Die Verrichtungen der Hypophyse.

Dritte Mittheilung.

Von

E. von Cyon.

In den bis jetzt veröffentlichten Untersuchungen, die Functionen der Hypophyse betreffend, sowie in den Mittheilungen über die Wirkungen der Hypophysenextracte¹⁾ suchte ich unter Anderem auch die physiologischen Beziehungen des Hirnanhangs zu den Schilddrüsen festzustellen.

Die Erklärung dieser Beziehungen, zu welcher mich die verschiedenartigen Versuche gedrängt haben, bestand kurz in Folgendem: Beide Organe dienen hauptsächlich dazu, das Gehirn gegen gefährdrohende Blutanhäufungen zu schützen und die Circulation in der Schädelhöhle zu reguliren. Sie erfüllen diese ihre physiologische Bestimmung auf doppeltem Wege: auf mechanischem und chemischem. Die mechanische Rolle der gefässreichen Schilddrüsen konnte ich mit derjenigen von Schleusen vergleichen, deren Eröffnung den Blutandrang vom Gehirn ableitet. Die Hypophyse, welche ihrer Lage und ihrem Baue nach besonders dazu geeignet scheint, von Druckschwankungen in der Schädelhöhle beeinflusst zu werden, ist im Stande, in Nothfällen den schützenden Einfluss der Schilddrüsen anzurufen, also die Schleusen in Bewegung zu setzen. Sie dient also vornehmlich als Regulator des Blutdruckes im Gehirn.

Die chemischen Producte, welche diese Drüsen bilden — Jodothyryn und Hypophysin —, befördern die mechanische Rolle dieser Drüsen, indem sie durch ihre mannigfaltigen Beeinflussungen der Central-Organe der Gefäss- und Herznerven deren Functionsfähigkeit in verschiedenem Sinne zu beeinflussen vermögen. Dies die Hauptzüge meiner Theorie der Verrichtungen der Schilddrüsen und der Hypophyse.

1) Dieses Archiv Bd. 71, 72 und 73.

Es liegt in der Natur der Vorgänge, um welche es sich hier handelt, dass, trotz der grossen Beweisfähigkeit der an Thieren angestellten Versuche, es doch in hohem Grade wünschenswerth erscheint, auch durch Beobachtungen am lebenden Menschen die über dieselben aufgestellte Theorie bestätigt zu sehen. In meinen Beiträgen zur Physiologie der Schilddrüse und des Herzens¹⁾ habe ich daher ein besonderes Capitel der Zusammenstellung von an Menschen, die an verschiedenen Formen des Kropfes leiden, gesammelten Beobachtungen gewidmet, welche durch ihren Einklang mit den Resultaten meiner Versuche gewichtige Stützen für meine Schlüsse lieferten.

Demselben Gedankengange folgend, suchte ich nach einer Gelegenheit, auch am Menschen meine Ansichten über die Verrichtungen der Hypophyse prüfen zu können. Die in der letzten Zeit unter der Bezeichnung Acromegalie bekannt gewordene Erkrankung, welche Marie und nach ihm auch andere Aerzte mit Recht in Zusammenhang brachten mit pathologischen Veränderungen der Hypophyse, schien mir für eine solche Prüfung sehr geeignet.

Während meines längeren Aufenthaltes in Spa im letzten Sommer habe ich, Dank der Liebenswürdigkeit des vortrefflichen dortigen Praktikers, Dr. Scheuer, die gewünschte Gelegenheit gefunden. Derselbe stellte zu meiner Verfügung eine Familie von Acromegalen, deren Krankheitssymptome für meine Zwecke besonders günstig waren; nach meiner Abreise von Spa setzte Dr. Scheuer die von mir vorgeschriebene Behandlung und Beobachtung der Kranken mit grossem Eifer und Sachkenntniss fort. Die Patienten waren drei Knaben, 3, 7 und 12 Jahre alt, welche dieselben Krankheitserscheinungen in den verschiedenen Phasen der Entwicklung zeigten. Merkwürdiger Weise — wie man mit Gewissheit feststellen konnte — existirte bei den Kindern keinerlei hereditäre Belastung. Ihr Vater, ein kräftiger und rüstiger Mann (Maler), 40 Jahr alt, ist vollständig gesund; desgleichen die 36jährige Mutter. Beide gehören bekannten, aus Spa stammenden Familien an, die weder in aufsteigender noch in collateraler Linie irgend welche Nerven- oder Gehirnleidende besaßen.

