

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. K. MATTHES).

Beitrag zum Problem des Zwischenhirn-Hypophysensystems. (Untersuchungen an der Katze.)

Von

INGEBORG RUMBAUR.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. August 1949.)

Inhalt.

Einleitung. — I. Material und Methoden. II. Die Anatomie der Katzenhypophyse und des angrenzenden Hypothalamus. III. Die Infundibularfasern der Katze. 1. Literaturübersicht. 2. Eigene Untersuchungen. A. Natur, Gestalt und Verlauf der Infundibularfasern. B. Ursprung der Infundibularfasern. C. Ende der Infundibularfasern. D. Beziehungen des Tractus hypothalamo-hypophyseus zum Mantelplexus. IV. Ergebnisse. Literatur.

Einleitung.

Das Zwischenhirn-Hypophysensystem ist in der Klinik bereits zu einem feststehenden Begriff geworden, obwohl weder die morphologischen noch die experimentellen Untersuchungen hierüber sichere und übereinstimmende Ergebnisse gezeitigt haben. Sowohl Nervenfasern wie Gefäße und Colloid- bzw. Zellwanderung wurden von namhaften Forschern als Grundlage und Beweis für die Existenz des Zwischenhirn-Hypophysensystems herangezogen. Kein Ergebnis blieb jedoch unbestritten und keine der verschiedenen Anschauungen konnte sich bisher eindeutig durchsetzen.

Das Thema dieser Arbeit bildet die Frage einer Nervenfaserverbindung zwischen Hypophyse (Hy.) und Zwischenhirn. Es wurden die Fasern des Hypophysenstieles, die sog. Infundibularfasern, ihr Ursprung und ihr Ende untersucht. Es wurde weiterhin, angeregt durch die auffallende Gefäßversorgung der Katzenhypophyse, nach Beziehungen dieser Fasern zu den Gefäßen, insbesondere zum Mantelplexus (MPl.) (s. unten) geforscht. Vorher war es nötig, sich über die Anatomie der Katzenhypophyse und der angrenzenden Hypothalamusteile, die sich etwas von der des Menschen unterscheidet, zu orientieren.

I. Material und Methoden.

Es wurden Katzen verschiedenen Alters untersucht. Die Tiere wurden mit Chloroform getötet und die Schädelbasis nach Entfernung der Weichteile unter Schonung der Dura abgemeißelt. Die Hypophyse und die angrenzenden Gehirnteile wurden herausgeschnitten und in neutralem 10%igem Formol fixiert. Ein Teil der Präparate wurde nach Paraffineinbettung in sagittale Serienschnitte zerlegt, die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin, nach der Azanfärbung von HEIDENHAIN

und mit Kresylviolett gefärbt. Der andere Teil der Präparate wurde nach der Pyridinsilbermethode im Block von Bielschowsky imprägniert und danach in frontale, vor allem aber in sagittale Serienschnitte zerlegt.

II. Die Anatomie der Katzenhypophyse und des angrenzenden Hypothalamus (s. Abb. I und RUMBAUR²⁶).

Die Hy. der Katze gliedert sich wie die des Menschen in 2 Hauptteile:

1. Die Neurohypophyse, 2. die Adenohypophyse.

Zur *Neurohypophyse* rechnet man heute die Eminentia mediana (E. med.), das Infundibulum (Hypophysenstiel) und den Lobus posterior (L. post.) (Neurallappen, Hinterlappen).

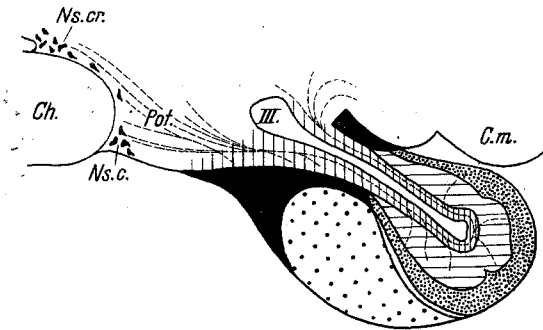


Abb. 1. Schematische Zeichnung eines paramedianen Sagittalschnittes durch die Katzenhypophyse. Pars tuberalis schwarz. Vorderlappen weitläufig, Zwischenlappen dicht punktiert. Periphere Zone des Hinterlappens quergestreift. Eminentia mediana, Infundibulum, zentrale Zone des Hinterlappens längsgestreift. Hypothalamus weiß.

III. 3. Ventrikel. — — — Tractus hypothalamo-hypophyseus.

Ch Chiasma opticum; Cm Corpus mamillare; Ns.c. caudale, Ns. cr. craniale Zellgruppe des Nucl. supraopticus; Pot. Pars oralis tuberis.

Als *E. med.* bezeichnete TILNEY²⁹ den trichterförmigen Teil des Tuber cinereum (T. cin.) am Boden des III. Ventrikels, der vorn nahe an das Chiasma opticum und hinten an die Area praemamillaris angrenzt. Die Untersuchungen von WISLOCKI und KING³⁰ an Affen und Katzen zeigten jedoch, daß die *E. med.* nicht zum T. cin., sondern vielmehr zur Neurohypophyse zu rechnen ist. Sie stellt sozusagen das erweiterte obere Ende des Infundibulum dar.

Die *E. med.* geht caudalwärts kontinuierlich ohne scharfe Grenzen in das *Infundibulum* (Inf.) über. Dieses ist bei der Katze — im Gegensatz zum Menschen — kurz, plump und durchgehend hohl, da sich die Ausstülpung des III. Ventrikels, der Recessus infundibuli, durch den Stiel als Recessus hypophyseus bis in die Mitte des Hinterlappens erstreckt. Die Achse des Inf. verläuft wie bei allen Nichtprimaten (DIEPEN⁶) von dorsooral nach ventrocaudal.

Der *L. post.* der Katzenhypophyse ist sehr gut ausgebildet. Er hat eine annähernd kugelförmige Gestalt. In den zentralen Teilen, d. h. in den Partien, die den Recessus hypophyseus umgeben, wird das

Gewebe von Faserzügen aufgebaut, die zum Recessus parallel verlaufen und sich kontinuierlich in das Inf. fortsetzen bzw. von ihm herabkommen (s. unten). Diesen Teil des L. post. möchte ich mit MERENYI¹⁹ als „zentrale Zone“ des L. post. bezeichnen.

Die *Adenohypophyse* gliedert sich in 1. Zwischenlappen (Mittelappen, Pars intermedia), 2. Pars tuberalis (P. tub.), 3. Vorderlappen (VL.). Die Bezeichnung *Zwischenlappen* trifft allerdings für die Katzenhypophyse nicht zu, denn dieser Hypophysenteil umgibt hüllenartig den ganzen L. post. und läßt nur oral-cranial eine Stelle für den Durchtritt des Hypophysenstieles frei. — Die P. tub. ist bei der Katze besonders gut entwickelt. Sie umgibt hüllenartig die E. med., das Inf. und zieht als schmaler Streifen am nasalen Pol des VL. entlang. Der VL. wird also cranial und nasal von der P. tub. begrenzt. Caudal und dorsal grenzt er an Hypophysenkapsel und Hypophysenhöhle.

