entfernt werden. Wenn man den Fröschen Nebennieren anderer Tiere transplantiert, so bleiben sie leben (*Abelous*). Der Symptomenkomplex des Morbus Addisonii bei Ausschließung der Nebennieren durch eine Verminderung oder vollständiges Fehlen von Adrenalin — dieses „Schmieröls“ des sympathischen Systems (*Kraus, Bauer*) — wird erklärt. Letzteres ist mit den Nebennieren auch anatomisch eng verbunden, nämlich vom Ganglion semilunare zieht sich eine bedeutende Zahl von Nervenstämmen in der Richtung der Nebennieren hin, wo sie ein außerordentlich reiches Geflecht, welches mit einer großen Ganglienzellenzahl versehen ist, bilden. Die pathologischen Prozesse in den Nebennieren zerstören das Prinzip der „3fachen Sicherung“, indem sie die Ausscheidung ihrer Hormone vermindern und dadurch das sympathische System um die regelnde Tätigkeit bringen. Diese Symptome erklären uns die Erscheinung einer Reizung des parasympathischen Systems: Adynamie, eine ganze Reihe dyspeptischer Störungen, ein fortwährend bestehender Durchfall, Lumbalschmerzen, niedrige Temperatur, Amenorrhoea.

Die Melanose erscheint als Indicator einer Verminderung und Fehlen von Adrenalin, worauf auch die Versuche von *Krawkow* und *Königstein* und die klinischen Beobachtungen an Pigmentveränderungen bei Eierstockgeschwülsten, der Schwangerschaft, Klimax, der Pankreas- und anderer Erkrankungen (*Harvier*), welche in irgendwelchen Beziehungen zu endokrin-vegetativem System stehen, hinweisen. Die Ursache der übrigen 30% Morbi Addisonii, wo gesunde Nebennieren erwiesen wurden, muß in den Veränderungen eines der zwei anderen

Glieder der „dreifachen Sicherung“ gesucht werden — und zwar entweder in der Arbeit des Nervensystems oder in der regelnden Tätigkeit des endokrinen Apparats. Wenn die Tätigkeit des letzteren normal verläuft, müssen wir natürlich unsere Aufmerksamkeit dem ersteren zuwenden. Die physiologischen Versuche mit Herausnahme des Plexus solaris hatten kein befriedigendes Ergebnis (*Pincus, Samuel, Butge, Lamansky, Schiff*). *Laignel-Lavastine* erhielt bei der Herausnahme des Plexus solaris eine Erkrankung der Nebennieren, bei Herausnahme der Nebennieren — eine Affektion der sympathischen und abdominalen Nerven und der Zellen des Plexus solaris.

Bei histologischen Untersuchungen ist eine Reihe pathologischer Prozesse in den Nerven und Ganglien (Plexus solaris) entdeckt worden, welche auf die Anteilnahme des letzteren an der Pathogenese dieser Krankheit hinweisen. *Fahr, Bonuwart, Klemperer* haben in 40 Fällen mehr oder weniger starke Veränderungen in Zellen und Nerven des G. semilunare beobachtet. *Fleiner* hat in 2 Fällen außer pathologischen Prozessen in sympathischen Nerven eine Degeneration in Rückenmarksnerven wahrgenommen, welche auf die hinteren Nervenwurzeln des Rückenmarks und die peripherischen Nerven übergriff. *Laignel-Lavastine* unterscheidet zwei Formen: 1. Die Nebennieren werden primär ergriffen, die Erkrankung des sympathischen Systems ist sekundär; 2. (seltener) eine Erkrankung des Plexus solaris (der Prozeß geht von den durch Tuberkulose oder einem anderen Prozeß ergriffenen Lymphknoten über) geht den Veränderungen in den Nebennieren voraus. Die Braunfärbung der Haut verlangt unbedingt eine Anteilnahme des sympathischen Apparats an dem Prozeß.

