# Hypothalamo-hypophysäre Beziehungen bei der Entstehung des Diabetes insipidus

Autor(en): **Melli, G.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **5 (1949)**

Heft 1

PDF erstellt am: **30.04.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-309159

**Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

**Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

**http://www.e-periodica.ch**

D. K. 616. 831. 41/42; 616. 631. 11

Istituto di Patologia speciale medica e Metodologica clinica dell'Università di Parma

# Hypothalamo-hypophysäre Beziehungen bei der Entstehung des Diabetes insipidus

Von **G. Melli**

Der lange Streit zwischen den Verteidigern der hypophysären und jenen der nervösen Theorie der Pathogenese des Diabetes insipidus hat sich schließlich mit der Annahme einer Art Kompromißformel gelegt, nach welcher Hypothalamus und Hypophyse in jedem Falle der Krankheit wechselseitig beteiligt sind.

Diese Anschauungsart, die heute praktisch allgemeine Zustimmung findet, kann jedoch das alte Problem im wesentlichen nicht lösen und ist nur der Ausdruck unserer Unfähigkeit, zu einer Lösung zu kommen. Es gibt tatsächlich heute, selbst innerhalb der Grenzen ein und derselben Theorie, noch viele Autoren, die das Hauptgewicht auf den nervösen Faktor legen und die hypophysäre Beteiligung unterschätzen, während andere die Hypophyse in den Vordergrund stellen. In jedem Falle bleibt noch die Feststellung aus, worauf die funktionelle Solidarität zwischen Hypothalamus und Hypophyse beruht und wie dieselbe zustande kommt. Diese wesentliche Frage, die bis vor kurzem in völliges Dunkel gehüllt war, verdient eine eingehende Erforschung, da nicht nur das Verständnis des Entstehungsmechanismus des Diabetes insipidus, sondern jenes des ganzen Wasserstoffwechsels daran gebunden ist.

Diese Frage eingehend zu erörtern, ist der Zweck meines Vortrages. Außerdem will ich versuchen, an Hand zahlreicher, alter und neuer, in der Literatur vorliegender und nicht immer gänzlich verwerteter Beobachtungen, sowie einiger persönlicher Untersuchungen, ein einheitliches Bild zu entwerfen; das Ganze ist selbstverständlich nur summarisch, wie die Beschränkung der Zeit es erfordert.

Zum ersten einige Tatsachen: Es kann nunmehr als erwiesen gelten, daß der Hinterlappen (in geringerem Maße auch der Mittellappen und der Hypophysengang) einen Stoff mit antidiuretischer Wirkung produziert, nämlich das sogenannte *Böttger*sche «Adiuretin». Daß es sich hier nicht um ein künstliches Extraktionsprodukt, sondern um ein echtes Hormon

handelt, steht außer Zweifel. Beweise dafür sind: sein konstanter Befund im Zisternenliquor eines jeden Individuums, wie *Trendelenburg* als erster nachgewiesen hat; seine Gegenwart in pathologisch gesteigerter Menge bei einigen Personen, bei denen radiologische Läsionen der *Sella turcica* vorlagen, und die das klinische Bild einer essentiellen Oligurie aufwiesen, nämlich des sogenannten «Antidiabetes insipidus» nach *Graßheim*, wie *Bach* und *Tako* gezeigt haben; endlich das von *Janossi* und *Magoss* hervorgehobene Fehlen dieses Hormons bei gewissen Diabetes-insipidus-Kranken.

Ebenso gewiß ist, daß Adiuretin direkt auf die Niere einwirkt, ohne daß eine Vermittlung seitens der Nerven, der Gewebe oder anderer Faktoren notwendig wäre. *Starling* und *Verney*, die eine isolierte überlebende Niere in ein Herz-Lungenpräparat einfügten, sahen, daß das Organ ausgesprochen polyurisch wurde; nach Zusatz eines Hinterlappen-Extraktes zum Perfusionsblut nahm die Harnmenge ab, während das spezifische Gewicht desselben sich steigerte. Ein gleiches Resultat erzielten die Autoren mit einer noch beweiskräftigeren Technik, nämlich mit der Einfügung eines überlebenden Kopfes in das Herz-Lungen-Nierenpräparat. Auch unter solchen Bedingungen scheidet die Niere Harn in normaler Konzentration aus, während die Polyurie sogleich neuerdings auftritt, wenn der eingefügte Kopf der Hypophyse beraubt wird. Im Einklang mit diesen so bedeutungsvollen Versuchen sahen *Oehme*, *Jansen*, *Fee* und noch andere Forscher, daß die oligurische Wirkung des Pituitrins bei Tieren bestehen blieb, welche verschiedenen Eingriffen unterzogen wurden, mit denen eine Unterbrechung der Nervenleitung beabsichtigt war, wie zum Beispiel nach Enthirnung, hoher Durchschneidung des Rückenmarks oder der Vagusnerven, nach Entnervung der Nieren usw.

Auf welche Art und Weise Adiuretin auf die Niere wirkt, hat für das Thema meines Vortrages nur sekundäre Bedeutung: nach den Untersuchungen von *Poulson*, *Villa* und *Gavazzeni* sowie noch anderen Forschern, scheint die Substanz vor allem die tubuläre Resorption zu fördern; die Hauptsache jedoch ist, daß das Adiuretin direkt auf die Nieren wirkt. Damit will aber nicht gesagt sein, daß diese Wirkung eine ausschließliche ist und das Hormon nicht noch andere Angriffspunkte haben kann.

