Über die Herkunft der blutdrucksteigernden Substanz in der Hypophysis.

Von

Prof. Dr. G. Schickele.

(Aus der Universitätsfrauenklinik Straßburg i. Els.)

Mit 9 Textfiguren.

(Eingegangen am 16. Juni 1913.)

Trotz der zahlreichen Arbeiten über die Hypophysis und ihre Funktion sind wir über die Sekrete, welche diese Drüse produziert, und über den Ort, an welchem sie produziert werden, noch nicht im klaren. Es besteht nach wie vor der auffallende Gegensatz zwischen dem Vorderlappen mit seinem drüsigen Bau und dem Hinterlappen, der aus histologisch indifferenter Nervensubstanz besteht. Die Autoren, welche sich mit dem Bau und der Sekretion der Hypophysis beschäftigt haben, sehen bald die Fettkörperchen innerhalb der Zellen, bald ihre Granula, bald die Kolloidgebilde, welche vielfach zwischen den Zellen liegen, als Sekretionsprodukte der Drüse d. h. des Vorderlappens an. Diese Kolloidbestandteile sollen sich besonders in dem hinteren Abschnitt des Vorderlappens, in der Nähe der zwischen den beiden Lappen häufig vorkommenden Spalte befinden, welche den Rest der embryonalen Hypophysishöhle vorstellt. Hier findet man auch kleine bläschenförmige Gebilde, mit kubischem bis zylindrischem Epithel ausgekleidet, in deren Lumina die Kolloidsubstanz liegt. Die Ähnlichkeit mit den Kolloidbläschen der Schilddrüse ist groß. Diese Kolloidsubstanz kommt außerdem noch im Lumen von Kapillaren und frei im Gewebe vor, vorwiegend in der Nähe des erwähnten Spaltes. An Serienschnitten konnte Thaon¹⁾ feststellen, daß die Kolloidmasse außer in den Gewebsspalten z. B. in Gefäßen, zum anderen Teil in dem Lumen kleiner Bläschen liegt. Hier scheint die Substanz abgelagert zu werden. Aus der Beschreibung von Thaon geht hervor, daß der Vorderlappen ein Kolloidsekret zu sezernieren scheint, daß einerseits in die Blutgefäße abgegeben, anderseits in Follikeln aufgespeichert wird. Eine ähnliche Auffassung vertritt Sivestrini²⁾; Salvioli und Carraro³⁾ dagegen

¹⁾ These de Paris 1907.

²⁾ Riv. crit. clin. med. 1905.

³⁾ Arch. ital. de Biol. 1908.

glauben, daß die wirksame Substanz in dem Hinterlappen enthalten ist (Literatur bei A. Biedl, Innere Sekretion). Wenn der experimentelle Beweis hierfür noch nicht geliefert ist, so liegt dies wohl an der Unmöglichkeit, das drüsige Gewebe von der Schicht, in der diese Follikel sich befinden, zu trennen.

Die mit Hypophysisextrakten angestellten Versuche haben diese Frage bis jetzt nicht klären können. Oliver und Schäfer haben ursprünglich mit Extrakten des ganzen Organs gearbeitet und auf diese Weise die Blutdrucksteigerung zum ersten Male nachgewiesen. Howell wies dann nach, daß diese Wirkung dem Extrakt des Hinterlappens zukommt. Durch ihn und später durch Schäfer und Vincent ist festgestellt worden, daß eine zweite Injektion entweder wirkungslos ist oder eine Blutdrucksenkung hervorruft. Diese depressorisch wirkende Substanz wurde durch Extraktion mit absolutem Alkohol, Aufnahme des Rückstandes in Äther und Lösung in physiologischer Kochsalzlösung gewonnen. Die durch sie bewirkte Senkung ist von geringer Dauer und wohl durch periphere Gefäßerweiterung hervorgerufen. Neben den erwähnten Wirkungen zeigten die Hypophysisextrakte noch eine Beeinflussung der Herztätigkeit, eine Verlangsamung der Schlagfolge und gleichzeitige Vergrößerung der Amplitude. Eine tiefe Blutdrucksenkung, die nach weniger als einer Minute wieder zur Norm zurückging, erzielten Falta und Ivcovic¹⁾ mit einem Extrakt aus dem drüsigen Teil der Hypophysis. Diese Senkung konnte durch nachträgliche Injektion von Extrakt des Hinterlappens wieder ausgeglichen werden.