Die Hy. inseriert mit der E. med. am T. cin., das ist eine Vorwölbung des Hypothalamus am Boden des III. Ventrikels zwischen Chiasma opticum und Corpus mamillare. Auch zwischen Sehnervenkreuzung und Inf. befindet sich Tubergewebe — SPATZ²⁷ nennt dieses Gebiet beim Kaninchen Pars oralis tuberi —, da im Gegensatz zum Menschen das Inf. nicht unmittelbar hinter dem Chiasma ansetzt. Das T. cin. ist bei der Katze wie bei allen Säugetieren relativ viel ausgedehnter als beim Menschen. Es stellt ein sehr nervenzellreiches und an markhaltigen Nervenfasern armes Gebiet dar. Caudal grenzt das T. cin. an das paarige Corpus mamillare, welches bei der Katze ebenfalls sehr gut entwickelt ist. Vor dem T. cin. liegt das Chiasma opticum, welches sich nach lateral und dorsal in die Tractus optici fortsetzt. Über dem Chiasma, etwas lateral von der Mittellinie, erkennt man den paarigen Nucleus supraopticus (N. sup.), welcher ein auch bei der Katze gut abgegrenztes wohlcharakterisiertes Kerngebiet aus relativ großen Zellen darstellt. Er begleitet den Tractus opticus ein gewisses Stück nach lateral. Hinter dem Chiasma bzw. hinter dem Tractus opticus und weiter caudal als der N. sup., nahe dem Ependym gelegen, konnte ich Ganglienzellen beobachten, die die gleiche Gestalt wie die Zellen des N. sup. haben. Bei der Kresylviolett-färbung heben sie sich genau wie letztere deutlich von der Umgebung und den übrigen Ganglienzellen ab. *Ich möchte auf Grund ihrer gleichen Strukturmerkmale diese hinter dem Chiasma gelegene Ansammlung von Ganglienzellen zum N. sup. rechnen, welcher demnach aus 2 Zellgruppen besteht.* Die über dem Chiasma gelegene — ich will sie als „craniale“ Zellgruppe bezeichnen — hat jedoch eine wesentlich größere Anzahl von Nervenzellen als die hinter dem Chiasma liegende „caudale“ Zellgruppe. Letztere hat ebenfalls eine von medial nach lateral langgestreckte Form, begleitet also auch den Tractus opticus nach lateral. Ihre Zellen erstrecken sich

jedoch etwas weiter nach medial als die der „cranialen“ Zellgruppe. Beide Ganglienzellgruppen sind durch eine äußerst schwache Zellbrücke, d. h. durch einzelne recht weit auseinanderliegende Nervenzellen, miteinander verbunden. *So schmiegt sich der gesamte N. sup. an die dorsale Wölbung des Tractus opticus an.* Auch GREVING^{12, 14} machte an menschlichem Material ähnliche Beobachtungen.

Unmittelbar neben dem III. Ventrikel liegt der ebenfalls paarige Nucleus paraventricularis, dessen Zellen denen des N. sup. sehr ähneln. — Die MEYNERTSche Commissur, welche hinter dem Chiasma gelegen ist, erkennt man auch an sagittalen Imprägnationspräparaten als Bündel quergetroffener Nervenfasern.

III. Die Infundibularfasern der Katze.

1. Literaturübersicht.

Seit der Entdeckung ECKERS⁷ von zarten varicösen Nervenfasern, die vom Inf. in den Hinterlappen eindringen, sind sowohl Natur und Zahl wie Ursprung und Ende dieser Fasergebilde durch zahllose Arbeiten untersucht und diskutiert worden, ohne daß man bisher zu einheitlichen Ergebnissen gekommen wäre (s. ausführliche Literaturangaben über die Geschichte der Nervenfasern der Hy. bei ROMEIS²⁵, S. 433).

Noch 1922 kommt BAILEY³ auf Grund der unterschiedlichen Forschungsergebnisse zu der Feststellung: „Im Augenblick gibt es keinen anderen entscheidenden Beweis für die Nervenversorgung der Hy., als daß sympathische Fasern zu den Blutgefäßen führen“ (S. 168).

Erst die Arbeiten von GREVING¹¹ und PINES²⁰ brachten eine Wendung in der Frage der Nervenfasern der Hy. und ihres Ursprunges:

1925 beschrieb GREVING¹¹ das aus dem N. sup. entspringende und zum Hypophysenstiel ziehende Nervenfaserbündel, welches CAJAL 1894 (²⁵ S. 433) bei der Maus entdeckt hatte, wieder beim Menschen und etwas später — unabhängig von GREVING — PINES²⁰ beim Hund. Ersterer ist es, der den Faserzug als Tractus supraoptico-hypophyseus (Tr. s. hy.) bezeichnete. GREVING sah die Fasern aus dem N. sup. beider Seiten entspringen, nach dorsal und medial konvergieren und zu einem dicken Bündel vereinigt in den Hypophysenstiel eindringen, in welchem sie in vorwiegend parallelem Verlauf zum L. post. ziehen.

Besonders die Arbeiten GREVINGS fanden bei Klinikern und Physiologen große Beachtung, glaubte man doch die morphologische Grundlage für die durch zahlreiche klinische Beobachtungen wahrscheinlich gemachte funktionelle Einheit von Hy. und Zwischenhirn gefunden zu haben.

In den folgenden Jahren wurden die Feststellungen GREVINGS durch viele wichtige Arbeiten bestätigt und erweitert. Es wurden außer dem Tr. s. hy. noch andere Nervenfaserverbindungen zwischen Hy. und Hypothalamus beschrieben, so ein Tractus paraventriculo-hypophyseus zwischen dem Nucleus paraventricularis und dem Inf. (GREVING¹², LARUELLE¹⁷) und ein sog. Tractus tubero-hypophyseus, dessen Fasern durch die dorsale Wand des Inf. zum L. post. verlaufen sollen (LARUELLE¹⁷, RANSON und MAGOUIN²⁴). Ihre Ursprungskerne sind nicht sicher bestimmt. RANSON und MAGOUIN nehmen jedoch an, daß sie in Gegenden nahe der E. med., jedoch caudal und lateral davon liegen. DIEPEN⁵ wies in neuerer Zeit einen Faserzug nach, der den Nucleus tuberalis infundibularis, d. h. einen Kern des T. cin. in unmittelbarer Nähe des Inf., mit der Hy. verbindet.

Nach diesen neueren Untersuchungen besteht wohl kein Zweifel mehr an dem Vorhandensein von Nervenfasern im Stiel und im Hinterlappen. Über die Zahl dieser Fasern sind jedoch die Ansichten bis heute sehr geteilt. GREVING¹¹ und PINES²⁰ nehmen eine sehr große Zahl an. Die Gliafasern treten nach ihnen in der Neurohypophyse ganz zurück. Auch IBANEZ²⁵ findet reichlich Nervenfasern bei Hund und Katze. Nach RASMUSSEN²⁵ schwankt die Zahl der Nervenfasern der menschlichen Hy. im Stiel zwischen 46000 und 69000. ROMEIS²⁵ (S. 460) nimmt noch eine größere Zahl an. GAGEL⁹ hingegen spricht nur von spärlichen Bündeln.

Auch der *Ursprung* der Infundibularfasern ist umstritten. Daß er tatsächlich — wenigstens eines erheblichen Anteiles von ihnen — im N. sup. zu suchen ist, wollten LEWY¹⁸ und KARY¹⁶ schon vor Jahren durch experimentelle Methoden beweisen: Sie glaubten nach Läsion des L. post. eine retrograde Reaktion in den Zellen des N. sup. zu erkennen. Außerdem fanden sie Degenerationsherde in den Tuberkernen, was sie zu der Ansicht verleitete, daß auch einzelne Zellen des zentralen und oberen Tuberkernes ihre Ausläufer in das Inf. und in den L. post. entsenden.