Diese Überlegung fußt auf anderen, nicht minder sicheren und objektiv festgestellten Tatsachen. Es ist zum Beispiel allgemein bekannt, daß die Auslösung eines experimentellen Diabetes insipidus durch einen angezeigten Eingriff auf die Hypophyse möglich ist, ebenso aber auch, und sogar mit größerer Konstanz und Regelmäßigkeit, durch auf bestimmte Hypothalamus-Zonen streng lokalisierte Läsionen. Diese Zonen, deren

äußerst genaue Umgrenzung ein Verdienst *Fishers* ist, können wir heute mit dem *Nuclei superoptici* identifizieren, die zweifelsohne das spezifische Nervenzentrum der Wasserregulation darstellen. Besonders wertvoll ist ferner der Nachweis, daß beim Diabetes-insipidus-Kranken das direkt in den Liquor eingeführte Pituitrin die Diurese bei einer Anwendung von Dosen zu hemmen vermag, die auf subcutanem Wege unwirksam sind.

Diese Daten, die beständige Gegenwart von Adiuretin im Zisternenliquor sowie gewisse histologische Befunde, welche an die Möglichkeit einer Migration des Hypophysen-Sekretes nach dem Nervengewebe, direkt auf dem Wege des Hypophysenganges, denken lassen, haben verschiedene Autoren zur Überzeugung gebracht, es sei der Angriffspunkt des Hinterlappenhormons der Hypophyse im Nervenzentrum der Wasserregulation zu suchen, d. h. in den *Nuclei superoptici:* diese wären also eigentlich die wahren Regulatoren der Diurese, während das Adiuretin auf dieselben nur eine verstärkende Wirkung ausübt, deren Wesen und Modalität nicht genau bestimmt sind.

Wenn auch ein solcher Mechanismus subsidiarisch annehmbar ist, so muß doch in Betracht gezogen werden, daß er nicht die einzige Modalität darstellt, mit der sich die Hypophyse an der Wasserregulation beteiligt. Es ergibt sich dies, außer aus den vorausgegangenen Anführungen, aus einer Reihe von Erwägungen: Schon ältere Erfahrungen von *Bayley* und *Bremer*, *Camus* und *Gournay*, *Houssay* und Mitarbeitern, die vor kurzem von *Haterius*, *Bayliss* und *Brown*, *Swank* und *Bessey* bestätigt wurden, haben gezeigt, daß die mittels einer Hypothalamus-Läsion ausgelöste Polyurie durch eine Entnervung der Niere nicht verändert wird. Wenn die Durchschneidung des *superoptico-hypophysären Tractus* ohne Schädigung der Hypophyse und des Hypothalamus ausgeführt wird, so kommt es mit absoluter Regelmäßigkeit zur Polyurie, wie von *Fisher*, von *Ingram* und *Ranson* und vielen anderen beobachtet wurde; eine gleiche Läsion konnte *Jones* unter 42 Diabetes-insipidus-Fällen 34mal nachweisen. Nun müßte aber eine derartige Läsion augenscheinlich nur die nervösen hypothalamo-hypophysären Konnexionen unterbrechen, ohne auf die Funktion der beiden Gebilde einzuwirken (daß dem nicht so ist, werde ich später anführen) und namentlich ohne die Regulation der Diurese zu hemmen, die möglicherweise von den *Nuclei superoptici* direkt auf nervösem Wege besorgt wird.

Diese Feststellungen führen offenbar zu einer anderen Hypothese, welche, wenn auch nur im Entwurf, schon vor 30 oder mehr Jahren von *Falta* formuliert worden ist. Sie verleiten nämlich zur Annahme, daß der Hypothalamus seine Wirkung durch die Vermittlung der Hypophyse

entfalte und daß die spontanen oder experimentellen Läsionen einer Entnervung der Drüse mit darauffolgender Funktionseinschränkung entsprechen. Nach diesem Begriffe wäre das polyurische Syndrom, sowohl bei einer Drüsen- wie auch bei einer Nervenläsion, endgültig auf Adiuretinmangel zurückzuführen.

Die mit anderen Befunden der experimentellen Physiologie deutliche Analogien aufweisende Hypothese macht die Tatsache glaubwürdig, daß mit der Durchschneidung des *superoptico-hypophysären Tractus* ganz sicher auch der Hypophyse zugewiesene Hypothalamusfasern durchschnitten werden. In diesem Sinne ist es lehrreich, in allen Einzelheiten die Aufeinanderfolge der nach den genannten Nervenläsionen sich einstellenden Krankheitserscheinungen zu beobachten, was uns dank der sehr genauen Angaben von *Ranson* und *Magoun* leicht möglich ist. Auf die Zerstörung der *Nuclei superoptici* oder auf die Durchschneidung des *superoptico-hypophysären Tractus* folgt mit größter Regelmäßigkeit eine kurze, nur vorübergehende polyurische Phase, die 24 bis 48 Stunden anhält und jedem Anscheine nach dem Operationsschock zugeschrieben werden muß. Hierauf wird die Diurese wieder ganz normal und erst nach 10 bis 12 Tagen tritt die Polyurie neuerdings in Erscheinung, um dieses Mal stabil bestehen zu bleiben. Sollte die Polyurie als direkt nervöser Natur gedeutet werden, so wäre die «normale Zwischenphase» ganz und gar unverständlich. Es ist nur zu einleuchtend, daß der nervöse Strom in dem Augenblicke aufhört, in welchem der Forscher die Übertragungsbahnen unterbricht; läge der Angriffspunkt der nervösen Reizung in der Niere, in den Gefäßen oder auch in den Geweben, so müßte die Polyurie sogleich oder längstens in wenigen Stunden zur Erscheinung kommen. Der lange Zeitraum, der zum Erscheinen der Krankheitssymptome erforderlich ist, kann seine Erklärung nur in der Notwendigkeit einer Erschöpfung der bereits in der Drüse abgelagerten Adiuretinreserven finden. Erst wenn diese Reserven erschöpft sind und die der Nervenkontrolle beraubte Drüse nicht mehr befähigt ist, neues Hormon zu bilden, erst dann kann das Krankheitsbild in Erscheinung treten. Sehr beweisend ist diesbezüglich die von *Oliver Kamm* gemachte Beobachtung, daß die Hypophyse von Tieren, die wegen Hypothalamusläsionen seit langem polyurisch sind, praktisch kein Adiuretin enthält.