Verschiedene pathologische Prozesse sind in den Nerven und Ganglien des Plexus solaris nach *Eulenberg* in 19 Fällen von 29 festgestellt worden; *Kahlden* beobachtete destruktive Prozesse in 39 Fällen von 54 und *Thompson* in 60 Fällen von 77. Makroskopisch erschienen die Ganglien entweder gequollen oder im Gegenteil atrophisch. Zuweilen kann Tuberkulose im G. semilunare wahrgenommen werden, welche von den Lymphknoten übergegangen war (*Harvier*). Bei mikroskopischer Untersuchung konnte eine Wucherung des interstitiellen Bindegewebes, eine Verminderung der Zellenzahl, degenerative Verfettung in den letzteren, eine Atrophie und Zerstörung der Zellen und Fasern wahrgenommen werden.

Gewöhnlich gehen im Plexus solaris und Plexus aorticus Veränderungen vor. *Laignel-Lavastine* beschreibt eine starke Pigmentierung der Nervenzellen im Plexus solaris, degenerative Prozesse in den Kernen und im Protoplasma und eine Myelinfragmentation der ein- und austretenden Nervenfasern. *Bonuwart* hat außer Gangliensklerose und Zellenveränderungen in denselben noch eine perivaskuläre rundzellige Infiltration beobachtet. *Wiesel* beobachtete pathologische Veränderungen in Chromaffinzellen der Nebennieren und im ganzen sympathischen System. Bemerkenswert ist, daß *Laignel-Lavastine* in einigen Fällen Primärveränderungen des Plexus solaris feststellte, während die Nebennieren unverändert waren.

Somit werden durch anatomische Untersuchungen in den meisten Fällen Veränderungen des abdominalen sympathischen Apparats gefunden. In den meisten Fällen wurden weder Untersuchungen des cervicalen Anteils noch anderer Teile des vegetativen Systems vorgenommen — ein Umstand, der die Bedeutung dieser Beobachtungen in beträchtlicher Weise schmälerte, da sie die Frage — weshalb bei Morbus Addisonii oft der Sympathicotonus fällt — nicht beantworten.

Ich untersuchte 2 Fälle von Morbus Addisonii bei 39 und 35jährigen Männern. In beiden wurde Tuberkulose der Nebennieren mit Verkäsung festgestellt. In den Ganglien des Pl. solaris wurde eine bedeutende Wucherung interstitiellen Bindegewebes beobachtet. In kleinen Arterien sah man eine Verdickung der Intima, eine Wucherung und Quellung der Endothelzellen und eine mäßige Gefäßfüllung. Die Ganglienzellen waren stark pigmentiert, wobei das Pigment diffus verbreitet war; die Zahl der Ganglienzellen war vermindert, die Scheiden waren verdickt. Die Satelliten waren oft vermehrt, im Protoplasma und in den Kernen der Ganglienzellen gewahrte man eine ganze Reihe degenerativer Veränderungen: Atrophie und Nekrose. In bedeutend geringerem Maße werden solche Prozesse in autonomen Herz- und in sympathischen Halsganglien beobachtet. Nervus vagus und seine Ganglien sind fast ganz unverändert. Dasselbe kann vom Rückenmark, vom verlängerten Mark und von der grauen Substanz und den Zentren des 3. Ventrikels ausgesagt werden. Durch diese Tatsachen wird man gewahr, daß der ganze sympathische Apparat, wenn auch nicht in allen Teilen gleich, so doch systemenartig ergriffen wird, was auch dem klinischen Bilde bei dieser Krankheit entspricht.