Bekannt ist weiter die Wirkung des Pituitrins auf die Muskulatur der Harnblase und des Uterus (v. Frankl-Hochwart und Fröhlich) und ebenso die nach der Injektion von Hypophysisextrakt gesteigerte Diurese.

Aus diesen kurzen Literaturangaben geht hervor, daß die blutdrucksteigernde Substanz nur in den Extrakten der Hypophysis in toto oder des Hinterlappens gefunden wurde, daß aber für die durch die histologische Untersuchung begründete Auffassung, daß der Vorderlappen die wirksame Substanz bildet, Belege bis jetzt fehlen. Ich glaube in der Lage zu sein, diese Lücke bis zu einem gewissen Grade wenigstens auszufüllen. Meine Versuche wurden ausschließlich mit Hypophysen vom Rind ausgeführt. Zur Histologie möchte ich bemerken, daß der Nachweis einer Marksicht in der Nähe der beim Rind meistens vorhandenen Spalte (Hypophysishöhle) sehr häufig nicht gelingt. Kleine Kolloidmassen finden sich wohl zwischen den Zellen des Vorderlappens, und zwar häufiger in der Nähe der erwähnten Spalte; Follikelbläschen konnte ich jedoch nicht immer nachweisen; wohl aber fiel oft die Erweiterung der Kapillaren in der nächsten Umgebung der Spalte auf,

¹⁾ Berliner klin. Wochenschr. 1909.

in deren Lumen nicht selten Kolloidsubstanz vorhanden war. Sehr häufig fand sich aber zwischen den gelegentlich in kleinen Häufchen oder Strängen angeordneten Zellen des Vorderlappens in der Nähe der Höhle fein geronnenes amorphes Material, das vielfach die Begrenzung der Höhle bildete und auch in den Hinterlappen sich fortsetzte. In der zwischen beiden Lappen liegenden Höhle findet man, schätzungsweise in 60—70%, eine Kolloidsubstanz, bald zähflüssig, bald von fast knorpelharter Konsistenz.

Die Autoren, welche über die Wirkung der Hypophysenextrakte gearbeitet haben, konnten nicht immer gleichmäßige Wirkung erzielen; ihre Angaben sind vielfach direkt widersprechend, trotzdem sie, soweit wir dies beurteilen können, die Extrakte in gleichmäßiger Weise hergestellt haben. Diese ungleichmäßige Wirkung von Extrakten, die immer auf dieselbe Weise gewonnen waren, ist mir auch mehrere Male begegnet, ohne daß ich in technischen Fehlern die Erklärung hätte finden können.

Eigene Versuche ¹⁾.

I.

1. Die Wirkung des Preßsaftes (Buchnerpresse 3—400 Atmosphären) der ungetrennten frischen Hypophyse auf den Blutdruck ist nicht gleichmäßig. In der Mehrzahl der Injektionen konnte ich eine wesentliche Beeinflussung des Blutdruckes nicht erzielen (Kurve 1); trotzdem war manchmal eine deutliche Pulsverlangsamung vorhanden. In anderen Fällen trat nach der Injektion ein Anstieg des Blutdruckes auf, meistens mit einer gleichzeitigen Pulsverlangsamung, die aber zuweilen auch fehlte. Wohl ebensooft kam aber auch eine Blutdrucksenkung nach der Injektion zustande, meist ohne gleichzeitige Pulsverlangsamung. Dabei ist immer die Wirkung der ersten Injektion gemeint, nicht etwa die zweite oder dritte.