Im gleichen Sinne spricht die gut bekannte, aber nicht genügend verwertete Tatsache, daß bei infolge von Hypothalamusläsionen polyurisch gewordenen Tieren die Diurese durch Pituitrin normalisiert werden kann. In der Human-Pathologie deckt sich ein solcher Befund genau mit der alten Beobachtung von Diabetes-insipidus-Kranken, die *in vivo* für Pituitrin sehr empfindlich waren, während *post mortem*, bei relativer

Intaktheit der Hypophyse, ausgedehnte nervöse Zerstörungen vorlagen. Es liegt auf der Hand, daß sowohl bei den experimentell diabetisch gemachten Tieren als auch in obigen Fällen (bei denen mir unverständlich ist, warum man eine direkt entgegengesetzte Erkärung gegeben hat) ein Adiuretinmangel der letzte auslösende Faktor war. Die Verabreichung dieses Hormons erwies sich nur wirksam, sofern es die Niere direkt beeinflussen konnte; an eine stimulierende oder stärkende Wirkung auf die Nervenzentren zu denken, wäre absurd, da dieselben, weil völlig zerstört, keine Reizwirkung empfinden konnten.

Diese Überlegungen, welche annehmen lassen, es entfalte das Nervenzentrum seine Funktion zur Wasserregulation wenigstens größtenteils durch Vermittlung der Hypophyse, finden ihre Bestätigung in der Tatsache, daß das Nervensystem viel intimere Beziehungen mit der Hypophyse eingeht als mit anderen Drüsen. *Fisher* und Mitarbeiter beobachteten, daß einer Zerstörung der *Nuclei superoptici* nicht nur, wie selbstverständlich, die Atrophie der davon ausgehenden Nervenfasern entspricht, sondern daß sogar die von diesen Fasern innervierten Hypophysenzellen der Degeneration anheimfallen. So weit geht der Prozeß, daß als Folge einer nur nervösen Läsion die totale Atrophie des Hinterlappens auftritt. Noch wichtiger erscheint, daß sich infolge einer vereinzelten Zerstörung des Hinterlappens eine aufsteigende Degeneration des *superoptico-hypophysären Tractus* einstellt, die mit der totalen Atrophie der Nuclei superoptici ihren Höhepunkt erreicht.

Die bereits erwähnte Durchschneidung des *superoptico-hypophysären Tractus* führt endlich zugleich zur Atrophie der hinteren Hypophyse und der *Nuclei superoptici*. Sehr wahrscheinlich handelt es sich um eine retrograde Degeneration, doch ist es nicht unmöglich, daß dieses Nervenbündel Fasern mit zentrifugaler und solche mit zentripetaler Richtung enthält. In jedem Falle bilden *Nuclei superoptici* und Hypophyse ein derart einheitliches, untrennbares Ganzes, daß in den allermeisten Fällen das Bestehen einer isolierten Läsion in nur einem der beiden Gebilde ein Ding der Unmöglichkeit ist; höchstens ist zuweilen denkbar, es sei die hauptsächliche Läsion ursprünglich im einen oder anderen Zentrum lokalisiert gewesen.

Wenn aber auch sicher ist, daß das vegetative Nervensystem den Wasserstoffwechsel mit Hilfe der Hypophyse reguliert, so will damit gewiß nicht gesagt sein, es sei dieses der einzige Wirkungsmechanismus. Zahlreiche klinische und experimentelle Beobachtungen, auf die ich hier der nötigen Kürze wegen nicht eingehen kann, lassen annehmen, daß das Nervensystem an der Regulation der Gewebshydrophilie, des Nierenkreislaufes und noch weiterer Faktoren beteiligt ist. Daraus ergeben sich

höchst komplexe Beziehungen, die sich in großen Umrissen folgendermaßen denken lassen: Die hintere Hypophyse funktioniert unter streng nervöser Kontrolle und ist nur infolge nervöser Reizung zur Adiuretinbildung befähigt. Das Adiuretin wirkt einesteils auf die Niere, indem es deren konzentrative Funktion ermöglicht, anderenteils verstärkt es, auf humoralem und vielleicht auch auf nervösem Wege, die Wirkung der *Nuclei superoptici*. Diese letzteren sind ihrerseits an der Wasserregulation beteiligt, und zwar wiederum durch Vermittlung der Hypophyse; sie wirken ferner auf die Hydrophilie der Gewebe, auf den Nierenkreislauf und vielleicht auch noch in anderer Weise. Auf die Hydrophilie der Gewebe, auf das onkotische Vermögen des Plasmas, auf die Chloridverteilung, mit einem Wort, auf die sogenannte Proniere wirkt, aller Wahrscheinlichkeit nach, Adiuretin auf subsidiarischem Wege.

