Die Verrichtungen der Hypophyse.

Erste Mittheilung.

Von

E. von Cyon.

In den „Beiträgen zur Physiologie der Schilddrüse und des Herzens“¹⁾ habe ich mich folgendermaassen über die wahrscheinliche Rolle der Hypophyse ausgesprochen: „Unter den Vorrichtungen, welche es dem Gehirne gestatten, in Nothfällen den schützenden Beistand der Schilddrüsen anzurufen, steht in erster Reihe die Hypophyse Am leichtesten könnte man sich die physiologischen Beziehungen zwischen den beiden Drüsen in der Weise zurechtlegen, dass Drucksteigerungen in der Hypophyse es vermögen, auf reflectorischem Wege Gefässerweiterungen und Beschleunigungen des Blutstromes in den Schilddrüsen zu bewerkstelligen und dadurch den weiteren Blutandrang vom Gehirn abzulenken. Die Analogien im Baue der Drüsensubstanz der Hypophyse mit dem der Schilddrüse machen es wahrscheinlich, dass auch sie eine Substanz bildet, welche auf das regulatorische Herz- und Gefässnervensystem analog dem Jodothyryn wirkt, möglicherweise eine Phosphorverbindung, welche die erregenden Eigenschaften des phosphorsauren Natrons besitzt Durch Exstirpation der Hypophyse wird nur ein Verbindungsglied aus dem automatischen Mechanismus ausgeschaltet, mittelst dessen die Schilddrüsen die Circulation im Gehirn reguliren Die Hypophyse wäre also kein Ersatzorgan, sondern ein Hilfsorgan derselben“

Die experimentelle Prüfung dieser Voraussetzungen hat im Wesentlichen deren Richtigkeit bewiesen und auch einige Erweiterungen derselben ergeben, welche jetzt schon über die Functionen der Hypophyse ganz positive und eindeutige Auskunft geben. Diese Versuche waren dreifacher Natur:

1) Dieses Archiv Bd. 70 S. 212 ff.

E. Pflüger, Archiv für Physiologie. Bd. 71.

A. Einspritzungen in die Vena jugularis von Wasser- oder Glycerinextracten aus der frischen oder getrockneten Hypophysensubstanz.

Diese Extracte waren bei verschiedenen Temperaturen gewonnen und verschieden concentrirt eingespritzt. Als die bei Weitem wirksamsten Extracte haben sich solche erwiesen, die aus der getrockneten und gepulverten Hypophyse durch längeres Kochen unter Atmosphärendruck (Bern: 715 mm) erhalten wurden.

Die wirksame Substanz der Hypophyse wird also durch Siedhitze nicht zerstört. Die getrockneten oder frischen Hypophysen, welche ich zu meinen Versuchen benutzte, stammten von Rinder- oder Kalbsgehirnen. Die aus frischen Hypophysen hergestellten Extracte waren auch am wirksamsten, wenn dieselben vorher getrocknet und gepulvert worden waren. Die durch längeres Digeriren bei 38° C. erhaltenen Glycerinextracte von frischen Hypophysen wirkten am schwächsten.

Nachdem solche Extracte in den venösen Kreislauf eingeleitet wurden, nahm sofort die Frequenz der Herzschläge ab; gleichzeitig wurden sie stärker. Auch der Blutdruck stieg. Die Erregung des Vagus dauerte oft Stunden lang. Es geschah oft, dass, nachdem ich 2—4 ccm eines 10 %igen, bei Siedhitze gewonnenen Extractes eingespritzt hatte, der Puls (bei Kaninchen) auf $\frac{1}{4}$ der vorigen Frequenz sank, während dessen Höhe auf das 10- bis 15fache stieg.

Die Pulse nehmen den Charakter der von mir sogenannten Actionspulse¹⁾ an. Der Blutdruck steigt nur für kurze Zeit (10—20"), aber zuweilen beträchtlich. Bei schwächer wirkenden Extracten ging oft eine Drucksenkung der Druckerhöhung voraus. So erscheint die kymographische Curve, in grossen Stufen aufsteigend, sehr charakteristisch.