Auf diese Weise nimmt das vegetative System in der oder jener Form Anteil an dem Symptomenkomplex — Morbus Addisonii, wobei die von *Laignel-Lavastine* in die zweite Gruppe ausgesonderten Fälle wahrscheinlich den 30% der Statistik von *Lewin* entsprechen, d. h. die Ursache dieser Krankheit liegt in der primären Affektion des sympathischen Systems\*). Die Pathogenese dieses Symptomenkomplexes kann durch eine Störung des Prinzips „dreifache Sicherung“ erklärt werden. Wenn bei Nebennierenaffektion die regelnde Tätigkeit des Hormons wegfällt, wodurch die Erscheinung der Vagotonie veranlaßt wird, so kann der erkrankte sympathische Nervenapparat nicht auf Adrenalin, welches von einer gesunden Nebenniere ausgeschieden wird, reagieren — weswegen ein entsprechender Symptomenkomplex zustande kommt. Jetzt wird uns klar, weshalb die Nebennierenpräparate und die Adrenalineinspritzung, welche am häufigsten als Heilmittel gebraucht werden, gar keine therapeutische Wirkung hervorrufen (*Klemperer*).

#### *Dystrophia adiposa genitalis.*

Nach der Aussage von *Bauer* sollen die endokrinen Drüsen — die Schilddrüse, Geschlechtsdrüse und Hypophyse die Menge und Lokalisation des subcutanen Fettzellgewebes bestimmen, indem sie den allgemeinen Stoffwechsel beeinflussen. Auf diese Weise vermindern sie den allgemeinen Stoffwechsel und schaffen dadurch eine Veranlagung

\*) Fälle von „Addisonismus“ beim Hungern, welche mit einer Heilung enden, können scheinbar als Neuritiden, welche bei Inanition angetroffen werden, betrachtet werden.

zur Fettanhäufung; ferner üben sie auf die Funktion des zentralen Nervensystems, welches als regulatorischer, durch das Gemeingefühl: Eßlust, Sättigungsgefühl, Müdigkeitsgefühl, Bewegungs- und Tätigkeitsbedürfnis — gesicherter Mechanismus auftritt, ihren Einfluß aus und können das regelmäßige Gleichgewicht des Energiegewinnes und -verlustes stören. Bei Funktionsausfall der Geschlechtsdrüse wird eine Fettanhäufung in bestimmten Körperteilen (Bauch, Oberschenkel, Becken) infolge Fehlen von Hormonen der Samendrüsen, welche die Fettablagerung hemmen, beobachtet. Das Nervensystem übt ebenfalls eine unmittelbare Wirkung auf den Fettstoffwechsel aus und, außer einer Gehirnverfettung bei Verletzung des vegetativen Zentrums im Fundus des 3. Ventrikels, wird zuweilen auch eine radikuläre Ablagerung von Lipomen den peripherischen Nerven entlang beobachtet. Die enge physiologische Verbindung des Nervenapparats mit dem glandularen System läßt voraussetzen, daß sie auch im pathologischen Stoffwechsel voneinander abhängig sind. *Bauer* hebt diesen Faktor hervor, indem er über „partielle Konstitution des neuroglandularen Systems“ spricht, d. h. über enge Beziehungen von Reaktionsformen der Nerven- und endokrinen Apparate, die auf einzelne Organismusteile einwirken und erblich vorausbestimmt werden.

Den Symptomenkomplex der *Dystrophia adiposa genitalis* zerlegen einige Forscher in 2 Momente: 1. Hypogenitalismus, welcher von den Veränderungen des vorderen Hypophysenteiles abhängt und 2. Fettsatz, der als Ergebnis von Veränderungen des Zwischenhirns auftritt.