2. Bei der Extraktion von ungetrennten fein zerschnittenen frischen Hypophysen mit kochendem 95proz. Alkohol, nachfolgender Verdunstung desselben und Aufnahme des trockenen Rückstandes in physiologische Kochsalzlösung, wird die blutdrucksteigernde Substanz nicht zerstört. Die Injektion von 1 ccm eines derartigen Extraktes hat nach einer kurzen Senkung eine deutliche Erhöhung des Blutdruckes mit Pulsverlangsamung (von 120 auf 100) zur Folge. Die zweite Injektion wirkt in derselben Weise (s. Kurve 1).

II.

1. Die Extrakte des Hinterlappens der Hypophyse geben durch-

¹⁾ Alle Versuche sind im hiesigen physiologisch-chemischen Institut (Prof. Hofmeister) ausgeführt worden. Die Organe wurden frisch aus dem Schlachthause bezogen.

Fig. 1.

Fig. 2.

aus nicht immer eine gleichmäßige Blutdrucksteigerung, wie man dies nach den bisherigen Angaben erwarten sollte. Auch das im Handel befindliche Pituitrin versagt zuweilen, und zwar auch in der Weise, daß weder Blutdruckerhöhung, noch Pulsverlangsamung eintritt.

Wässriges Extrakt des Hinterlappens, durch Zerreiben von frischem Material und Aufnahme in physiologischer Kochsalzlösung gewonnen, ergab oft keine typische Blutdrucksteigerung.

Manchmal kam eine eigentümliche Kurve zustande, die sich dadurch auszeichnete, daß auf einen geringen und kurzdauernden Anstieg eine entsprechende Senkung des Blutdrucks folgte, mit der Besonderheit, daß auf der Höhe des Anstieges jedesmal eine deutliche, wenn auch geringe Pulsverlangsamung vorhanden war (vgl. Kurve 2, Versuch 67). Dieses Spiel wiederholte sich durch mehrere aufeinander folgende Injektionen und verlor sich bei Erhöhung der injizierten Dosis, um einer etwas mehr erhöhten, aber trotzdem zuweilen durch Senkungen unterbrochenen

Kurve Platz zu machen; auch hier war auf der Höhe der Kurve eine Pulsverlangsamung vorhanden.

Konzentrierter Preßsaft¹⁾ des Hinterlappens hatte immer, nach der ersten Injektion wenigstens, eine Erhöhung des Blutdrucks, nebst deutlicher Pulsverlangsamung zur Folge. Dies scheint aber für auf andere Art hergestellte Extrakte nicht die Regel zu sein.

2. Mit kochendem Alkohol hergestellter Extrakt macht auch in mehreren aufeinanderfolgenden Injektionen eine geringe Blutdruckerhöhung, die auf stärkere Dosierung deutlicher wird und vor allem durch eine starke Pulsverlangsamung charakterisiert wird (Kurve 3, Versuch 67).

3. Der Rückstand des filtrierten alkoholischen Extraktes mit kochendem Wasser weiter extrahiert, besitzt eine, wenn auch nur geringe, blutdrucksteigernde, aber um so deutlicher pulsverlangsamende Wirkung (Kurve 4, Versuch 67). Diese Wirkung ist nicht konstant, die starke Pulsverlangsamung scheint zu fehlen oder geringer zu sein, wenn die Blutdruckerhöhung deutlicher ist.

III.

In derselben Weise ist auch der Vorderlappen untersucht worden.

1. Der konzentrierte Preßsaft des Vorderlappens hatte meistens eine blutdrucksteigernde Wirkung mit gleichzeitiger Pulsverlangsamung (Kurve 5). Die Blutdruckkurve unterscheidet sich in keiner Weise von den bekannten

¹⁾ 10 ccm Preßsaft wurden rasch getrocknet, der Rückstand in 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen.