Die ausführlichen Krankheitsgeschichten gehören nicht hierher; sie sollen anderswo mitgetheilt werden. Hier sollen nur diejenigen Thatsachen berücksichtigt werden, welche vom physiologischen Standpunkte aus Interesse bieten. Ich habe meine Beobachtungen vor-

1) Dieses Archiv Bd. 70.

läufig auf den ältesten Knaben beschränkt. Derselbe bot schon beim ersten Anblick ein vollständiges Jammerbild. Bei 1 m 35 cm Höhe besass er eine ganz abnorme Corpulenz: 1 m 15 cm Umfang der Taille, $55\frac{3}{4}$ kg Körpergewicht. Die Fettmassen waren gleichmässig über den ganzen Körper verbreitet. Das Gesicht roth und gedunsen. Der Kranke sah ganz stumpfsinnig aus, stand apathisch in einer Ecke und bewegte sich nur auf Aufforderung; antwortete mit kaum hörbarer Stimme auf Fragen, wobei er viel über fortwährenden heftigen Kopfschmerz klagte. Seine Augäpfel waren in anhaltendem, heftigem Nystagmus. Sein Puls klein, unregelmässig und arhythmisch. Am Herzen war aber kein organischer Fehler nachzuweisen.

Aus der Vorgeschichte des Kranken ist Folgendes hervorzuheben: schon im dritten Monat nach seiner Geburt begann seine ungewöhnliche Fettsucht, die ihn als Phänomen betrachten liess. Im 16. Monate wurden die ersten Gesichtsstörungen beobachtet, die immer bedenklicher wurden und bis zur jetzigen Halbblindheit sich entwickelt haben. Im dritten Jahre begannen die heftigen Anfälle von Kopfschmerzen, die seitdem immer an Intensität zunahmen. Gegen dieselbe Zeit stellten sich Nystagmus und klonische Krämpfe in den oberen Extremitäten ein; die letzteren haben später nachgelassen. Der Knabe war immer sehr apathisch und plump; nahm nie an Kinderspielen theil und bewegte sich nur ungern und mit Mühe. Die Schule musste er aufgeben, da seine Sehschwäche und wohl auch ein gewisser Stumpfsinn jedes Lernen unmöglich machten. Wie seine beiden Brüder zeigt er an der vorderen Thoraxwand ein breites, horizontales Venennetz, das von einer Achselhöhle zur anderen verläuft. Seine Gelenke sind, im Gegensatz zu den missgeformten Gelenken seiner Brüder, ziemlich normal. Alle drei Brüder haben merkwürdiger Weise an beiden Füssen je sechs Zehen, die ganz gleichmässig ausgebildet und an vier Metatarsalknochen befestigt sind.

Vor meinem Besuch wurde der Knabe einige Zeit mit Jodothyrin und Strychnin behandelt und büsste unter dem Einfluss dieser Behandlung $1\frac{3}{4}$ kg ein (von $55\frac{3}{4}$ sank sein Gewicht auf 54 kg).

Ich verordnete zwei Mal täglich 20 cg des Hypophysenpulvers, welches ich dem Dr. Scheuer anvertraute. Diese Behandlung dürfte, wenn meine Theorie der Hypophysenfunktionen richtig ist, die Kopfschmerzen besänftigen und den Herzschlag heben und regelmässiger machen. Auf den Nystagmus erwartete ich keinen Einfluss, da ich denselben als eine secundäre Folge der pathologischen Ver-

änderungen der Hypophyse betrachtete, die nur durch die Nachbarschaft des Oculomotorius bedingt sei. Dagegen hoffte ich, dass das Hypophysenpulver in analoger Wirkung wie das Jodothyryn eine grössere Gewichtsabnahme erzeugen wird. Zwar besass ich keine directen Erfahrungen über den Einfluss des Hypophysins auf den Stoffumsatz im Organismus. Die grossen Analogieen aber, welche ich in den sonstigen Wirkungen dieser Substanz mit denen der des Jodothyryns constatirte, berechtigten die Erwartung, dass auch in Bezug auf den Stoffumsatz Aehnliches der Fall sein wird.