*Aschner, Leschke* und *Bailey-Bremer* haben durch Tierversuche bewiesen, daß das Zwischenhirn an der Entstehung dieser Krankheit teilnimmt; nach den Beobachtungen von *Karpens, Kreidl, Leschke* und *Evening* befinden sich im Zwischenhirn diesbezügliche vegetative Zentren. Diese Tatsache ist durch entsprechende Erkrankungen beim Menschen bestätigt worden. Bei Zerstörung des Zwischenhirns beteiligen sich die vegetativen Zentren in dem oder jenem Maße an den pathologischen Geschehen, d. h. sie müssen eine Störung der vegetativen Funktionen im Organismus hervorrufen. *Kraus* schreibt dem vegetativen System die Rolle eines Regulators in der Verteilung der Stoffe beim Stoffwechsel zu, und *Dresel* glaubt, daß eine Erkrankung des Zwischenhirns resp. der vegetativen Zentren den Stoffwechsel stört und demnach als Ursache sekundärer atrophischer Veränderungen einiger endokrinen Drüsen, der Geschlechtsdrüsen im speziellen, führt.

Bei Tieren wurde mit einem verminderten Stoffwechsel zugleich eine schwache Erregungsfähigkeit des sympathischen Systems bewirkt, wobei eine Adrenalinisation bei denselben keine Glykosurie hervorbrachte. Auf Grund des oben Gesagten, können wir voraussetzen, daß die Ursache einer Störung des Prinzips „dreifacher Sicherung“ in den

Drüsen innerer Sekretion ebenso wie auch im vegetativen Apparat verborgen sein kann. In der Literatur sind die Veränderungen des vegetativen Systems von *D. Göhring*, *L. Müller* am Boden des 3. Gehirnventrikels beschrieben und von *Morgenstern* in sympathischen Bauch- und Halsganglien vorgefunden worden; dieselben bestanden aus einer diffusen Wucherung des Zwischenbindegewebes, einer Verdickung der pericellularen Scheiden, einer Zusammenschrumpfung der Ganglienzellen, aus Neuronophagie, Verminderung der Nervenfasern und ihrer Degeneration. Außerdem haben *Göhring* und *R. Müller* im Tierversuch das Vorhandensein eines die Fettsynthese regelnden Zentrums bewiesen.

Ich verfüge über einen Fall von „*Dystrophia adiposa genitalis*“. Bei mikroskopischer Untersuchung des vegetativen Nervensystems wurde folgendes gefunden:

Die Halsganglien und die Ganglien des Plexus solaris sind klein, atrophisch. Ganglienzellen werden nur in vereinzelten Exemplaren angetroffen. Sie sind zusammengeschrumpft, klein, enthalten in großer Menge braunen oder zuweilen sogar von *A. I. Abrikossoff* beschriebenen basophilen Pigment; das gewucherte interstitielle Bindegewebe ist zellarm. Ungefähr dieselben Veränderungen sind in den Gg. jugulare und nodosum nervi vagi und in den Herzganglien gefunden worden. In den vegetativen Zentren des Zwischenhirns und in der Substantia nigra sehen wir Ödem, Porosität des Nervengewebes und ein Vorhandensein herdförmiger Anhäufungen glöser Elemente. Die Zahl der Ganglienzellen ist vermindert. Sie sind verunstaltet und klein; außerdem treten folgende pathologische Veränderungen auf: eine vollständige Verfärbung der achromatischen Substanz, Chromatolyse, Verdickung der Neurofibrillen, Kern- und Kernchen-dezentralisation, Kariolysis.

Folglich zwingen uns die Befunde der pathologischen Physiologie, Anatomie und Klinik, bei *Dystrophia adiposa genitalis* anzunehmen, daß wir es mit einer Funktionsherabsetzung der Hypophyse und mit einer Erkrankung des Zwischenhirns zu tun haben, und geben uns gleichzeitig Grund, vorauszusetzen, daß sich am Syndrom dieser Erkrankung auch das periphere viscerale System und die vegetativen Zentren beteiligen. Die weiteren Untersuchungen des vegetativen Systems müssen uns diese Frage aufklären. Eine wesentliche Rolle spielt allem Ansehen nach die Störung in den Beziehungen zwischen der endokrinen Drüse und den vegetativen Zentren in Form 1. einer Aufhebung der Hypophysenabsonderung, da dieselbe zerstört ist, 2. Blockierung des Zwischenhirns infolge einer Verhinderung der Hormonenausscheidung durch eine Zusammenpressung der Hypophysenschenkel von seiten einer Geschwulst oder 3. Zerstörung der Zentren selbst. In allen diesen Fällen wird das Prinzip der „dreifachen Sicherung“ gestört.