G. Oliver und E. A. Schäfer²⁾, die einzigen, welche bisher die Wirkung der Hypophysenextracte untersuchten, haben sie zwar Blutdruck steigernd und den Puls verstärkend gefunden, haben ihnen

1) loc. cit. Cap. 9.

2) Journal of Physiology Vol. 18 und Schäfer's Text-Book of Physiology Vol. 1 S. 947. 1898.

aber keine Wirkung auf die Herzvagi zugeschrieben, sondern nur angegeben, dass sie den Puls nicht beschleunigten.

Vermuthlich waren ihre Dosen zu klein, resp. die Extracte bei zu niederen Temperaturen gewonnen, obwohl sie von „Decocten“ reden. Ich habe nur einige Male bei strumösen Kaninchen mit unerregbaren Vagis beobachtet, dass die Herzschläge stärker wurden, ohne verlangsamt zu sein.

Bei Hunden, welche schon heftige Erregungen der Vagi durch die Morphiunnarkose zeigten (72 Herzschläge pro Minute, gezeichnete Excursionshöhe von 100 mm), erhielt ich noch Verlangsamungen um die Hälfte (36 Herzschläge in der Minute) durch Einspritzungen des wirksamen Hypophysenextractes.

Ich habe vorläufig Untersuchungen mitgetheilt¹⁾, welche die Fähigkeit des Jodothyrens nachgewiesen haben, die lähmenden Wirkungen des Atropins auf die Vagi aufzuheben. Ich fand in fernerer Versuchen, dass einige Cubikcentimeter von Hypophysenextract im Kreislauf des Kaninchens genügen, um die Lähmung der Vagi durch Atropin (0,007 g) zu verhindern. Dieses sonst so machtvolle Gift vermochte zwar die grossen Vaguspulse theilweise aufzuheben, aber nicht die Erregbarkeit der Vagi gegen elektrische Reize zu vernichten.

Es besteht also eine gewisse Analogie mit der von mir gefundenen²⁾ Jodothyринwirkung. Zwischen den Wirkungen des Jodothyrens und der Hypophysenextracte auf die Vagi konnte ich aber folgende zwei Unterschiede feststellen:

1) Das Jodothyрин vermag die geschwächte oder sogar durch Thyreodektomie oder Atropin aufgehobene Erregbarkeit der Vagi in kurzer Zeit wieder herzustellen, ohne dass es aber die Vagi merklich erregt. Das Hypophysenextract dagegen versetzt die Vagi in dauernde Erregung und verstärkt bedeutend die Herzschläge; es verhindert die Wirkung des Atropins, vermag aber die einmal eingetretene Lähmung der Vagi nicht aufzuheben.

2) Das Jodothyрин wirkt vorzugsweise auf die peripheren Enden der hemmenden Herznerven. Das Hypophysenextract dagegen scheint

1) Dieses Archiv Bd. 70.

2) Jodothyрин ist auch im Stande, die durch Nicotin gelähmten Vagi wieder erregbar zu machen, wie ich neuestens constatirt habe.

hauptsächlich die Centren dieser Nerven in der Medulla oblongata zu erregen.

B. Mechanische und elektrische Reizungen der Hypophyse.

Mit Hülfe von Operationsmethoden, welche ich später beschreiben werde, ist es mir gelungen, die Hypophyse sowohl ohne als mit Eröffnung der Schädelhöhle elektrischen und mechanischen Reizungen zu unterwerfen. In ersterem Falle wurde die Sattelhöhle von unten, in letzterem von oben geöffnet. Die angewandten elektrischen Reize waren immer sehr schwach, nie mehr als 100 Einheiten¹⁾, so dass sie kaum noch von der Zungenspitze empfunden wurden.

Die elektrische Reizung der Hypophyse ruft die nämlichen Veränderungen der Herzschläge und des Blutdruckes hervor wie die Einspritzungen der Hypophysenextracte:

Die Pulsschläge werden verlangsamt und verstärkt; der Blutdruck steigt beträchtlich in die Höhe. Nach Aufhören der Reizung steigt häufig der Druck noch ein wenig, wobei die Pulsschläge nicht unbedeutend beschleunigt werden. Wird die Reizung länger fortgesetzt, so treten tetanische Krämpfe des Rumpfes auf, und das Thier stösst Schmerzensschreie aus.