Auch FISHER und Mitarbeiter⁸, sowie RANSON und MAGOIN²⁴ kommen an Hand experimenteller Untersuchungen an Katzen mit besonderer Berücksichtigung des Problems des Diabetes insipidus zu dem Ergebnis, daß das Zwischenhirn-Hypophysensystem bzw. das supraoptico-hypophysäre System als anatomische und funktionelle Einheit zu betrachten sind. Sie fanden, daß Verletzungen an irgendeinem seiner 3 Teile, am N. sup., am Tr. s. hy. oder am L. post., von degenerativen Veränderungen in den übrigen Teilen gefolgt sind.

In scharfem Gegensatz zu dieser Auffassung stehen GAGEL und MAHONY¹⁹. Sie prüften bei Katzen, Affen und Hunden die retrograde Reaktion nach. Nirgends konnten sie eine echte retrograde Reaktion feststellen. Zwar fanden sie die Zellen des N. sup. häufig verändert im Sinne einer Vacuolenbildung, Schrumpfung und veränderten Anfärbbarkeit, doch beziehen sie dies auf Entzündungsvorgänge, die sich infolge des operativen Eingriffes ganz in der Nähe des Nucleus abspielen. Außerdem ist bei Hunden und Katzen der Hypophysenstiel außerordentlich kurz, so daß es auch immer zu einer Schädigung des Diencephalon bzw. des zentralen Hohlengraues kommen muß.

Auch MERENYI¹⁹ kommt auf Grund seiner morphologischen Studien über die Katzenhypophyse zu dem Ergebnis, daß diese für operative Eingriffe, die die Ausschaltung eines Hypophysenteiles bezwecken, unbrauchbar ist. Einmal weil der Stiel außerordentlich kurz ist, außerdem kommt es bei Abklemmung des Stieles zu einer Zerstörung der P. tub. Da diese nach MERENYI die einzige Blutquelle des VL. darstellt, kann eine sekundäre Schädigung von letzterem nicht vermieden werden. Auf Grund der besonderen Angioarchitektonik der Katzenhypophyse kann auch bei experimenteller Zerstörung des L. post. eine sekundäre Schädigung der übrigen Hypophysenteile nicht sicher ausgeschaltet oder beurteilt werden, da ein Gefäßplexus, der sog. Mantelplexus (MPL.), welcher sich auf der Oberfläche von E. med., Inf. und zwischen der „zentralen Zone“ des Hinterlappens und dem übrigen Hinterlappengewebe ausbreitet, alle Hypophysenteile miteinander verbindet (s. MERENYI¹⁹).

So ist also nicht zu beurteilen, ob nun die Degenerationserscheinungen im Tr. s. hy., die einige Autoren gesehen haben, tatsächlich nur durch Schädigung der Zellen des N. sup. oder vielmehr durch direkte Schädigung oder sekundär entzündliche Veränderungen hervorgerufen wurden. Außerdem variiert die Anzahl der Ganglienzellen des N. sup. nach GAGEL und MAHONY¹⁹ schon unter physiologischen Bedingungen in weiten Grenzen, so daß eine „Atrophie“ des Kernes leicht nur vorgetäuscht werden kann. Was die retrograde Reaktion anbetrifft, so dürfte ihre Beurteilung gerade an den Zellen des N. sup. außerordentlich schwer

sein. Denn schon GREVING¹⁴ gibt an, daß die Zellen dieses Kernes schon unter physiologischen Bedingungen Bilder bieten, die stark an die retrograde Reaktion erinnern.

Die Frage des Ursprunges der Infundibularfasern und damit der Beweis einer anatomischen Einheit von Hy. und Diencephalon steht also bis heute offen.

2. Eigene Untersuchungen.

A. Natur, Gestalt und Verlauf der Infundibularfasern.

Schon bei schwacher Vergrößerung (Abb. 2) sieht man an Imprägnationspräparaten im Inf. zahlreiche zur Stielloberfläche längs ver-

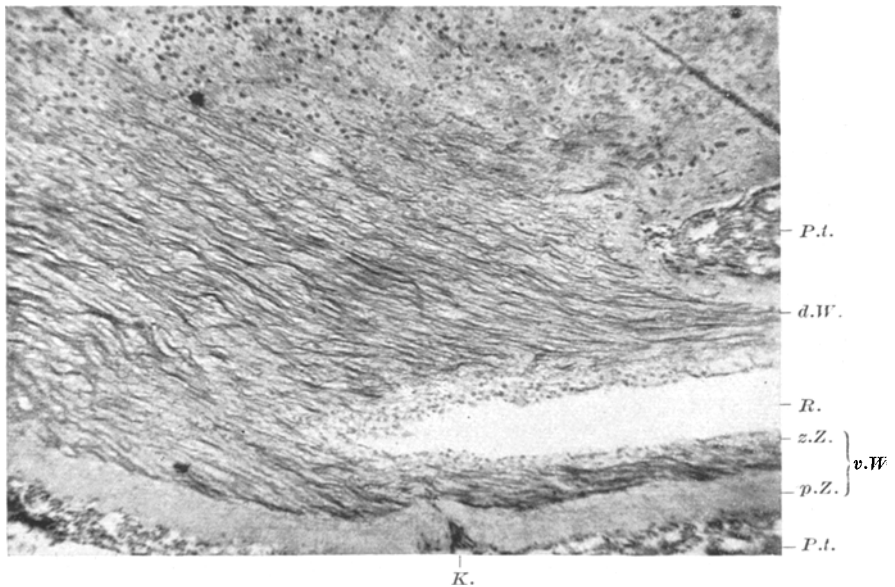


Abb. 2. Paramediansagittalschnitt. Übergang von Eminentia mediana in das Tuber cinereum. Silberimprägnation. 10 μ . Vergr. 60fach.

d.W. dorsale Wand des Infundibulum; *K* Capillare, die vom Mantelplexus in das Infundibulum eindringt; *p.Z.* periphere, *z.Z.* zentrale Zone des Infundibulums; *P.t.* Pars tuberalis; *R.* Recessus infundibuli; *v.W.* ventrale Wand des Infundibulums.

laufende Fasern dargestellt. Die Hauptmasse dieser Fasern verläuft in der zentralen Hälfte des Stieles nahe dem Ependym. In der peripheren Zone kann man bei schwacher Vergrößerung außer den von der Stielloberfläche in die neurale Substanz eindringenden Capillarschlingen des MPI. keine weiteren Strukturelemente unterscheiden. — Bei der überwiegenden Mehrzahl dieser Fasern handelt es sich, wie man bei starker Vergrößerung erkennt (Abb. 3), um *echte Nervenfasern*. Ihre Unterscheidung von den Pituicytenfasern ist von großer Wichtigkeit.

Als Pituicyten bezeichnete ROMEIS²⁵ in Anlehnung an BUCY²⁵ (S. 334) die Neuroglia der Hy., die in ihrem Bau wesentlich von der des Gehirns abweicht. ROMEIS unterscheidet mehrere Arten von Pituicyten. Hier interessieren nur die

Faserpituicyten, die, wie der Name andeutet, faserartige Zellfortsätze besitzen. Diese können eine beträchtliche Länge erreichen (700—900 μ). Sie nehmen teils einen welligen, verschlungenen Verlauf, teils sind sie auf längere Strecken in einer Richtung ausgerichtet, so besonders im Stiel, wo eine Anzahl von Pituicytenfasern in gleichem Sinne wie die Nervenfasern in Längsrichtung des Stieles verläuft. Die Möglichkeit der Verwechslung beider Faserarten ist also leicht gegeben. Sie läßt sich jedoch bei genauer Beobachtung der typischen Strukturunterschiede, wie sie von ROMEIS²⁴ (S. 404) angegeben wurden, ohne Schwierigkeiten vermeiden.