#### *Status thymico-lymphaticus.*

Die noch von *Rokitansky* beschriebene Hyperplasie des ganzen lymphatischen Apparats und der Thymusdrüse, welche von *Paltanuf*, *Eppinger* und *Hess* „*Status thymico-lymphaticus*“ benannt wurde, ist



mit einem gesteigerten Vagotonus und einer bedeutenden Überempfindlichkeit gegen auf das autonome Nervensystem einwirkende Reize verbunden; zur selben Zeit weist dieser Zustand den sympathischen Reizen gegenüber keine Empfindlichkeit auf (*Biedl*).

Die klinischen Beobachtungen werden oft durch solche Sektionsbefunde bei Menschen bestätigt, welche noch bei Lebzeiten eine Vagotonie zutage brachten. Dieser Zustand wird durch eine Hypoplasie der Nebenniere bedingt, die hauptsächlich den chromaffinen Teil derselben betrifft, aber sie kann auch im ganzen Adrenalinsystem wahrgenommen werden (*Wiesel, Hedinger, Hart, Bartel, Pappenheim* u. a.). Demnach ist hier die Vagotonie nur relativ, da hier ein Mangel des hormonotonisierenden Apparats vorhanden ist. Von *Hedinger* angefangen, der an einem großen Material eine Verbindung dieses Syndroms mit Morbus Addisonii beobachtete, weisen alle Forscher auf eine Beständigkeit dieser Erscheinungen hin. Die pathologische Bedeutung dieser Anomalien offenbart sich in einer erhöhten Sensibilität solcher Menschen zu Infektionskrankheiten, Intoxikationen (Alkohol, Chloroform) und anderen Schädlichkeiten (*Kundrat, Orth, Bartel*). Die meisten kommen in frühen Kindesjahren um, wo oft sogar ein Zufall, wie ein starker Stoß, ein plötzliches Eintauchen in kaltes Wasser den Tod herbeiführen kann. *Paltauf* hält die Herzlähmung für die Ursache des Todes, weil der regelnde Apparat sich in einem abweichenden Zustand befindet. Eine große Rolle kommt dem Funktionsausfall der Acceleranten und des vasomotorischen sympathischen Systems zu.

So hängt bei Status thymico-lymphaticus die Funktionsstörung des vegetativen Systems von einem Hypertonisationsausfall, d. h. von dem Leistungsausfall des sympathischen Systems, infolge Verminderung oder Fehlen des tonisierenden Hormons — Adrenalin — ab. Der Tod wird durch ein plötzliches Vorherrschen des Vagotonus über Sympathicotonus bedingt. Als Ursache des Status thymico-lymphaticus kann, allem Anschein nach, „die Konstitutions- und Organisationsabweichung des ganzen Körpers gelten, dem vielleicht eine regelwidrige embryonale Entwicklung einer ganzen Reihe hormonaler Organe zugrunde liegt, und die eine Insuffizienz vieler Drüsen herbeiführt“.

Meine Untersuchungen des vegetativen Nervensystems bei mit Chloroform, Methylalkohol Vergifteten zeigten eine besondere Verwundbarkeit dieses Systems in Fällen von Status thymico-lymphaticus. Äthylalkohol ruft auch in verhältnismäßig kleinen Dosen beträchtliche Schädigungen des visceralen Nervenapparates hervor, worauf ich schon in meinen früheren Arbeiten hingewiesen habe.