Gewisse Betrachtungen lassen voraussehen, es könnten sich diese schon sehr komplexen und intimen Beziehungen noch enger gestalten, so daß man verleitet ist, *Nuclei superoptici* und Hypophysen-Hinterlappen auch strukturell als nahe verwandt zu halten. Es gilt als allgemein bekannt, daß die Struktur der hinteren Hypophyse nervösen Typus aufweist und daß embryologisch die Drüse nichts anderes ist als ein Fortsatz des Nervensystems, weshalb sie gewöhnlich Neuro-Hypophyse genannt wird. Dies läßt als nicht unmöglich erachten, daß hier das Ursprungsgebiet jener Fasern mit zentripetaler Richtung liegt, die infolge einer Läsion der Drüse in Degeneration übergehen. Im Laufe der Embryogenese kommt es jedoch zur Differenzierung dieses Nervengewebes, und es erscheinen in demselben Zellen mit sekretorischen Eigenschaften. Diese letzteren sind aber nicht streng auf den Hinterlappen lokalisiert; obwohl sie sich hier in größerer Zahl ansiedeln, und die diuretisch wirksame Tätigkeit auch hier am ausgesprochensten ist, so besitzen doch gewöhnlich, wenn auch in geringerem Grade, Mittellappen und Hypophysengang die gleiche Fähigkeit. Wäre es möglich, daß adiuretinbildende Zellen in noch weiterer Entfernung vertrieben lägen, ganz nahe am Hypothalamus und sogar in dessen Gefüge? Eine solche schon vor mehreren Jahren unter dem Namen «Hypothalamus-Neurokrinie» aufgeworfene Hypothese fand in neuerer Zeit durch interessante Untersuchungen eine Stütze. *Keller* und auch *Melville* und *Hare* unterzogen voneinander unabhängig, aber doch in perfektem Einklang den vorderen Hypothalamus einem Extraktionsverfahren und erhielten daraus eine Substanz mit antidiuretischem Vermögen, gleich jener der Hypophyse. Gleiche, noch nicht veröffentlichte Untersuchungen habe auch ich ausgeführt: Nachdem ich mich im Voraus überzeugt hatte, daß sich aus dem vorderen Hypothalamus ein Extrakt mit oligurischer Wirkung gewinnen

läßt und daß sich hingegen Auszüge von anderen Teilen des Nervensystems in diesem Sinne inaktiv zeigen, versuchte ich, das quantitative Verhältnis zwischen dem in der Hypophyse und dem im Nervengewebe vorhandenen Adiuretin zu bestimmen.

Zu diesem Zwecke benützte ich sechs Rinder und stellte von jedem Tiere separat einen Hinterlappen- und einen Hypothalamus-Extrakt her. Die beiden auf ein gleiches Volumen gebrachten Extrakte, von denen ein jeder das in einem einzelnen der zwei Gebilde enthaltene antidiuretische Prinzip in toto enthielt, habe ich nach der *Burn*schen Technik bei Gruppen von je 10 Ratten, bei denen eine Verdünnungsprobe im Gange war, geprüft. Bei jeder Probe wurde diesen Tieren mittels der Sonde eine Wassermenge eingeführt, die 5% ihres Gewichts entsprach, und dann subcutan noch 1 cm³ Wasser (bei den Kontrollproben) oder 1 cm³ des in Prüfung stehenden Extraktes. Es folgte darauf die Bestimmung der in vier Stunden ausgeschiedenen Harnmenge. Bei den Kontrollproben hat im festgesetzten Zeitraum jede Gruppe von je 10 Ratten 65 bis 75 cm³ Harn ausgeschieden. Nach einigen orientierenden Versuchen wurde für jeden einzelnen Hypophysenextrakt die Zahl der Kubikzentimeter berechnet, die notwendig war, um die Diurese um zirka 40% einzuschränken und somit die Harnmenge auf Ziffern zu bringen, welche im Mittel zwischen 40 und 45 cm³ schwankten. Hierauf wurde beim Hypothalamus-Extrakt die Menge berechnet, die imstande war, die gleichen Resultate zu zeitigen, und diese Menge bei jedem Tier mit jener des Hypophysen-Extraktes verglichen. Es ergab sich hierbei mit großer Konstanz, daß zur Erreichung eines gleichen antidiuretischen Effektes etwas weniger als doppelt so viel Hypothalamus-Extrakt als Hypophysen-Extrakt erforderlich ist. Es will dies sagen, daß innerhalb der ziemlich weiten Fehlergrenzen der Methode das Adiuretin im Hypothalamus in nicht unbedeutenden Mengen enthalten ist, nämlich etwa in der Hälfte des in der Hypophyse festgestellten Gehaltes und ungefähr in einem Drittel der im ganzen Organismus vorhandenen Menge. Es sei noch einmal erwähnt, daß Extrakte aus nicht hypothalamischen Nervengeweben ganz unwirksam sind.