In meinen Präparaten ist die Imprägnation der Pituicytenfasern dank der Pyridinvorbehandlung weitgehend zurückgedrängt. Sie zeigen

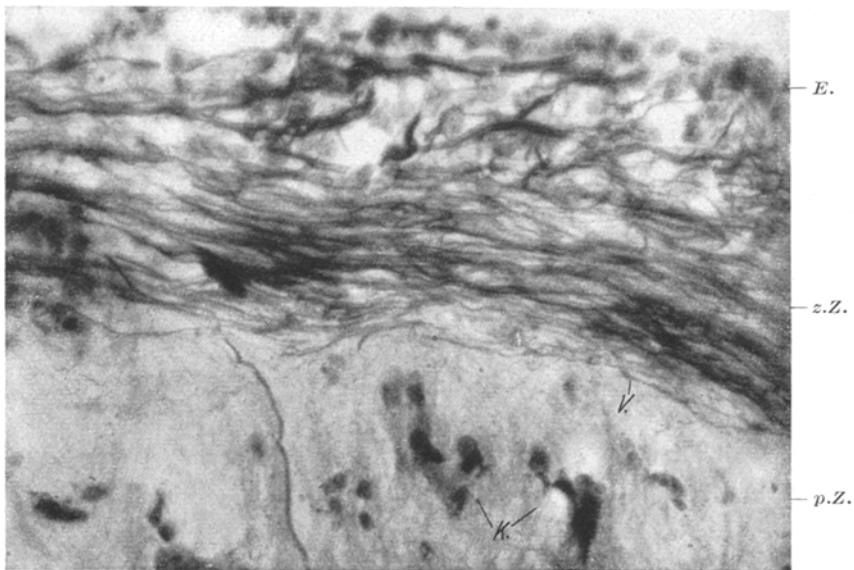


Abb. 3. Sagittalschnitt. Ventrale Wand des Infundibulums. Silberimprägnation 10 μ . Vergr. 540fach.

E. Ependym; K. in das Infundibulum eingedrungene Capillare des Mantelplexus; p.Z. periphere, z.Z. zentrale Zone des Infundibulums, in welcher die Hauptmasse der Nervenfasern verläuft; V. varicöse Anschwellung einer Nervenfasers.

nicht die tiefschwarze Färbung wie die Nervenfasern, sondern haben, soweit überhaupt sichtbar, einen mehr grauen, blassen Farbton angenommen. Im Stiel sind nur ganz wenige Pituicytenfasern dargestellt. Im Hinterlappen erkennt man die die Nervenfasern begleitenden Pituicytenfasern und besonders ihre ovalen Kerne deutlicher.

Die dargestellten Nervenfasern zeigen die typischen varicösen Anschwellungen (Abb. 3, V.), in welchen man bei stärkster Vergrößerung oft die aufgelockerten Neurofibrillen erkennt. Das Kaliber der verschiedenen Fasern variiert in weiten Grenzen, neben breiteren finden sich feine und feinste Fäserchen. Die Infundibularfasern verlaufen im Stiel teils einzeln, teils zu kleinen Bündeln geordnet, meist parallel zur

Stieloberfläche. Von der in dem zentralen Teil des Stieles verlaufenden Hauptmasse der Infundibularfasern zweigen nur wenige teils schwächere, teils stärkere Fasern, ihre Verlaufsrichtung ändernd, in das periphere Gewebe des Stieles ab. Zum Teil gelangen diese Fasern bis zur Stieloberfläche oder dringen sogar in das reichlich entwickelte Bindegewebe, welches den Stiel umgibt, ein. *Doch nur einmal konnte ich eine Nerven-faser eine kurze Strecke bis in die P. tub. verfolgen.*

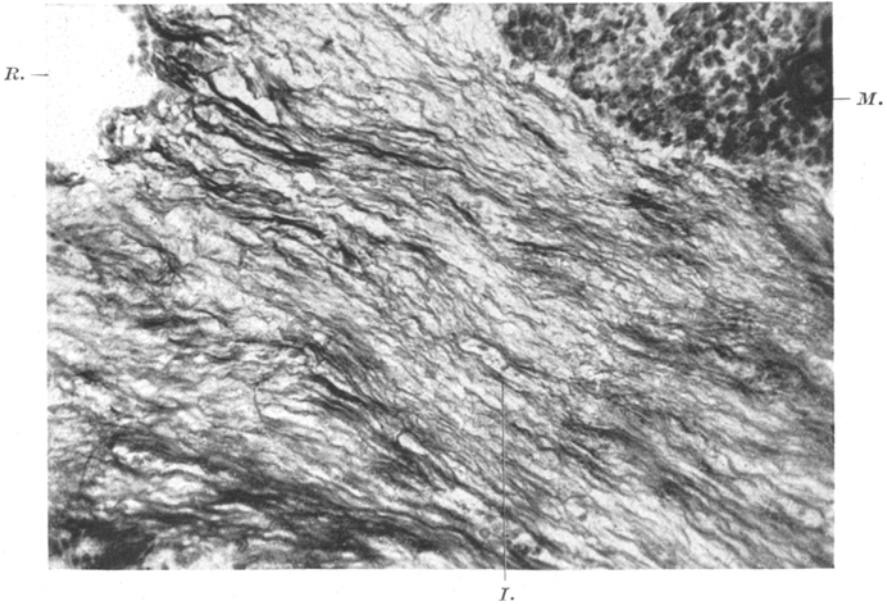


Abb. 4. Übergang des Infundibulum in den Hinterlappen. Silberimprägnation 10 μ . Vergr. 280fach.

M. Mittellappen; R. Recessus infundibuli. In der Mitte des breiten Nervenfaserbündels eine „GREVINGSche Inselbildung“ I.

Die Zahl der Nervenfasern im Hypophysenstiel ist nach meinen Beobachtungen sehr groß. Dies kommt auf Abb. 3 nicht zum Ausdruck. Das hier dargestellte in der ventralen Wand des Inf. verlaufende Bündel erscheint recht klein. Zieht man jedoch die Weite des Recessus infundibuli und damit die Größe des Umfanges des ihn umschließenden Infundibularmantels in Rechnung, so bekommt man eine ungefähre Vorstellung ihrer Zahl. Am Übergang vom Stiel zum L. post., wo das Lumen des Recessus infundibuli sehr eng ist, drängen sich die Infundibularfasern auf einen dichten Raum zusammen. Ein Tangentialschnitt, der den Recessus nicht trifft, durch diese Gegend gibt eine bessere Vorstellung der großen Menge der Nervenfasern (Abb. 4). Ich schätze ihre Zahl auf 15—20000. Die Verteilung der Nervenfasern auf ventrale und dorsale Wand des Hypophysenstieles ist ungefähr gleich.