Fig. 6.

Pituitrinkurven; sie zeigt wie diese, nach dem anfänglichen Anstieg, eine entsprechende Senkung unter die Norm. Eigentümlich war, daß vielfach nicht nur die erste Injektion wirksam war, sondern auch mehrere nachfolgende wirksam blieben, wenn auch zuweilen erst bei erhöhter Dosis.

2. Die Extraktion des frischen Materials mit physiologischer Kochsalzlösung hatte keinen Erfolg; eine nennenswerte Beeinflussung des Blutdrucks blieb aus (Versuch 69).

3. Mit kaltem Alkohol hergestellte Extrakte haben keine wesentliche Wirkung, manchmal tritt eine Pulsverlangsamung zutage, die in rhythmischen Abständen durch eine Pulsbeschleunigung unterbrochen ist (Kurve 7).

4. Heiß bereiteter wässriger Extrakt kann eine kurzdauernde Blutdrucksenkung erzielen, ohne Pulsverlangsamung (Kurve 6, 2. Teil). Nachträgliche Extraktion mit kochendem Alkohol ergab eine deutliche Senkung des Blutdrucks um 30 mm mit gleichzeitiger Pulsverlangsamung (Versuch 61).

5. Ein mit kochendem Alkohol hergestellter Extrakt des Vorderlappens rief auch in mehreren aufeinanderfolgenden Injektionen eine deutliche Blutdruckerhöhung mit gleichzeitiger Pulsverlangsamung hervor (Kurve 6, 1. Teil, Versuch 69; 3. Injektion des alkoholischen Extraktes, 4 Uhr 38). Die nachfolgende Extraktion des Filterrückstandes mit kochendem Wasser kann nur eine vorübergehende Blutdrucksenkung erzielen, ohne wesentliche Pulsverlangsamung.

Die in Kurve 7 verzeichnete eigentümliche Schwankung von Pulsverlangsamung und -beschleunigung (kalte alkoholische Extraktion des Vorderlappens) wurde auch gelegentlich nach Extraktion des Vorderlappens mit kochendem Alkohol beobachtet ebenso mit heißem und kochendem Wasser. In dem Versuch 65 (Kurve 7) war dies besonders deutlich; die Kurve änderte sich auch nach zahlreichen Injektionen dieser verschiedenen Extrakte nicht und blieb ferner bestehen nach der Injektion in entsprechender Weise hergestellter Extrakte des Hinterlappens; selbst die Injektion

von Pituitrin konnte nur eine deutliche Pulsverlangsamung, aber nicht den bekannten Blutdrucksanstieg erzielen. Derartige Beobachtungen weisen wohl eher auf die wechselnde Empfänglichkeit verschiedener Versuchstiere hin, als auf die Unzuverlässigkeit der Extrakte. Viele Kurven zeigen vor dem Blutdrucksanstieg die bekannte kurze Blutdrucksenkung mit gleichzeitiger Verlangsamung, zuweilen auch mit einem Stillstand der Atmung. Vor kurzem hat Pankow¹⁾ diesen Teil der Pituitrinwirkung untersucht und gezeigt, daß es sich dabei nicht um eine Vaguswirkung handelt.

Fig. 7.

Fig. 8.

IV.

Zur Ergänzung der obenbeschriebenen Versuche wurde aus einer größeren Zahl von Hypophysen die Kolloidsubstanz aus der Hypophysishöhle gesammelt, welche sich zwischen Vorder- und Hinterlappen befindet. Soweit sie knorpelhart war, wurde sie im Mörser zerkleinert und fein zerrieben, mit der übrigen von zäher Konsistenz vermischt und getrocknet. Der Rückstand wurde in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen und intravenös injiziert. Nach jeder Injektion trat eine deutliche, wenn auch geringe Blutdruckerhöhung mit geringer Pulsverlangsamung ein (Kurve 8, Versuch 68).