Die von mir erhaltenen Werte sind nicht sehr verschieden von jenen, welche *Melville* und *Hare* mit anderer Technik und bei anderen Tierarten ermittelt haben. Diese Feststellung ist jedenfalls geschaffen, Hypothalamus und Hypophyse einander noch näher zu bringen; sie läßt jedoch die Frage offen, ob es sich um wirklich im Hypothalamus gebildetes Adiuretin handelt oder nicht vielmehr um ein Hormon hypophysären Ursprungs, das sich im Nervengewebe nur abgelagert hat. Letztere Deutung scheint einen Anhaltspunkt in der Beobachtung von *Melville* und

*Hare* zu finden, nach welcher bei im voraus der Hypophysektomie unterzogenen Tieren jedwede antidiuretische Tätigkeit im Hypothalamus verschwunden war. Aber die Bedeutung des Versuches verliert an Klarheit, wenn man bedenkt, daß die Zerstörung des Hypophysen-Hinterlappens eine komplette Atrophie der *Nuclei superoptici* zur Folge hat. Anderseits hat der Nachweis ganz kleiner Tröpfchen einer dem Hypophysenkolloid analogen Substanz längs des Hypophysenganges *Scharrer* zur Annahme gebracht, es handle sich dabei um ein in zentrifugaler Migration, also vom Nervensystem zur Hypophyse, befindliches hormonales Produkt; zu dieser Annahme kamen obige und andere Forscher auf Grund höchst interessanter histologischer Befunde.

Eine so neue, eigenartige Tatsache wie die Bildung eines Hormons im Nervengewebe darf aber gewiß nicht auf Grund solch hinfälliger Daten angenommen werden; immerhin handelt es sich um eine der größten Beachtung würdige Hypothese. Sollten weitere Untersuchungen deren Richtigkeit und Konsistenz beweisen, so wären *Nuclei superoptici* und Neuro-Hypophyse als nahezu identische Gebilde zu betrachten, die nur räumlich voneinander getrennt, untereinander aber in enger Wechselbeziehung stehen und vom funktionellen Standpunkt aus sich nur darin unterscheiden, daß im einen Gebilde die nervöse Funktion, im anderen die Drüsenfunktion vorwiegt, jedoch in beiden beide Funktionen vorhanden sind.

Es bleiben aber selbst nach dieser Annahme in der Pathogenese des Diabetes insipidus noch einige dunkle Punkte. Schon ältere Beobachtungen, die dazu beigetragen haben, die Bedeutung der Hypophyse bei der Entstehung der Polyurie in Zweifel zu stellen, behalten noch heute ihren vollen Wert. So steht zum Beispiel außer Zweifel, daß zur Erzeugung einer Polyurie die experimentelle Auslösung einer weitgreifenden oder totalen Hypophysenläsion nicht ausreicht; selbst beim Menschen finden sich nicht selten anatomische Befunde von kompletten Hypophysenzerstörungen bei Individuen, die während Lebzeiten niemals Veränderungen der Diurese aufgewiesen haben. Interessant sind diesbezüglich die von *Meyer*, *Meyer-Bisch* und *Staemmler* sowie von anderen Autoren mitgeteilten Fälle, bei denen eine schwere, zu Beginn einer zerstörenden Hypophysenkrankheit aufgetretene Polyurie mit dem Fortschreiten der Läsion gänzlich verschwand. Ein solches, namentlich bei der Simmondschen Krankheit beobachtetes Verhalten, ist aber, wie *Di Guglielmo* bemerkt, keineswegs die Regel.

Jedenfalls haben derartige Beobachtungen sowie zahlreiche namentlich klinische Bemerkungen *v. Hann* sowie *Fleckseder* veranlaßt, die Hypothese eines inneren hypophysären Antagonismus aufzustellen:

es sollte der antidiuretisch wirksamen Tätigkeit der Post-Hypophyse eine diuretisch wirksame Tätigkeit der Prähypophyse entsprechen. Diese oft verneinte und ebenso oft wieder aufgenommene Annahme ist aber immer auf die Unmöglichkeit eines direkten, überzeugenden Nachweises des diuretischen Vermögens der Vorderlappen-Extrakte gestoßen. Immerhin haben sich während der letzten Jahre zahlreiche neue Beobachtungen gehäuft, die zugunsten einer solchen Auffassung sprechen. *Richter* und nach ihm viele andere, unter ihnen ganz unlängst *Swann* und *Penner*, sahen, daß nach Eingriffen an der Hypophyse Polyurie nur dann auftritt, wenn nach Zerstörung des Hinterlappens und eventuell auch des Mittellappens die Integrität des Vorderlappens erhalten bleibt. *Keller*, der mittels einer Hypothalamusläsion andauernde Polyurie erzeugt hatte, sah, daß dieselbe nach totaler Hypophysektomie verschwand, um infolge Verabreichung eines Vorderlappen-Extraktes wieder in Erscheinung zu treten. Auf gleiche Weise hatte *Schweizer* mit seinen Mitarbeitern bei Ratten totale Hypophysektomie ausgeführt, ohne daß auf den Eingriff Diuresestörungen gefolgt wären; nach einer Behandlung mit Prähypophyse kam hingegen ein dem Diabetes insipidus gleichendes Krankheitsbild zum Ausdruck.

Zum Schlusse will ich auf diese schon so überzeugenden Befunde einige meiner persönlichen Beobachtungen folgen lassen. Mit einer einzigen Partie Rinderhypophysen stellte ich mit gleichem Verfahren zwei Extrakte her, den einen nur aus Hinterlappen, den andern aus der Drüse *in toto;* ich behandelte hierauf mit ersterem Extrakt eine Gruppe typischer Diabetes-insipidus-Kranker. Nachdem ich mit einer noch wirksamen Minimaldosis des Hinterlappen-Extraktes die Diurese regelmäßig gestaltet hatte, wurde plötzlich, ohne Wissen der Kranken, der Hinterlappen-Extrakt mit jenem der Drüse *in toto* substituiert; sogleich steigerte sich die Diurese und erreichte die spontanen Werte, die vor jeglicher Therapie bestanden hatten. Eine höhere Dosierung dieses zweiten Extraktes, bis zu doppelten und vierfachen Werten, zeigte sich gänzlich unwirksam. Bei zwei anderen Kranken, die wegen verschiedener Leiden lange Zeit vorher einer Hypophysektomie unterzogen worden waren und niemals Diureseveränderungen gezeigt hatten, führte gleichfalls die Verabreichung zuerst meines Hinterlappen-Extraktes und später eines, ebenfalls eigens hergestellten Vorderlappen-Extraktes, zu deutlichen, obgleich nicht ansehnlichen Schwankungen der Diurese, die sich während der Behandlung mit der hinteren Hypophyse einschränkte, im anderen Falle hingegen steigerte. Es sei hervorgehoben, daß die gleichen Präparate bei normalen Individuen keine bemerkenswerte Wirkung auf die totale Diurese ausübten, was zur Überzeugung führt, es existiere gegen-