Die elektrische Reizung controlirte ich durch mechanische, indem ich die Sattelhöhle trepanirte und durch die Oeffnung mittelst feiner Pincette dünne Wattetampons auf die Hypophyse drückte.

Hierdurch erhielt ich in den bei weitaus meisten Fällen dieselben Veränderungen der Blutdruckcurve, wie durch elektrische Reizungen; nur sind die Wirkungen mechanischer Reizung viel geringer. Die Curve beim Druck auf die Hypophyse sieht wie eine in ihren Dimensionen reducirte Curve der elektrischen Reizung derselben aus.

Wenn die Vagi wenig erregbar sind, was bei den strumösen Berner Kaninchen häufig der Fall ist, so ist sowohl bei der elektrischen, wie bei der mechanischen Reizung der Hypophyse die Ver-

1) Ich verwendete zu diesen Versuchen ein nach Kronecker's Methode graduirtes Inductorium mit dickdrähtiger Secundärspirale, welche Dr. Du Bois in Bern empfohlen hat, die zwar nur $\frac{1}{3}$ der physiologischen Reizwirkung (auf Froschnerven) von den dünn-drähtigen gibt, aber weniger gefährdet ist durch überspringende Funken bei offener Nebenschliessung.

langsamung wenig ausgesprochen; die Herzschläge werden aber immer verstärkt.

In seltenen Fällen ruft der mechanische Druck auf die Hypophyse eine Depression des Blutdruckes hervor, mit oder ohne gleichzeitige Beschleunigung der Herzschläge. Diese Depression ist entweder nur vorübergehend und geht in eine Drucksteigerung über, oder sie hält während der ganzen Dauer des Druckes an.

Die blosse Eröffnung der Sattelhöhle, wenn sie vorsichtig und ohne Berührung der Hypophyse gelingt, sowie ein leiser Druck auf das uneröffnete Dach dieser Höhle ruft ebenfalls oft eine kleine Blutdrucksenkung hervor mit Beschleunigung.

C. Die Entfernungen der Hypophyse.

Bei der Exstirpation der Hypophyse ging ich von folgender Ueberlegung aus: Die grosse Empfindlichkeit der Hypophyse gegen mechanische Drücke, die Art und Weise, wie die Herzschläge und der Blutdruck von der Erregung durch Aenderungen des Druckes in der Sattelhöhle beeinflusst werden, bewiesen genügend die Richtigkeit der in meiner letzten Untersuchung ausgesprochenen Voraussetzungen, dass dieses Organ bestimmt ist, die Circulationsverhältnisse in der Schädelhöhle zu überwachen, um das Gehirn vor gefährlichen Drücken zu bewahren. Die anatomische Lage der Hypophyse in der am besten geschützten Stelle der Schädelhöhle, in einer von starren Wandungen¹⁾ gebildeten Höhle, ihre Verbindung durch das Infundibulum mit der Höhle des dritten Ventrikels, ihr ungemeiner Gefässreichthum und die eigenthümliche Lage ihrer Venen, endlich ihre Umgebung von blutreichen Sinus befähigt dieses Organ, von Druckschwankungen in den Behältern von Blut und Cerebrospinalflüssigkeit in der Schädelhöhle beeinflusst zu werden.