#### *Diabetes insipidus et mellitus.*

Die normale Nierenfunktion wird durch 3 Einflüsse gesichert: 1. durch die Niere selbst und ihr autonomes Nervensystem; 2. durch das vege-

tative Zentrum, welches die Nierenarbeit kontrolliert; 3. durch das Hormon (pars intermedia hypophysi). Die Schädigung und Ausfallen eines dieser 3 Faktoren führt den Symptomenkomplex — Diabetes insipidus — herbei. Die Dauer der Nierenfunktionsstörung hängt von der konstitutionellen und konditionellen Harmonie des ganzen regulatorischen Mechanismus ab (*Bauer, Aschner, Diesel*).

Nach der Meinung von *Bauer* soll die primäre Veränderung des vegetativen Zentrums die am häufigsten vorkommende Ursache von Diabetes insipidus sein; an zweiter Stelle steht die erbliche Abweichung der Nieren und ihres Nervenapparats, und endlich kann hierin auch eine primäre Schädigung der Hypophyse Schuld tragen. Bei einer Verbindung von Polyurie und Glykosurie entsteht Diabetes mellitus. Bekanntlich spielt außer den endokrinen Drüsen (Pankreas, Nebenniere, Schilddrüse, Hypophyse und Gl. parathyreoidea) in der Regulation von Glykogenbildung und Zuckerausscheidung das zentrale Nervensystem — das Claude-Bernardsche Zentrum im Boden des 4. und das vegetative Zentrum am Grunde der 3. Ventrikel (*Dresel, Guillaume, Sergent, Bauer, Leschke*) die regelnde Rolle. Wenn wir es in den meisten Fällen mit einem primären pankreatischen Diabetes zu tun haben, so ruft eine Schädigung oder Reizung der vegetativen Zentren auch dasselbe Krankheitsbild hervor, wobei eine enge Verbindung des Nervensystems im Prozeß gegenseitigen Kohlenhydratstoffwechsels mit endokrinen Drüsen experimentellerweise festgestellt ist. So hat *Takokosu* bei einer Entfernung der Eierstöcke bei einem Kaninchenweibchen eine abgeschwächte Glykämie, welche zuerst durch eine Reizung der vegetativen Zentren mittels Diuretin hervorgerufen wurde, erhalten. Wenn man das operierte Tier mit einem normalen verbindet, so stellt sich die Diuretinreaktion wieder her.

Sogleich nach *Bernard*, der eine Glykosurie durch einen Einstich in den Boden der Rautengrube erhielt, zeigte uns *Schiff*, daß eine Unterbindung des Rückenmarks in seinem vasomotorische Nervenstämmen enthaltenden Lendenteil eine Glykosurie hervorruft. *Cyon* und *Aladoff* haben den Verlauf der vasomotorischen Lebernerven festgestellt. Aus dem cervicalen Teil des Rückenmarkes treten sie in den sympathischen Grenzstrang ein und danach in die Leber. Nach der Ansicht von *Pavy, Klebs, Eckard* und *Munk* ruft ein Ergriffensein des Halsteiles Nervi sympathici stets eine Glykosurie hervor. Dasselbe erreichten auch *Hensen* und *Graefe* bei Durchschneidung des Nervus splanchnicus und *Munk* bei unvollständiger Herausnahme des Plexus solaris. *Zagarowsky* erhielt bei einer Resektion von Plexus coeliacus charakteristische Veränderungen in den Zellen der Langerhansschen Inseln. Außerdem wird auch eine Glykosurie beim Durchschneiden des Grenzstranges in seinem unteren Brustteil erhalten. Wie bei dieser Operation, so auch beim Durchschneiden des Nervus splanchnicus werden mit den vasomotorischen Nerven der Eingeweide auch die Lebernerven ergriffen. Es entsteht eine starke Leberhyperämie, eines der Momente, welche den Prozeß einer Glykosurie bedingen. *Brugsch, Dresel* und *Lewy* haben durch Tierversuche bewiesen, daß eine Reizung der vegetativen Kerne im verlängerten Mark zu einer Störung des Ablagerungsprozesses von Glykogen in der Leber und zur Glykosurie führt. Bei Zerstörung des Corpus striatum wird schon 2 Stunden nach der Operation eine Glykosurie beobachtet, wobei dieses Symptom bei Zuckerharnruhr demjenigen bei Diabetes mellitus und dem experimentellen pankreatischen Diabetes vollständig entspricht. Eine Reizung des Corpus striati ruft eine Hypoglykämie hervor. Die Resektion des Nucl. paraventricularis veranlaßt eine alimentäre Glykosurie; auf diese Weise regelt und ruft Corpus striatum eine Hypoglykämie im Blut hervor. Einige Forscher, die die morphologische Ursache