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die verschiedenen Extrakte der Hypophysis und ihrer Teile verschiedene Wirkungen entfalten. Da meine Extrakte alle in gleichmäßiger Weise hergestellt worden sind, lassen sich ihre Wirkungen miteinander vergleichen bzw. sich gegenüber-

¹⁾ Über die Wirkung des „Pituitrins“ auf Kreislauf und Atmung. Archiv f. d. ges. Physiol. 147.

stellen. Die auf den Blutdruck wirkenden Substanzen werden durch Alkohol nicht zerstört; dies gilt sowohl für die blutdrucksteigernde als auch für die depressorisch wirkende. Die Pulsverlangsamung geht meistens gleichzeitig mit einer Blutdrucksteigerung einher; gelegentlich kann jedoch letztere fehlen oder nur sehr gering sein, eine Pulsverlangsamung oder trotzdem deutlich sein.

Am wichtigsten durfte der Nachweis erscheinen, daß eine Steigerung des Blutdrucks auch mit Extrakten aus dem Vorderlappen der Hypophysis erzielt werden kann. Dies gelingt am besten bei Extraktion mit kochendem Alkohol. Fast immer tritt gleichzeitig mit dem Anstieg eine deutliche Pulsverlangsamung ein. Die Kurve entspricht insofern der Pituitrinkurve (Extrakt des Hinterlappens) und ist von ihr nur graduell verschieden. Es ist nicht selten, daß nach der ersten auch weitere Injektionen eine Blutdrucksteigerung hervorrufen; immerhin ist diese Erscheinung zeitlich in der Weise beschränkt, daß nach 4—6 Injektionen die Wirkung abnimmt oder ganz ausbleibt.

Die aus der ungetrennten Hypophyse in derselben Weise hergestellten Extrakte liefern auffälligerweise sehr abweichende Wirkungen. Eine Erhöhung des Blutdrucks wurde nur selten verzeichnet und zwar mit oder ohne Pulsverlangsamung, eine Erniedrigung des Blutdrucks kam nur in wenigen Fällen zustande. Nach den meisten Injektionen blieb der Blutdruck im wesentlichen unverändert. Diese Beobachtung steht allerdings in einem gewissen Widerspruch mit den meisten bisherigen Angaben. Es läge nahe, diese Erscheinung in der Weise zu erklären, daß die pressorisch und depressorisch wirkenden Substanzen im Vorder- und Hinterlappen sich das Gleichgewicht halten, so daß meistens der Blutdruck nicht beeinflußt wird. Diese Erklärung kann allerdings nicht vollständig befriedigen, wenn man bedenkt, daß trotz der Anwesenheit einer depressorisch wirkenden Substanz die Extrakte des Hinterlappens meistens eine Blutdruckerhöhung hervorrufen und daß dasselbe für den Vorderlappen, wenn auch in etwas geringerer Intensität gilt.

Diese Versuche werden durch den Nachweis ergänzt, daß das Extrakt aus der kolloiden Substanz der Hypophysenhöhle imstande ist, bei subcutaner Injektion den Blutdruck zu steigern und eine Pulsverlangsamung hervorzurufen.

Die meisten der benützten Extrakte haben nach einer oder mehreren Injektionen eine diuretische Wirkung, und zwar gilt dies sowohl für das aus dem Vorder- wie aus dem Hinterlappen gewonnene Material. Dies ist auch für das Extrakt der Kolloidsubstanz der Fall. Genauere Untersuchungen über die diureseerregende Substanz sind nicht ausgeführt worden.