über einem Gleichgewichtsmangel zwischen antagonistischen Hormonen bei normalen Individuen ein Kompensationsvermögen, welches bei Bestehen einer ausgesprochenen, globalen Funktionsreduktion der Hypophyse ausfällt. Endlich habe ich die gleichen Proben bei einem typischen Fall von essentieller Oligurie angestellt, der sicher hypothalamo-hypophysären Ursprungs war. Auch bei diesem Patienten erzeugte die hintere Hypophyse, einer Wasserretention zufolge, eine leichte Gewichtszunahme, während nach Verabreichung der Prähypophyse reichliche Wasserausscheidung erfolgte und das Gewicht in 15 Tagen um 8,5 kg abnahm.

Meine Resultate decken sich genau mit den Befunden von *Kylin* und mit den vor kurzem von *Villa* und *Colangiuli* erhaltenen, denen es gelang, mittels einer Transplantation der vorderen Hypophyse Kranke zu normalisieren, die an einer gleichen Form der Krankheit litten.

Die Beteiligung der Prähypophyse an der Regulation des Wasserstoffwechsels und das Bedürfnis eines endopituitären inneren Gleichgewichtes scheinen demnach außer Zweifel zu stehen. Auf welche Art aber die Drüse diese Tätigkeit entfaltet, ist sehr diskutabel. *Mahoney* und *Sheehan* sahen bei ihren Versuchen nach Abtragung der Schilddrüse andauernde Polyurien gänzlich verschwinden, und *Keller* konnte, im Gegensatz dazu, mit Schilddrüsenbehandlung eine Diurese steigern, die sich infolge einer totalen Hypophysektomie nicht verändert hatte. Ich selbst kann diesbezüglich daran erinnern, daß bei meiner oben erwähnten, an essentieller Oligurie leidenden Patientin hohe, aber gut vertragene Thyroxindosen eine bedeutende Diurese auslösten, ähnlich wie es mit Prähypophysenextrakt erreicht wurde. Endlich sei eines bisher vereinzelten Falles von Diabetes insipidus Erwähnung getan, bei dem die obigen Versuche mich dazu verleitet hatten, eine lange intensive Antithyroidbehandlung durchzuführen, für welche ich mich eines modernen synthetischen Präparates (Diäthylthio-barbitursäure) bediente. Nach ungefähr zwei Monaten war die Diurese um mehr als die Hälfte reduziert, indem die früheren spontanen 8 bis 9 Liter auf wenig über 3 Liter gesunken waren.

Was ich hier mitgeteilt habe, könnte zur Annahme verleiten, es koinzidiere das vermutete diuretische Hormon in Wirklichkeit mit dem bereits gut bekannten thyreotropen Prinzip der Hypophyse; tatsächlich sind schon mehrere Forscher in dieser Richtung orientiert, während andere eher an eine direkte Regulation der Gewebshydrophilie denken.

Jedenfalls steht fest, daß die Schilddrüse im Mechanismus der Diurese einen sehr wichtigen Faktor darstellt; mehr als wahrscheinlich ist ferner, daß auch auf diesem, vielleicht nicht ausschließlichen Wege

die vordere Hypophyse ihre Wirkung entfaltet. Alles dies kann für unser Argument sekundär sein: die vorherrschende Tatsache bleibt das Bestehen eines funktionellen Antagonismus in den beiden Hypophysenabschnitten der Diurese gegenüber. Beim Diabetes insipidus kann die Unterbrechung des dynamischen Gleichgewichtes theoretisch sowohl durch eine Hyperfunktion des Vorderlappens erfolgen, was aber tatsächlich niemals nachgewiesen worden ist, als auch, wie es gewöhnlich zutrifft, durch eine Defizienz der Post-Hypophyse, die sowohl die Folge einer primären Veränderung der Drüse als auch durch eine Hypothalamus-Läsion mit Reflex auf die Hypophyse bedingt sein kann. Im Falle der essentiellen Oligurie bestehen wahrscheinlich die gleichen Beziehungen, die selbstverständlich in entgegengesetztem Sinne orientiert sind.