in einer primären Erkrankung der Nervi splanchnici suchten, erhielten ein ziemlich unbestimmtes Bild. *Poniklo* hat als erster eine bedeutende Veränderung in den Halsganglien vorgefunden, die als weit gegangene Atrophie charakterisiert werden kann und im Verlauf eines Entzündungsprozesses auftritt: rundzellige Infiltration, Hämorrhagie usw.

*Graupner* hat in 2 Fällen von 3 untersuchten im G. semilunare eine zirkuläre Wucherung des interstitiellen Bindegewebes, welches die hier durchlaufenden Nerven zusammendrückt, wahrgenommen. In 1 Falle wurden dieselben Veränderungen in Halsganglien beobachtet.

Auf Grund seiner Untersuchungen kommt *Graupner* zu dem Schlusse, daß diese Frage offen bleiben muß. Ob diese Veränderungen Erscheinungen eines schweren Diabetes sind, oder das Ergebnis, welches der Kachexie folgt? — Die Forscher, welche die Ursache des Diabetes in den endokrinen Drüsen suchten, gewahrten verschiedenartige Veränderungen in den Zellen der Langerhansschen Inseln. *Levy* und *Dresel* beschrieben schwere Veränderungen im Corpus striatum und im vegetativen Kerne des verlängerten Marks (degenerative Verfettung der Gefäßwandung, destruktive Prozesse in Ganglienzellen usw.; außerdem noch verschiedene pathologische Prozesse im Pankreas). Die Autoren können nicht entscheiden, in welchen Fällen der Vorrang dem Corpus striatum zukommt und in welchen der Bauchspeicheldrüse. Es ist leicht möglich, daß in dieser Krankheit von der Erkrankung des ganzen neuroglandulären Apparats die Rede ist.

Ich habe das vegetative System in 4 Fällen von Diabetes mellitus untersucht. In 2 Fällen konnte eine mehr oder weniger bedeutende Veränderung der Bauchspeicheldrüse in Form einer Wucherung interstitiellen Bindegewebes und dem Absterben der Langerhansschen Inseln notiert werden.

Die Gg. nodosum und jugulare und die sympathischen Halsganglien sind geschrumpft, kompakt. Die Gefäßintima ist verdickt, das interstitielle Gewebe ist hypertrophiert und hyperplasiert, die pericellularen Kapseln sind verdickt, die Ganglienzellenzahl ist vermindert, die pericellularen Räume sind erweitert; stellenweise sind die amphocyitären Scheiden ihrer Satelliten fast gänzlich beraubt. In mehreren Ganglienzellen wird eine ganze Reihe destruktiv-atrophischer Veränderungen beobachtet. Die Remakschen und markhaltigen Fasern, welche das Stroma durchlaufen, werden einer Degeneration ausgesetzt (Myelinzerfall, Veränderungen der Achsenzyylinder und des Neurokeratinnetzes mitsamt einer Wucherung von Schwannschen Zellen). Dieselben Veränderungen werden auch in Ganglien und Fasern des Plexus solaris beobachtet. Im vegetativen Kerne des verlängerten Marks sehen wir folgendes: Verminderung der Ganglienzellenzahl, das Zusammenschrumpfen derselben und degenerativ-atrophische Veränderungen in den Kernen: Pyknosis, Dezentralisation, Chromatolyse und Verfettung. In den Ganglienzellen des Corpus striatum gewahren wir dieselben Erscheinungen, aber sie sind etwas stärker ausgeprägt.