Der Erfolg dieses Heilexperiments hat meine Erwartungen bei Weitem übertroffen. Den 4. October schrieb mir Dr. Scheuer Folgendes über die ersten Wirkungen des Hypophysenpulvers „Vous serez certainement très heureux d'apprendre que votre remède a fait merveille chez le jeune garçon atteint d'acromegalie . . . Depuis qu'il a pris les poudres, les maux de tête habituels ont presque disparu, les battements du coeur se sont régulés et ont diminué en nombre. Le sensorium s'est éclairé. L'intelligence est devenu plus ouverte et le sujet s'est intéressé d'avantage à tout ce qui se passe autour de lui. Il a même manifesté le désir de retourner à l'école . . . La démarche est plus alerte, moins lourde, plus assurée. Le nystagme est dans le statu quo. Enfin, la perte en poids a été exactement de 6 Kilos . . . Cette métamorphose, très appréciable à la vue a frappé le peuple qui la qualifie de miraculeuse“

Seitdem haben sich die Folgen der Behandlung noch befestigt. Bis zum 15. October, also während der siebenwöchentlichen Anwendung des Hypophysenpulvers, hat das Gewicht noch weiter abgenommen. Im Ganzen betrug die Gewichtsabnahme $8\frac{1}{2}$ kg, — von 54 auf $45\frac{1}{2}$ kg. Der Umfang der Taille ist von 1,15 m auf 0,80 m gesunken. Der Nystagmus ist seitdem auch schwächer geworden. Die Behandlung wird noch fortgesetzt; sie wird auch auf den jüngeren 7jährigen Bruder ausgedehnt, dessen Gewicht jetzt 45 kg beträgt. Auch werden sorgfältige Harnanalysen ausgeführt werden, um zu eruiren, welche quantitative und qualitative Veränderungen während dieser rapiden Abmagerungen vor sich gehen. Ich werde also noch Gelegenheit haben, auf diese Fälle zurückzukehren.

Jetzt aber ist es schon möglich, das grosse physiologische Interesse des erzielten Erfolges hervorzuheben. Der günstige Einfluss, welchen das Hypophysenpulver auf die seit neun Jahren an-

haltenden heftigen Kopfschmerzen und den arhythmischen Puls ausgeübt hat, sprechen in ganz eindeutiger Weise dafür, dass die wirksamen Substanzen der Hypophyse auf die Regulirung der Circulation im Gehirn einen mächtigen Einfluss auszuüben vermögen. Sie unterstützen also in hohem Grade die mechanische Rolle der Hypophyse, die ich schon aus den physiologischen Versuchen erschlossen habe. Bei der zwölfjährigen Dauer der Krankheit ist wohl anzunehmen, dass dieses Organ, wenn nicht vollständig zerstört, so doch wenigstens längst ausser Stande gesetzt wurde, seine physiologischen Leistungen auszuüben. Die Einführung der normal von demselben producirt Substanz konnte also nur durch die Beeinflussung der Herz- und Gefässnerven die Hirncongestion vermindern und die Circulations- und Druckverhältnisse in der Schädelhöhle bessern. Dass sie dies, wie in unseren Versuchen, durch Vermittelung der Vagi erzielt hat, erscheint nach der Art der Pulsveränderung sehr wahrscheinlich: in der That ist der frequente kleine Puls (90 in der Minute) durch einen langsameren (80 in der Minute), volleren und regelmässigeren ersetzt worden, die Arhythmie ist geschwunden.