Das Resultat meiner Versuche dürfte mit den histologischen Untersuchungen des Vorderlappens harmonieren; diese sprechen ja für die

sekretorische Tätigkeit dieses Abschnittes und lassen in der kolloiden Substanz ein Sekretionsprodukt desselben erblicken. Man kann sich den Vorgang etwa so vorstellen, daß das Sekret in die Gegend des Hilus strömt und in Blutgefäße, Follikel und in die Höhle übergeht; soweit dies nicht der Fall ist, diffundiert es in die nächste Umgebung und so auch in den Hinterlappen. Hier findet wahrscheinlich Aufspeicherung des Sekrets statt, und so kann sich die erhöhte Wirksamkeit der aus dem Hinterlappen gewonnenen Extrakte erklären. Über die depressorisch wirkende Substanz ist einstweilen ein Urteil noch nicht möglich; dieselbe Wirkung auf den Blutdruck besitzen ja Extrakte aus zahlreichen Geweben, und es ist einstweilen noch fraglich, ob aus diesem Nachweis allein geschlossen werden darf, daß diese Substanz wirklich ein Sekretionsprodukt ist.

Seit den Veröffentlichungen von Frankl-Hochwart und Fröhlich hat die Wirkung des Hinterlappenextraktes auf die Uterusmuskulatur die allgemeine Aufmerksamkeit auf sich gelenkt. Diese kontraktionserregende Wirkung ist unabhängig vom Blutdruck; sie kann auch mit Extrakten des Vorderlappens erzielt werden. Ein Teil der für die Blutdruckversuche verwendeten Extrakte wurden an Stelle des Pituitrins bei entsprechender Indikation kreißenden Frauen subcutan injiziert. Darunter befanden sich Extrakte, welche pressorisch oder depressorisch wirkten oder auf den Blutdruck überhaupt ohne Einfluß geblieben waren. Es trat eine deutliche Beeinflussung der Wehentätigkeit zutage und zwar in der Weise, daß die Wehen zum Teil häufiger kamen oder länger anhielten, zum Teil auch intensiver wurden. Bemerkenswerterweise hatte in den beiden Fällen, in welchen das Vorderlappenextrakt versagte, das Pituitrin ebensowenig Erfolg. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die aus dem Vorderlappen gewonnene wehen-erregende Substanz weder an die Anwesenheit der depressorisch, noch der pressorisch wirkenden Substanz gebunden ist, sowohl bei Extraktion mit Alkohol als auch mit Wasser erhalten werden kann, sich aber ebensowohl in dem Preßsaft des Vorderlappens als in demjenigen der ungetrennten Hypophyse vorfindet.

Fig. 2.

Ein glücklicher Zufall erlaubte mir einige Versuche mit Extrakten eines Tumors des Hypophysenvorderlappens anzustellen. Herrn Prof. Erich Meyer, von dessen Abteilung der Patient stammte und Herrn Hofrat Chiari, der die Sektion vornahm und von dem Tumor mir ein Stück zur Untersuchung überließ, bin ich deshalb zu besonderem Danke verpflichtet. Die Extraktion dieses seltenen Materials wurde auf dieselbe Weise vorgenommen, wie in der früheren Versuchen. Es gelang jedoch nicht, eine wesentliche Erhöhung des Blutdruckes mit einem der Extrakte zu erzielen. Die Injektion des kalt hergestellten wässerigen Extraktes hatte eine deutliche Verlangsamung der Pulszahl zur Folge (von 140 auf 92, Kurve 9). Dieselben Extrakte, welche den Blutdruck nicht beeinflussen konnten, riefen eine deutliche Verstärkung der Wehentätigkeit hervor, ein weiteres Zeichen dafür, daß es sich dabei um mehrere ganz verschiedene Substanzen handelt.

Eine genauere Trennung der in diesen verschiedenen Extrakten wirkenden Substanzen nach physiologischen und chemischen Gesichtspunkten wurde nicht durchgeführt und lag auch nicht in der Absicht dieser Versuche. Es ist wohl möglich, daß ein Vorgehen in der Weise, wie H. Fühner¹⁾ es neulich bekannt gegeben hat, von Erfolg begleitet sein wird und etwas mehr Klarheit in die sich zum Teil noch widersprechenden Resultate bringen kann.

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 1912 und Deutsche med. Wochenschr. 1913.