Meine gesamten Ausführungen gelten für jene Form des Diabetes insipidus (und auch der essentiellen Oligurie), bei der eine hypothalamo-hypophysäre Veränderung im Spiele steht. Es macht dieselbe ohne Zweifel die große Mehrzahl der Fälle aus; ob deren Totalität, ist nicht sicher. Allzu zahlreich sind noch die Diabetes-insipidus-Fälle, bei denen die Autopsie die erwarteten Veränderungen nicht an den Tag legt. Es ist wahr, daß man einem solchen Befund gegenüber annehmen kann, es habe sich um einen Funktionsmangel ohne anatomische Basis gehandelt; es ist wahr, daß die Ursache der Krankheit zuweilen eine Hyperfunktion der Prähypophyse sein kann, die, wenn niemals objektiv nachgewiesen, vielleicht auch nie genügend erforscht worden ist; es ist endlich wahr, daß einige bei Lebzeiten als Diabetes insipidus klassifizierte Fälle aller Wahrscheinlichkeit nach einer psychogenen Polydipsie zuzuschreiben sind, die weniger selten vorkommt, als angenommen wird, und mit dem echten Diabetes insipidus nichts gemein hat. Trotz dieses Sachverhaltes ist die Möglichkeit andauernder Polyurien, die durch andere Faktoren verursacht sind, nicht auszuschließen. Ich habe bereits der noch nicht genau bestimmten Bedeutung der Schilddrüse bei der Diurese Erwähnung getan; viele neuere Untersuchungen auf dem gleichen Gebiet führen zur Ansicht, es sei der Rindensubstanz der Nebenniere ein nicht geringerer Wert zuzuschreiben. So taucht also die Möglichkeit von Diabetes-insipidus-Fällen auf, die eine verschiedene Pathogenese haben oder immerhin die Möglichkeit von bisher nicht in Betracht gezogenen Mitwirkungen. Keine Anerkennung verdient unter letzteren, wie ich glaube, der vor 30 bis 40 Jahren von *Regnier* befürwortete und in der Folge kritiklos angenommene Mechanismus, der die Entstehung mancher Diabetes-Syndrome hauptsächlich einer zufälligen, übermäßigen und gewisse Zeit anhaltenden Wasserzufuhr zuschreibt. Nach einer anfänglichen Polydipsie mit darauffolgender fakultativer Polyurie soll

der Prozeß der Kontrolle des Willens entgehen und in Zwangsform ausarten. Zahlreiche Betrachtungen widerlegen eine solche Annahme; auch einige meiner eigenen Beobachtungen bringen eine deutliche Widerlegung dafür.

Trotz der zahlreichen Errungenschaften dieser letzten Jahre auf dem Gebiete des Diabetes inspidus kann das Problem noch nicht in allen Punkten als geklärt gelten. Erst jetzt beginnt das große Gebäude der Pathogenese sich in seinen Hauptstrukturen zu entwickeln; doch sind noch andauernde Bemühungen erforderlich, um es in seinem Ganzen klar und deutlich zu erblicken.

## *Zusammenfassung*

Das Hypophysenhinterlappenhormon Adiuretin wirkt auf humoralem Wege direkt auf die Konzentrationsfunktion der Niere. Außer seiner Fähigkeit, den Wasserhaushalt der Gewebe zu regulieren und einige weitere Mechanismen zu beeinflussen, besitzt es eine Wirkung auf die supraoptischen Zentren, deren Funktion es verstärkt. Die supraoptischen Zentren ihrerseits regulieren die Tätigkeit des Hypophysenhinterlappens und beeinflussen die Diurese auf diesem Wege und wahrscheinlich auch durch direkte Einwirkung auf die Nieren, die Gefäße und den Wasserhaushalt der Gewebe. Die Beziehungen zwischen diesen beiden Zentren sind so eng, daß die Zerstörung des einen zur Atrophie des andern führt. Auf jeden Fall: fehlt das Adiuretin, so muß die Polyurie stets einem Mangel an diesem Hormon zugeschrieben werden. Das Adiuretin findet sich nicht nur im Hypophysenhinterlappen (und im Mittellappen), sondern auch in größeren Mengen im Hypothalamus: es ist nicht bekannt, ob es vom Nervengewebe gebildet oder nur dort gespeichert wird. Die Polyurie kann nur bei intaktem Hypophysenvorderlappen in Erscheinung treten: bei polyurisch gemachten Tieren bringt Entfernung dieser Drüse die Polyurie zum Verschwinden, Verabreichung von Vorderlappenextrakten läßt sie wieder auftreten. Bei Patienten mit Diabetes insipidus, welche mit Hinterlappenextrakten behandelt worden sind, tritt die Polyurie bei gleichzeitiger Verabreichung von Vorderlappenextrakt wieder auf. Bei Patienten mit essentieller Oligurie läßt sich die Diurese durch Verabreichung derselben Extrakte oder Implantation dieser Drüse regularisieren. Für einen normalen Wasserhaushalt ist also das Bestehen eines inneren hormonalen Gleichgewichtszustandes in der Hypophyse notwendig, wobei die oligurische Wirkung dem Vorderlappen, die diuretische Wirkung dem Hinterlappen zukommt. Theoretisch kann man an-

nehmen, daß für das Zustandekommen eines Diabetes insipidus entweder eine Überfunktion des Vorderlappens (in Wirklichkeit nie festgestellt, aber trotzdem denkbar) oder, wie es tatsächlich häufig der Fall ist, eine Unterfunktion des Hinterlappens (primär, oder als Folge von nervösen Läsionen) in Frage kommen können. Die Pathogenese der essentiellen Oligurie erklärt sich in analoger Weise und kann gewissermaßen als Spiegelbild des Diabetes insipidus betrachtet werden.