B. Ursprung der Infundibularfasern.

Abb. 2 zeigt an einem paramedianen Sagittalschnitt die Stelle des Überganges von Inf. bzw. E. med. in den Hypothalamus. Man sieht hier die große Zahl der Infundibularfasern sowohl von der ventralen wie auch von der dorsalen Wand des Inf. in den Hypothalamus ein-

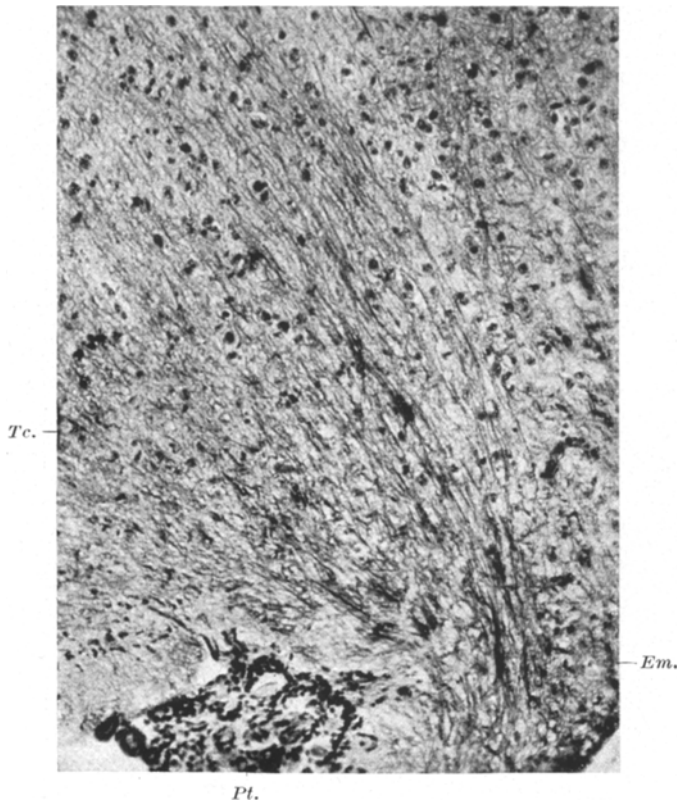


Abb. 5. Paramediansagittalschnitt. Übergang des Tractus hypothalamo-hypophyseus vom Tuber cinereum (*Tc.*) in die Eminentia mediana (*Em.*). *Pt.* Pars tuberalis. Silberimprägnation 10 μ . Vergr. 100fach.

treten. Der Verlauf aller Fasern ist auf diesem Schnitt nach nasal und cranial gerichtet. Den größten Teil der Nervenfasern der ventralen Wand konnte ich bis zum N. sup. verfolgen, und zwar sowohl zu der „caudalen“ Zellgruppe dieses Kernes, welche hinter dem Chiasma liegt, wie auch zu der „cranialen“, bedeutend größeren Zellgruppe über dem Chiasma (Abb. 1). Durch die weite Ausdehnung des N. sup. ist es bedingt, daß das in der ventralen Wand des Inf. recht dicht gelagerte Nervenfaserbündel bei seinem Eintritt in den Hypothalamus fächerförmig auseinanderweicht (Abb. 5). Es nimmt daher im Hypothalamus

einen breiteren Raum ein, die Anordnung der Fasern ist recht locker, ihr Verlauf aber gestreckt, drahtig (Abb. 5 und 6). Der Weg der Infundibularfasern zu der „caudalen“ Zellgruppe des N. sup. ist bedeutend kürzer als zu der „cranialen“ Kerngruppe. Die Fasern verlaufen zu ersterer recht dicht an der Oberfläche des T. cin. nach vorn und etwas nach lateral. Man kann einen Teil der Fasern an einem Sagittalschnitt vom Inf. bis zum Kern verfolgen (Abb. 6). Der weitaus größte Teil der

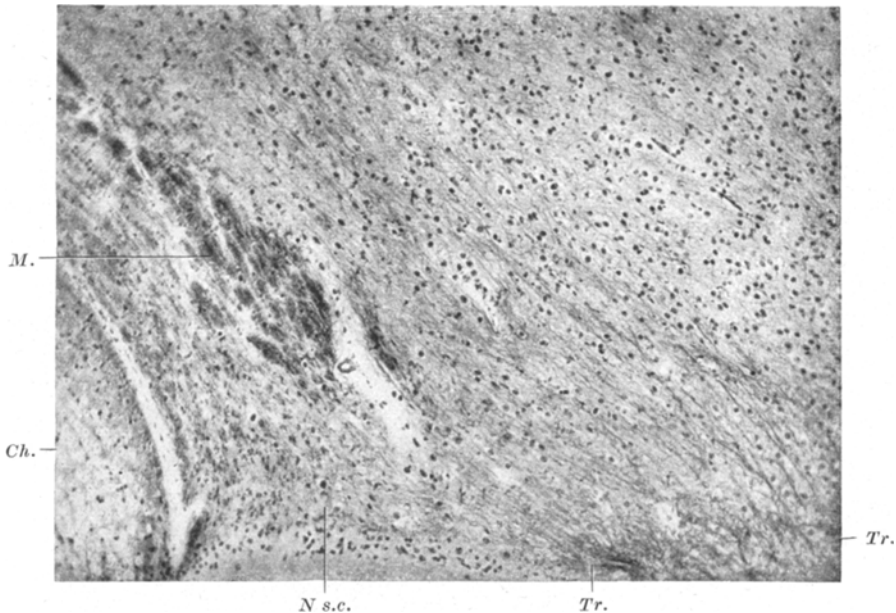


Abb. 6. Paramediansagittalschnitt. Silberimprägnation 10 μ . Vergr. 90fach. Ch. Chiasma opticum; M. MEYNERTSche Commissur; N.s.c. Zellen der caudalen Kerngruppe des Nucl. supraopticus; Tr. Tractus hypothalamo-hypophyseus.

Nervenfasern der ventralen Infundibularwand verläuft jedoch hinter dem Chiasma bzw. dem Tractus opticus und hinter der MEYNERTSchen Commissur, zum Teil in Bündel geordnet, nach nasal und cranial und etwas nach lateral (Abb. 6). Diese Nervenfasern biegen, indem sie die MEYNERTSche Kommissur durchsetzen, bogenförmig nach vorn um das Chiasma herum um und erreichen den über dem Chiasma und vor allem über dem Tractus opticus gelegenen Anteil des N. sup., von wo sie sich nicht weiter verfolgen lassen. Man kann wegen ihrer etwas nach lateral gerichteten Verlaufsrichtung die Nervenfasern nicht an einem sagittalen Schnitt vom Inf. bis zu dieser Zellgruppe verfolgen. Dies ist nur in Serienschnitten möglich. Die Anzahl dieser Fasern vermindert sich vom Inf. zum N. sup. laufend. So kann man annehmen, daß ein Teil der Nervenfasern sein Ende bzw. seinen Anfang (s. unten) in den

verstreuten Kernen des N. sup. findet, welche als schmale Zellbrücke die craniale und die caudale Zellgruppe dieses Kernes verbinden. Andere Nervenfasern scheinen jedoch von Kernen des Hypothalamus zu stammen, welche dem T. cin. zuzurechnen sind.

Die in der dorsalen Wand des Inf. verlaufenden Nervenfasern ließen sich an keinem der Serienschnitte sehr weit ins Diencephalon verfolgen. Ein Teil dieser Fasern behält wie in Abb. 2 sichtbar, seinen nach nasal und cranial gerichteten Verlauf auch beim Eintritt in den Hypothalamus bei. Sie lassen sich bis in die dem Inf. unmittelbar anliegenden Teile des Hypothalamus, d. h. nicht über das T. cin. hinaus, nachweisen. Der übrige Teil der Fasern der dorsalen Infundibularwand biegt am Übergang der E. med. in den hinteren Hypothalamus nach caudal ab, läßt sich aber auch hier nicht weit verfolgen.