Unsere bisherigen Versuche erwiesen nun, dass die Hypophyse

1) Ich fand häufig bei den Berner Kaninchen das fibröse Dach dieser Höhle verknöchert.

auf Druckveränderungen reagirt, und zwar, wie wir gleich sehen werden, in einer Weise, welche die zu starke Blutfülle in der Schädelhöhle beseitigt. Es war daher wichtig, direct festzustellen, ob in der That die Zunahme der Blutfülle in der Schädelhöhle, welche von einem vermehrten Blutzuflusse abhängig ist, wie z. B. bei Verschlussung der Aorta descendens, die schützende Thätigkeit der Hypophyse in Bewegung zu setzen vermag. Der blosse Anblick der Blutdruckcurven, welche durch Erregung der Hypophyse entstehen, schien meine Annahme zu bestätigen; diese Curven zeigten nämlich eine so auffallende Uebereinstimmung mit der Blutdruckcurve, welche man von der Carotis nach Verschlussung der Aorta erhält, dass bei mir die Vermuthung aufging, dass die Erregung der centralen Enden der Nn. vagi, welche durch Druckerhöhungen in der Schädelhöhle entstehen, nicht direct durch Druck auf die Vaguskerne in der Medulla oblongata veranlasst wird, sondern erst reflectorisch von der Hypophyse ausgelöst werde.

Es bot keine Schwierigkeiten, die Richtigkeit dieser Vermuthung einer experimentellen Prüfung zu unterwerfen: Man brauchte nur die Compression der Aorta vor und nach der Exstirpation der Hypophyse vorzunehmen. Das eindeutige Ergebniss aller in dieser Beziehung angestellten Versuche bestätigte vollkommen meine Voraussetzung: Die Verlangsamung der Herzschläge fällt nach Exstirpation der Hypophyse gerade so weg, wie nach Durchschneidung der Nn. vagi. Hiermit in Uebereinstimmung habe ich beobachtet, dass auch bei geöffnetem Schädeldache, Compression der Aorta bei gesteigertem Blutdruck Vaguspulse hervorruft. Dieses Phaenomen blieb aus, nachdem die Hypophyse zerstört war.

Vor der Zerstörung der Hypophyse führte ich noch Erregungen derselben durch elektrische Reizungen aus: Die Veränderungen in der Zahl und Stärke der Herzschläge waren qualitativ und quantitativ fast identisch mit den nach Verschlussung der Aorta beobachteten. Die Erregung der Hypophyse durch mechanischen Druck ergab Curven, die qualitativ die nämlichen Veränderungen zeigten, aber nur in abgeschwächerter Form. Bei Thieren mit vorgeschrittenen Strumen, wo die Vagusstämme kaum noch erregbar waren, erzeugten sowohl elektrische

Reizungen der Hypophyse wie Verschluss der Aorta nur geringe Verlangsamungen der immer noch verstärkten Herzpulse.

Es unterliegt also keinem Zweifel, dass die Erregungen der Vagi bei gesteigertem Drucke in der Schädelhöhle auf dem Umwege der Hypophyse geschehen, d. h. dass diese Drucke direct dieses Organ erregen und die Reizung der Vagi nur auf reflectorischem Wege von der erregten Hypophyse erzeugt wird. Die Wege dieser reflectorischen Erregungen verlaufen in der Umgegend der Thalami optici, vielleicht im Tuber cinereum.

Aus den hier kurz mitgetheilten Versuchsergebnissen folgt also, dass die Hypophyse eine doppelte Aufgabe zu erfüllen hat: eine chemische und eine mechanische.

Die letztere besteht darin, dass sie von den geringsten Druckveränderungen in der Schädelhöhle beeinflusst wird und sofort die Schutzapparate in Bewegung setzt, welche die Störungen dieser Druckveränderungen zu beseitigen vermögen.

Welches sind nun diese Organe? In erste Linie muss die Schilddrüse gestellt werden, der, wie ich gezeigt habe, die mechanische Rolle zufällt, grosse Blutmengen von der Schädelhöhle abzuleiten¹⁾. Die Beziehungen zwischen den mechanischen Functionen der beiden Organe sind wohl so aufzufassen, dass die Hypophyse, wie ich mich ausdrückte, „in Nothfällen den schützenden Beistand der Schilddrüsen anzurufen“ im Stande sei. Die durch die Drucksteigerungen erregte Hypophyse kann dies schon allein erzielen, indem sie die Vagi erregt, welche, wie ich in meinen Untersuchungen über die Functionen der Schilddrüse gezeigt habe, eine enorme Beschleunigung des Blutstromes in den Venen dieser Organe erzeugt. Bei den relativ geringen Blutmengen, welche die Gefässe des Gehirns fassen können, ist eine solche Intervention der Schilddrüsen schon an sich vollständig ausreichend, um jede Gefahr für das Gehirn zu beseitigen. Dies will aber nicht sagen, dass diese Organe die einzigen seien, vermöge deren die Hypophyse die drohenden Blutmengen vom Gehirn abzuleiten vermag. Wie ich gezeigt habe, erzeugen Vaguspulse eine Beschleunigung des Blutabflusses auch aus anderen Venen des Körpers, wenn auch in viel geringerem Umfange. Die Hypophyse