*Résumé*

L'hormone de l'hypophyse postérieure, l'adiurétine, agit directement par voie humorale sur la fonction de concentration du rein; d'autre part, en plus de son action sur l'hydrophilie tissulaire et sur d'autres mécanismes, elle agit sur les centres supra-optiques, en potentialisant leur action. Les centres supra-optiques à leur tour règlent l'activité de l'hypophyse postérieure et influencent la diurèse par cette voie, et probablement aussi par une intervention directe sur le rein, l'hydrophilie tissulaire et les vaisseaux. Les rapports entre ces deux centres sont si étroits que la destruction de l'un provoque l'atrophie de l'autre. Dans tous les cas l'adiurétine fait défaut: la polyurie doit en définitive toujours être attribuée à une carence en cette hormone. L'adiurétine se trouve non seulement dans l'hypophyse postérieure (et moyenne), mais aussi en quantité importante dans l'hypothalamus: on ne sait pas si elle est produite par le tissu nerveux ou y est seulement accumulée. La polyurie ne peut se manifester que si l'hypophyse antérieure est intacte: chez les animaux rendus polyuriques, l'ablation de cette glande fait disparaître la polyurie, l'administration de ses extraits la fait reparaître. Les patients atteints de diabète insipide, équilibrés à l'aide d'extraits post-hypophysaires, redeviennent polyuriques par administration simultanée d'extraits anté-hypophysaires. On obtient une régularisation de la diurèse chez les patients atteints d'oligurie essentielle, soit en leur administrant les mêmes extraits, soit en leur greffant cette glande. Pour un métabolisme hydrique normal, la persistance d'un équilibre intrinsèque endopituitaire est donc nécessaire, l'action oligurique revenant au lobe postérieur, l'action diurétique au lobe antérieur. Théoriquement, on peut admettre à l'origine du diabète insipide, soit une hyperfonction du lobe antérieur (jamais constatée en réalité, mais néanmoins possible), soit – comme il advient souvent – une insuffisance du lobe postérieur, parfois primaire, parfois consécutive à des lésions nerveuses. La pathogénie de l'oligurie essentielle est analogue, et peut être considérée comme l'opposé du diabète insipide.

*Riassunto*

L'ipofisi posteriore a mezzo del suo ormone, l'adiuretina, agisce direttamente in via umorale sul rene consentendone la funzione concentrativa ed agisce altresì, oltrechè sulla idrofilia tissulare e su altri meccanismi, sui nuclei sopraottici, potenziandone l'azione. I nuclei sopraottici alla loro volta regolano l'attività dell'ipofisi posteriore ed agiscono sulla diuresi per questa via e probabilmente anche per diretto intervento sul rene, sulla idrofilia tissulare, sui vasi. I rapporti fra le due formazioni sono così intimi che la distruzione dell'una induce atrofia dell'altra. In entrambi i casi si ha scomparsa di adiuretina: a carenza di questo ormone è in definitiva sempre riferibile la poliuria. L'adiuretina è presente, oltrechè nell'ipofisi posteriore (e media), in quantità rilevante anche nell'ipotalamo: è discutibile se l'ormone sia nel tessuto nervoso prodotto o soltanto accumulato. Per l'estrinsecazione della poliuria è ancora necessaria l'integrità dell'ipofisi anteriore: in animali resi poliurici l'ablazione di questa ghiandola fa scomparire la poliuria, la sua somministrazione la fa ricomparire. Soggetti colpiti da diabete insipido, normalizzati a mezzo di estratti post-ipofisari, ritornano poliurici per contemporanea somministrazione d'ipofisi anteriore. In malati di oliguria essenziale si può ottenere la regolarizzazione della diuresi sia somministrando estratti di anteipofisi, sia per innesti di questa ghiandola. Per il normale svolgersi del ricambio idrico è quindi necessaria la persistenza di un equilibrio intrinseco endo-pituitario, spettando al lobo posteriore azione oligurica, diuretica a quello anteriore. Teoricamente a base del diabete insipido può essere ammessa o una iperfunzione del lobo anteriore (mai in realtà dimostrata, ma non impossibile) sia – ed è l'evenienza comune – una insufficienza del lobo posteriore, talvolta primitiva, talvolta conseguente a lesioni nervose. Identica è la situazione nella oliguria essenziale, che deve considerarsi come l'immagine speculare del diabete insipido.

*Summary*

The posterior pituitary hormone, adiuretin, acts directly via the blood stream upon the concentrating function of the kidney. On the other hand, in addition to its action upon the hydrophilic properties of the tissues, it acts upon the supra-optic nucleus and potentializes its action. The supra-optic nucleus, in its turn, regulates the activity of the posterior pituitary, and, in this way, influences diuresis and probably also, by direct intervention, the kidney, tissular hydrophilism and vessels. The connections between the two centres are so close that destruction of one leads to atrophy of the other. In all cases, there is a lack of adiur-

etin: polyuria must, in the end, always be attributed to a lack of this hormone. Adiuretin is found not only in the posterior (and intermediate) pituitary, but also in considerable quantities in the hypothalamus. It is not known whether it is produced by the nervous tissue or whether it is only stored there. Polyuria can only manifest itself if the anterior pituitary is intact; in animals with artificially induced polyuria, removal of this gland causes the polyuria to disappear, while the administration of anterior pituitary extracts brings about its reappearance. Persons suffering from diabetes insipidus, stabilized with posterior pituitary extracts, again develop polyuria if anterior pituitary extracts are administered simultaneously. Diuresis can be controlled in patients suffering from essential oliguria either by administration of these same extracts or by a graft of pituitary gland. Thus, for normal water metabolism, the persistence of an intrinsic endopituitary equilibrium is necessary, the oliguric action arising from the posterior lobe and the diuretic action from the anterior lobe. Theoretically, it may be taken that diabetes insipidus is due either to a hyperfunction of the anterior lobe (never, in fact, proved but nevertheless possible) or – as often happens – to an insufficiency of the posterior lobe, sometimes primary, sometimes following nervous lesions. The pathogenesis of oliguria is analogous and may be considered as the antitype of that of diabetes insipidus.