Da die Neurohypophyse frei von Nervenzellen ist, muß man annehmen, daß ihre marklosen Nervenfasern eine *efferent zentrifugale* Verlaufsrichtung haben, d. h. nicht von der Neurohypophyse in den Hypothalamus, sondern umgekehrt verlaufen. *Der Ursprung der Infundibularfasern ist also im Hypothalamus zu suchen* (Abb. 1). Ich sehe den Ursprung eines Teiles der Fasern der ventralen Infundibularwand im N. sup. Andere Fasern scheinen von anderen Teilen des vorderen Hypothalamus, wahrscheinlich von Kernen des T. cin., zu kommen. Die Fasern der dorsalen Infundibularwand nehmen ihren Ursprung von unmittelbar dem Infundibulum benachbarten Kernen des T. cin. Der Tr. s. hy. stellt also offenbar nicht die einzige Nervenfaserverbindung zwischen Hy. und Hypothalamus dar. Die Gesamtheit dieser Faserverbindungen kann man mit ROUSSY und MOSINGER als Tractus hypothalamo-hypophyseus bezeichnen²⁵ (S. 465).

Daß alle Nervenfasern zwischen Hy. und Hypothalamus zentrifugal gerichtet sind, wird in neuester Zeit wieder durch SPATZ und Mitarbeiter²⁷ bezweifelt. Sie schließen sich der bereits von CAJAL 1911 aufgestellten Hypothese an, die besagt, daß es sich bei den Fasern der Neurohypophyse, zum größten Teil wenigstens, um Dendriten von Nervenzellen des T. cin. handelt, welche Erregungen von der Neurohypophyse zum Hypothalamus, also zentripetal, leiten. CAJAL wurde zuerst durch die Feststellung der großen Zahl und des Charakters der plexusbildenden Nervenfasern und ihrer Endigungen zu dieser Hypothese veranlaßt. Der L. post. der Hy. soll nach ihm ein Organ von sensorischem Charakter sein. SPATZ und Mitarbeiter schließen jedoch den Tr. s. hy. von dieser Hypothese aus. Sie sprechen dem N. sup. effektorischen Charakter zu und sehen im Tr. s. hy. eine efferente Leitungsbahn.

Ich kann mich dieser CAJAL-SPATZschen Hypothese nicht anschließen. Es ist nicht einzusehen, warum es sich das eine Mal bei den genau gleich aussehenden Infundibularfasern um Neuriten, das andere Mal jedoch um Dendriten handeln soll. Außerdem ist ihre Aufspaltung und Plexusbildung durchaus nichts ungewöhnliches für Endfasern von Neuriten. Stellten die Infundibularfasern tatsächlich zum größten Teil Dendriten von Nervenzellen des T. cin. dar, so erhebt sich die Frage, wo denn die Neuriten dieser Zellen bleiben.

C. Ende der Infundibularfasern.

Die Hauptmasse der Infundibularfasern dringt in einem breiten geschlossenen Bündel in den *L. post.* ein. Das Verhalten der Nervenfasern im *L. post.* bei der Katze unterscheidet sich kaum von dem des Menschen. Auch bei der Katze splittert sich der Tractus in einzelne Faserbündel auf, welche fontänenartig excentrisch gegen die Peripherie auseinanderstreben, den ganzen Hinterlappen durchsetzen und zum Teil dichte Geflechte bilden, in welchen die Nervenfasern ihr Ende finden. In der „zentralen Zone“ des *L. post.* verlaufen die Nervenfasern in Fortsetzung des Inf. jedoch parallel zum Recessus hypophyseus.

Nur einen verschwindend kleinen Teil der Infundibularfasern konnte ich bis zum *Mittellappen* verfolgen.



Abb. 7. Nervöse Endstruktur aus dem Infundibulum. Silberimprägnation. Vergr. 1200fach.

Auch RANSON, FISHER, INGRAN²³ fanden bei Katzen nur eine geringe Zahl von Infundibularfasern im *Mittellappen*. HAIR¹⁵ dagegen beschrieb reiche Nervenfasergeflechte im *Mittellappen* der Katzenhypophyse, die vom *Tr. s. hy.* stammen sollen.

Auch das Vorkommen von *Infundibularfasern* in der *P. tub.* und im *VL.* ist bis heute umstritten. Immer wieder finden sich Angaben über Fasern oder Faserbündel, welche im Inf. vom Hauptstrang abzweigen und in die *P. tub.* bzw. in den *VL.* eindringen: CAMMERON⁴ verfolgte beim Menschen Infundibularfasern bis in die *P. tub.*, wo sie in enger Beziehung zu den Epithelsträngen endigen sollen. RASMUSSEN und ROMEIS²⁵ beobachteten, ebenfalls an menschlichen Hypophysen, einzelne Fasern, die vom Stiel in die *P. tub.* eindringen, zum Teil aber wieder zum Hauptbündel im Stiel zurückkehren. Die Möglichkeit, daß einige Fasern in der *P. tub.* endigen, wird offen gelassen. — An der Katzenhypophyse wurde von HAIR¹⁵ eine Anzahl sehr dünner Nervenfasern und Faserbündel beschrieben, die ihren Weg durch die periphere Zone des Stieles nehmen und in die *P. tub.* eintreten. Nach HAIR „scheinen“ (appear to take origin S. 151) diese Fasern ihren Ursprung vom *Tr. s. hy.* zu nehmen.

Im Gegensatz zu HAIR¹⁵ konnte ich in meinen Präparaten von einem Faserbündel, das vom zentral gelegenen Hauptstrang abzweigend bis in die *P. tub.* zieht, *nichts* finden. Nur einzelne Fasern splittern vom Hauptstrang ab und gelangen, eine zum Stiel senkrechte Verlaufsrichtung nehmend, manchmal bis zur Stieloberfläche. *Nur ein einziges Mal* konnte ich eine mittelstarke Faser eine kleine Strecke bis zwischen die Drüsenzellen der *P. tub.* verfolgen. Oft wird solch ein Verhalten dadurch nur vorgetäuscht, daß die Oberfläche des Inf. in Buckeln in das umgebende Bindegewebe vorspringt. Bei genauer Betrachtung konnte ich jedoch bis auf die oben beschriebene Ausnahme immer feststellen, daß die Fasern, die innerhalb dieser Buckel verlaufen, doch noch im Stiel oder zumindest im Bindegewebe, das ihn umgibt, endigen. Es finden sich also auch im *VL.* *keine Nervenfasern des Tr. s. hy.*

Über die *Beschaffenheit der Nervenendigungen* in der Neurohypophyse liegen in der Literatur nur spärliche, sich zum Teil widersprechende

Angaben vor (s. ROMEIS²⁵, S. 439). Ich fand in meinen Präparaten im Hypophysenstiel einige besonders gestaltete Endstrukturen (Abb. 7), die den von HAIR¹⁵ bei der Katze beschriebenen „bulb like“ und den von ROMEIS beim Menschen entdeckten knäuelartigen Endstrukturen entsprechen. In meinen Präparaten stand jedes dieser Gebilde im Zusammenhang mit einer Nervenfasern. Ich möchte sie mit ROMEIS²⁵ als nervöse Endstrukturen ansprechen. Ich beobachtete sie nur in den peripheren Zonen des Hypophysenstieles, meist mehr an der Stieloberfläche gelegen. Es bestand keine Beziehung zu den Blutgefäßen. — Die Hauptmasse der Nervenfasern endigt jedoch in Stiel und L. post. frei bzw. findet in den feinsten Nervengeflechten des L. post. ihr Ende.