Die Abschwächung des Nystagmus mag wohl auch auf die Abnahme des Hirndrucks zurückgeführt werden. Schwieriger lässt sich die Verstärkung der Oxydationsprocesse im Körper unter dem Einflusse des Hypophysins deuten. Man hat es hier natürlich mit einer analogen Wirkung wie beim Jodothyrim zu thun. Worauf beruht aber dieselbe? Ist es möglich, die eingreifende Beeinflussung des Stoffwechsels allein auf die Veränderungen in der Blutcirculation zurückzuführen, oder handelt es sich um directe trophische Wirkungen? Und handelt es sich im letzteren Falle um eine Intervention in die chemischen Processe selbst oder nur um die Instandsetzung der trophischen Nervencentra im Gehirn? Eine Entscheidung unter diesen Möglichkeiten zu treffen, wird wohl vorläufig nur auf indirectem Wege möglich sein, nämlich durch das Studium der Ausscheidungen unter dem Einflusse der verschiedenen den Stoffwechsel befördernden Substanzen. Wie bei Fütterung der Thiere mit Schilddrüsenpräparaten, so wurde auch bei dem acromegalen Knaben durch Einführung von Hypophysenpulver die Diurese bedeutend gesteigert. Die täglichen Harnmengen stiegen ganz gewaltig. Nach den Untersuchungen von Schöndorff¹⁾, ausgeführt unter der Leitung von Pflüger

1) Dieses Arch. Bd. 63 u. 67.

werden unter dem Einflusse der Schilddrüsenfütterung die ausgeschiedenen Stickstoffmengen vergrössert, nach denen von A. v. Eecke¹⁾ — die der Phosphate vermindert.

Sollte es sich herausstellen — wie ich einigen Grund habe zu vermuthen —, dass unter dem Einflusse der Hypophysenpräparate sich im Gegentheil die Mengen der ausgeschiedenen Phosphate steigern, so würde dies zu Gunsten directer trophischer Wirkungen dieser Substanzen sprechen. Da die Blutcirculation von Jodothyryn und Hypophysin im gleichen Sinne beeinflusst wird, so läge kein Grund vor, warum die nämlichen Circulationsveränderungen in gewisser Richtung entgegengesetzte Effecte im Stoffwechsel erzeugen sollen.

Die genaueren Harnanalysen bei den acromegalen Patienten, sowie gleichzeitig an Thieren angestellte Fütterungsversuche werden mir hoffentlich nächstens über diese Verhältnisse genauere Aufklärungen bringen.

Vorläufig möchte ich hier noch auf eine interessante Untersuchung über die Beziehungen der menschlichen Hypophyse zur Schilddrüse aufmerksam machen, welche unlängst von Dr. Comte in Stilling's²⁾ pathologischem Institut ausgeführt wurde. Dieselbe bestätigt auch in vollem Maasse den Zusammenhang zwischen den Erkrankungen der Schilddrüse und denen der Hypophyse, auf die ich so oft bei meinen Versuchen an Berner Thieren aufmerksam gemacht wurde. Unter seinen Beobachtungen befinden sich zwei, welche für meine Theorie der Functionen dieser Drüsen von besonderem Interesse sind. Comte constatirte, dass die Hypophyse in der Schwangerschaftsperiode oft Hypertrophieen und Hyperplasieen zeigt. In meiner Untersuchung über die Functionen der Schilddrüsen³⁾ habe ich schon die alte Beobachtung der Aerzte, dass während der Menstruation und der Schwangerschaft häufig Anschwellungen dieser Körper beobachtet werden, zu Gunsten ihrer Rolle als Schutzorgane des Gehirns gegen gefährlichen Blutandrang verwerthet. Dass ähnliche Störungen unter den gleichen Umständen auch in der Hypophyse vorkommen, kann daher als neuer Beweis

1) Arch. internation. de Pharmacodyn. IV.

2) Travaux de l'Institut pathologique de Lausanne. Heft 2. Jena. 1898.

3) Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse etc. S. 92. Bonn. Emil Strauss. 1898.

gelten, dass dieses Organ mit der analogen Rolle, wie die Schilddrüsen, betraut ist.

Die starke Entwicklung der Hypophyse in den ersten Lebensjahren habe ich durch die Nothwendigkeit zu erklären gesucht, dem jungen Gehirn während des Wachstums sorgfältigen Schutz zu gewähren. Nun hat Comte bei Personen, die das 50. Jahr überschritten haben, keine einzige normale Hypophyse finden können¹⁾, — wenn die Individuen an Degenerationen der Schilddrüsen litten. Es wäre interessant zu eruiren, ob auch bei gesunden Schilddrüsen die Hypophyse bei älteren Personen an Leistungsfähigkeit abnimmt; dies würde zu deren geringer Widerstandsfähigkeit gegenüber plötzlichen Gehirncongestionen bedeutend beitragen.

1) l. c. S. 173.