Aber ich will die Frage nicht voreilig lösen, welche Bestandteile des neuroglandulären Systems — die endokrinen Drüsen oder der Nervenapparat die vorherrschende Rolle spielen. Jedenfalls muß auf Grund experimenteller und klinischer Befunde mit der Möglichkeit primärer anatomischer Veränderungen des peripheren und des zentralen Nervenapparats gerechnet werden; die letzteren können aber auch in den Prozeß einer Erkrankung der Organe mit hineingezogen werden, in

denen ein komplexer bioblastischer Prozeß des Kohlenhydratwechsels vor sich geht.

Auf diese Weise können wir auf Grund pathologisch-histologischer Untersuchungen des vegetativen Nervenapparats bei Erkrankungen der endokrinen Drüsen zu folgenden Schlüssen kommen:

1. Es besteht im Organismus eine strenge Übereinstimmung und Harmonie der autochtonen, endokrinen und Nervenvorgänge;

2. die pathologischen Veränderungen im vegetativen Nervenapparat dienen oft als primäre Ursache einer Störung der Prinzipien „dreifacher Sicherung“;

3. das vegetative Nervensystem wird infolge einer engen Wechselbeziehung zwischen dem letzteren und den endokrinen Organen sekundären degenerativ-trophischen Veränderungen bei Ersterkrankung der letzteren ausgesetzt;

4. jede Erkrankung, die von einer Stoffwechselstörung hinsichtlich der neuro-glandulären Beziehung gefolgt wird, muß einer ganz genauen individuellen Untersuchung unterzogen werden.

#### Literaturverzeichnis.

- <sup>1)</sup> *Bauer, J.*, Dtsch Arch. f. klin. Med. **107**, 39. 1912; Klin. Wochenschr. 1922, Wr. 40. — <sup>2)</sup> *Lewy, T. H.*, Die Lehre vom Tonus. Berlin: J. Springer 1923. — <sup>3)</sup> *Müller, L. R.*, Die Lebensnerven. 1924. — <sup>4)</sup> *Graupner*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **24**. 1898. — <sup>5)</sup> *Graupner*, Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 3: Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. **24**. — <sup>6)</sup> *Peritz, G.*, Einführung in die Klinik der inneren Sekretion. Berlin 1923. — <sup>7)</sup> *Biell, A.*, Innere Sekretion. 4. Aufl. 1922. — <sup>8)</sup> *Biedl, A.*, Zeitschr. f. Pathol. u. Therapie **15**, 167. 1914. — <sup>9)</sup> *Mogilnitsky*, Pathologie des vegetativen Nervensystems. Moskau 1924. — <sup>10)</sup> *Bonniwart, A.*, Zur Pathogenese des Morbus Addisonii. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **2**, 13. (II). — <sup>11)</sup> *Fahr und Reiche*, Zur Frage des Morbus Addisonii. Zeitschr. f. Pathol. u. Therapie **22**. 1920. — <sup>12)</sup> *Bloch, R.*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **7**. 1920. — <sup>13)</sup> *Löffler, W.*, Beiträge zur Kenntnis der Addisonschen Krankheit. Zeitschr. f. klin. Med. **90**. 1920. — <sup>14)</sup> *Poncio, Lancet* 1872. — <sup>15)</sup> *Sergent*, Sympathique et glandes endocrines. Paris 1921. — <sup>16)</sup> *Narvier*, Traité de pathologie medic. et de thérapeutique appliquée. Paris 1921. — <sup>17)</sup> *Dresel, R.*, Erkrankungen des vegetativen Nervensystems. Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten; herausgegeben von F. Kraus und T. Brugsch.