D. Beziehungen des Tractus hypothalamo-hypophyseus zum Mantelplexus.

POPA und FIELDING^{21, 22} beschrieben 1930 an Menschen- und Katzenhypophysen eine Gefäßverbindung zwischen Hy. und Diencephalon, ein sog. „Hypophysäres Pfortadersystem“, in welchem sie die anatomische Grundlage für ein Hypophysen-Zwischenhirnsystem gefunden zu haben glaubten. Schon 1936 erhoben WISLOCKI und KING³⁰ Einwände gegen diese Behauptung POPAS und FIELDINGS. Und in neuester Zeit konnte MERENYI¹⁹ in einer Arbeit über die Angioarchitektur der Katzenhypophyse zeigen, daß die Beschreibungen POPAS und FIELDINGS nicht mit den tatsächlichen morphologischen Gegebenheiten — zumindest der Katzenhypophyse — übereinstimmen: es existiert kein „Hypophysäres Pfortadersystem“ im Sinne von POPA und FIELDING. Die Theorie des Hypophysen-Zwischenhirnsystems kann somit nicht durch die Gefäßverhältnisse der Katzenhypophyse gestützt werden. Aus MERENYIS Arbeit und Präparaten, welche mir zum Studium zur Verfügung standen, geht weiterhin hervor, daß der MPL. eine zentrale Stellung in der Angioarchitektur der Katzenhypophyse einnimmt. Dieser Gefäßplexus breitet sich auf der Oberfläche von E. med., Inf. und zwischen der „zentralen Zone“ des L. post. und dem übrigen Gewebe des L. post. aus. Von allen Teilen des MPL. dringen zahlreiche Gefäßschlingen, Capillarschlingen, in das angrenzende neurale Gewebe, also in die Substanz der E. med., des Inf. und der „zentralen Zone“ des L. post. Die absteigenden Schenkel der Capillarschlingen münden wieder in den MPL. Er verbindet *alle* Hypophysenteile miteinander. Er bildet zusammen mit den Capillargeflechten der P. tub. die *einzige* Blutquelle des VL.: Zwischen MPL. und P. tub. einerseits und VL. andererseits verlaufen große sog. „portale“ Venen, welche das Blut aus P. tub., und MPL. sammeln und in die Sinuscapillaren des VL. einmünden.

Die Frage einer Beziehung der Infundibularnerven zu dem MPL. ist in Anbetracht der auffallenden Gefäßversorgung der Katzenhypophyse insbesondere des VL., außerordentlich interessant. Die Gefäße *allein* bilden nicht das anatomische Substrat des Zwischenhirn-Hypophysensystems, vielleicht aber haben sie durch Vermittlung der vom Hypothalamus stammenden Nervenfasern eine besondere Bedeutung in diesem System. Denn alles Blut, was in den VL. fließt, muß vorher durch die P. tub. und durch den MPL. Auch vom L. post. kann ein Teil des Blutes mit den Hormonen des L. post. durch den MPL. in

den VL. gelangen. Man kann sich nun vorstellen, daß ein von den Infundibularfasern gesteuerter Mechanismus besteht, der den Zustrom des Blutes zum VL. bzw. den Zufluß von Blut und Hormonen des L. post. in den VL. durch den MPL. reguliert. Der Einfluß der Infundibularnerven auf die Capillaren dürfte seinen morphologischen Ausdruck in Endigungen von diesen Fasern an den Gefäßen finden. *Durch Vermittlung der Capillaren des MPL. bestände dann eine indirekte Verbindung zwischen Hypothalamus und VL.*

Es ist in diesem Zusammenhang interessant, daß SPATZ und Mitarbeiter²⁷ auf Grund der Tatsache, daß beim Kaninchen Keimdrüsenreifung ausbleibt, sowohl nach Entfernung der Adenohypophyse als auch nach isolierter Ausschaltung im Bereich des T. cin., das Postulat aufstellen: „... daß zwischen Adenohypophyse und Hypothalamus irgend welche physiologischen Verbindungen anzunehmen sind ...“ S. 255.

Im Schrifttum konnte ich keine genauen und befriedigenden Angaben über Beziehungen des Tractus hypothalamo-hypophyseus zum MPL. finden. Einige Autoren beschrieben wohl das Verhalten der vom Tractus stammenden Nervenfasern zu den Gefäßen der Neurohypophyse im allgemeinen, ohne aber ihr Verhalten zu den Capillaren des MPL. besonders hervorzuheben.

So schreibt GREVING¹³, S. 735: „Häufig umschließen die Nervenfasern in bogenförmigen Zügen kleine Bezirke, in denen Blutgefäße festzustellen sind. Diese Bezirke wurden von mir als „Inselbildungen“ bezeichnet.“ — HAIR¹⁵ berichtet, daß diejenigen Fasern des Tr. s. hy., die er in die P. tub. eindringen sah, den Stiel oft in Begleitung der Gefäße verlassen. Endigungen von Nervenfasern an diesen Gefäßen hat er weder beschrieben noch vermutet. — ROMEIS²⁵ beobachtete an menschlichem Material, daß die Nervenfasern, die vom Hypothalamus stammen, den Capillaren innerhalb der Neurohypophyse meist ausweichen. Er hatte selten den Eindruck, als ob sich feine Äste der Infundibularfasern den Gefäßnerven, die vom Sympathicus stammen, beimengen. Diese Erscheinung fand er vor allem an den Gefäßen des L. post. Auch ROMEIS hat das Verhalten der Infundibularnerven zu den Gefäßen des MPL. nicht besonders hervorgehoben.

Ich will vorwegnehmen, daß der größte Teil der von mir angefertigten Präparate keine genügend deutlichen Bilder dargeboten hat, um mit *Bestimmtheit* die Frage einer Beziehung zwischen Infundibularfasern und MPL. zu beantworten, da die Darstellung von Nervenendigungen besonders schwierig ist. Doch immerhin gestatten meine Präparate gewisse Vermutungen in bezug auf dieses Problem: Vom MPL. dringen zahlreiche Capillaren in die angrenzende nervöse Substanz ein. Ihre Zahl ist außerordentlich groß und steht in keinem Verhältnis zu der Kleinheit des zu versorgenden Gebietes. Die Capillaren nehmen meist einen zur Stielloberfläche senkrechten Verlauf. Ein Teil von ihnen dringt im Bereich des Stieles und der E. med. bis in die zentrale, dem Recessus infundibuli benachbarte Zone, wo die Hauptmasse der Infundibularfasern verläuft, vor. Andere aber erreichen diese Zone nicht, sondern wenden noch innerhalb des peripheren Teiles um, um wieder

zum MPI. zurückzukehren. — Ich habe mich bei der Fahndung nach Nervenendigungen von Infundibularfasern an den Capillaren des MPI. auf das Gebiet des Inf. und der E. med. beschränkt:

Das Verhalten der Nervenfasern zu den Capillaren des MPI. ist verschieden. Auch in meinen Katzenpräparaten findet man sowohl im L. post. wie in den zentralen Zonen des Inf. die „GREVINGSchen Inseln“ (Abb. 4), d. h. hier weichen die Nervenfasern den Capillaren offensichtlich aus. Einzelfasern oder Faserbündel laufen in scharfem Bogen um ein Gefäß herum, andere weichen spaltartig auseinander, eine Capillare zwischen sich fassend. Durch diesen Nervenfaserverlauf und durch die Helligkeit der Gefäße, die ja in der Regel bei Nervenfaserimprägnationen ungefärbt bleiben, wird der optische Eindruck einer Inselbildung hervorgerufen. Oftmals sieht man eine Capillarschlinge nur eine kleine Strecke bis in die Zone der Infundibularfasern vordringen. Auch hier weichen die Fasern oft aus: An der Kuppe der Gefäßschlinge drängen sich die Fasern zusammen. Andere laufen über die Capillarwand hinweg, ohne an sie Zweige abzugeben. Es handelt sich hier meistens um Fasern mit starkem Kaliber, die offensichtlich in keine Beziehung zu den Capillaren treten. Von den die „GREVINGSchen Inseln“ umgehenden Nervenfaserbündeln sieht man jedoch oft feine Fasern abzweigen und sich gegen das Gefäß zu wenden. Man hat den Eindruck, daß diese feineren Äste an der Capillare endigen. Hier in der zentralen Zone des Inf. kann man wegen des Gewirres von Nervenfasern natürlich nichts Eindeutiges über Beziehungen von diesen zu den hier eindringenden Capillaren aussagen. Ich habe daher meine Aufmerksamkeit auf die peripheren Teile des Inf. gelenkt, da wo man nur wenige vom Hauptstrang abzweigende Nervenfasern findet. Hier konnte ich wiederholt beobachten, daß einzelne feine Infundibularfasern an die Capillare herantreten, sich hier in mehrere Ästchen aufsplitteln, die an der Capillare endigen oder sich manchmal in die an einigen Präparaten schwach imprägnierten Gitterfasern verlieren. Daß es sich bei diesen Fasern tatsächlich um Nervenfasern handelt, beweisen ihre zahlreichen varicösen Anschwellungen. Ich konnte niemals besondere Endstrukturen der Nervenfasern an den Capillaren feststellen. Auch die Endplexusbildungen, wie von BOEKE^{1,2} und STÖHR²⁸ beschrieben, konnte ich nicht darstellen. Trotzdem zweifle ich nicht, daß zumindest ein Teil der Infundibularfasern, welche an die Capillaren herantreten und sich von dort nicht mehr weiter verfolgen lassen, auch tatsächlich hier endigt und nicht nur aus der Schnittebene heraustritt; denn in der Nähe der Capillare findet man viel zahlreichere Nervenfasern als in anderen Partien der peripheren Zone. Eine Verwechslung dieser Fasern mit vom Sympathicus stammenden Gefäßnerven, ist mir nicht unterlaufen, da ich sie zum überwiegenden Teil vom Tractus hypothalamo-hypophyseus bis zu den Capillaren verfolgen konnte.

IV. Ergebnisse.

1. Bei dem überwiegenden Teil der an meinen Präparaten mit der Pyridinsilbermethode dargestellten Fasern der Neurohypophyse handelt es sich um *echte Nervenfasern*. Dafür spricht außer ihren morphologischen Eigenschaften sowie der Schärfe der Imprägnation die Tatsache, daß sie aus dem Zentralnervensystem eindringen, ein ganzes Bündel bilden und in bestimmter Richtung verlaufen.

2. Den *Ursprung* der Infundibularfasern sehe ich im Hypothalamus und zwar zum Teil im Nucleus supraopticus, zum Teil aber in Kernen des Tuber cinereum.

3. Das *Ende* der Infundibularfasern liegt zum überwiegenden Teil im Lobus posterior. Nur wenige Fasern dringen bis in den Mittellappen. *Keine einzige* Infundibularfaser konnte ich bis in den Vorderlappen verfolgen.

4. Die Infundibularfasern stellen eine *nervöse, zentrifugal gerichtete Verbindung zwischen Diencephalon und Neurohypophyse* dar. Sie bilden das *anatomische Substrat des Zwischenhirn-Hypophysensystems*. Sie schaffen jedoch *keine direkte Verbindung zwischen Diencephalon und Vorderlappen*.

5. Es scheinen Beziehungen zwischen Infundibularfasern und den in den Stiel eindringenden Capillaren des Mantelplexus in Form von Endigungen einiger Fasern an den Capillaren zu bestehen.

6. Es wird auf Grund dieser Beobachtung, angeregt durch die auffallende Angioarchitektur der Katzenhypophyse, die Hypothese aufgestellt, daß *durch Zusammenwirken sowohl von Nervenfasern wie von Gefäßen eine indirekte Verbindung zwischen Hypothalamus bzw. Zwischenhirn und Vorderlappen besteht*.

Literatur.

- ¹ BOEKE: Z. mikrosk.-anat. Forschg 4 (1926). — ² BOEKE: Z. mikrosk.-anat. Forschg 33 (1933). — ³ BAILEY: Erg. Physiol. 20, 162 (1922). — ⁴ CAMERON: Veröff. Kriegs- u. Konstit.path. 5, 1 (1929). — ⁵ DIEPEN: Diss. Amsterdam 1941. — ⁶ DIEPEN: Z. Nervenheilk. 159, 340 (1948). — ⁷ ECKER: Handwörterbuch der Physiologie, Bd. 4, S. 107. 1853. — ⁸ FISHER, INGRAM, HARE and RANSON: Anat. Rec. 63, 229 (1935). — ⁹ GAGEL: Klin. Wschr. 1946/47, 216. — ¹⁰ GAGEL u. MAHONY: Z. Neur. 156, 594 (1936). — ¹¹ GREVING: Z. Nervenheilk. 89, 179 (1926). — ¹² GREVING: Z. Neur. 104, 466 (1926). — ¹³ GREVING: Klin. Wschr. 1928, 734. — ¹⁴ GREVING: Handbuch der Neurologie, S. 874, herausgeg. von BUMKE u. FÖRSTER I. 1935. — ¹⁵ HAIR: Anat. Rec. 71, 141 (1938). — ¹⁶ KARY: Virchows Arch. 252, 734 (1924). — ¹⁷ LARUELLE: Revue neur. 1, 809 (1934). — ¹⁸ LEWY: Zbl. Neur. 37, 398 (1924). — ¹⁹ MERENYI: Virchows Arch. 315, 534 (1948). — ²⁰ PINES: Z. Neur. 100, 123 (1926). — ²¹ POPA and FIELDING: J. of Anat. 65, 88 (1930). — ²² POPA and FIELDING: J. of Anat. 67, 227 (1933). — ²³ RANSON, FISHER and INGRAM: Arch. of Neur. 38, 445 (1937). — ²⁴ RANSON u. MAGOUIN: Erg. Physiol. 41, 56 (1939). — ²⁵ ROMEIS: Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 6, Hypophyse, Teil 3, herausgeg. von MÖLLENDORF. 1940. — ²⁶ RUMBAUR: Diss. Erlangen 1949. — ²⁷ SPATZ, DIEPEN u. GAUPP: Dtsch. Z. Nervenheilk. 159, 229 (1948). — ²⁸ STÖHR, jr.: Z. Anat. 104, 133 (1935). — ²⁹ TILNEY: Bull. neur. Inst. N. Y. 5, 6 (1936/37). — ³⁰ WISLOCKI and KING: Amer. J. Anat. 58, 221 (1936).

Dr. INGEBORG RUMBAUR, Erlangen, Med. Univ.-Klinik.