1) l. c. Capitel 7.

kann also auch nach Entfernung der Schilddrüsen über die Sicherheit des Gehirns wachen, auch abgesehen davon, dass sie durch ihre chemische Function theilweise einen Ersatz für den Ausfall des Jodothyris bieten kann, als einer Substanz, welche die Erregbarkeit der regulatorischen Nerven des Herzens und der Gefässe zu erhöhen vermag. Nur für die chemische Function kann daher die Hypophyse theilweise als Ersatzorgan der Schilddrüse gelten. Was die mechanische Rolle der letzteren anbelangt, so ist sie derjenigen der Hypophyse untergeordnet, etwa wie an Eisenbahnen ein Blocksystem den Auslösungsvorrichtungen auf den Stationen.

Die irrige Vorstellung, welche man sich bisher über den Zusammenhang dieser beiden Organe bildete, war Schuld daran, dass Schäfer in seinen Beobachtungen über den Einfluss des Hypophysenextractes auf den Blutdruck einen Widerspruch gegen das Bestehen solcher Beziehungen erblickte. Nicht nur ist die mechanische Rolle der Hypophyse, wie wir gesehen haben, ganz verschieden von derjenigen der Schilddrüse, obgleich beide demselben Zwecke dienen, sondern auch die Verschiedenheit ihrer Lagen innerhalb der Schädelhöhle (Hypophyse) und ausserhalb am Eingang derselben (Schilddrüse) muss es mit sich bringen, dass sie ihren Bestimmungen, der drohenden Blutfülle des Gehirns vorzubeugen, in verschiedener Weise nachkommen. Jodothyrin, schnell in den Blutstrom eingeführt, setzt die Erregbarkeit des Gefässnervencentrums herab und erzeugt so eine vorübergehende Blutdrucksenkung. Das Hypophysenextract im Gegentheil erzeugt eine Druckerhöhung durch allgemeine Contraction der kleinen Arterien. Bei Reizung der Hypophyse erfolgt sofort eine solche Contraction. Man braucht sich nur die unmittelbaren Folgen einer solchen allgemeinen Gefässcontraction für die Druckverhältnisse in der Schädelhöhle zu vergegenwärtigen, um deren grosse Nützlichkeit für die Erleichterung des Gehirns von zu grosser Blutfülle einzusehen; diese Folgen sind: Verminderung der Blutfülle in den kleinen Arterien, geringe Erweiterung der grossen Arterien und Beschleunigung des Blutabflusses aus den Sinus und den Venen des Gehirns. Bei dem geringen Lumen der wenigen grösseren Arterien des Gehirns kann deren passive Erweiterung auf den Hirndruck nur einen zu vernachlässigenden Einfluss ausüben. Eine Erweiterung der kleinen Hirnarterien würde dagegen nicht nur

an sich selbst die Blutmengen in der Schädelhöhle vermehren, sondern dies auch durch den schwächeren Abfluss aus den Venen erzielen¹⁾).

Man darf nämlich nicht eine Drucksteigerung durch eine allgemeine Contraction der kleinen Gefässe mit solcher, die z. B. durch Verschluss der Aorta oder verhinderten Abfluss aus den Venen entsteht, verwechseln.

Dagegen sind natürlich Erweiterungen in den Gefässbezirken, welche ausserhalb der Schädelhöhle liegen, nur förderlich für die Befreiung des Gehirns von zu grosser Blutfülle; daher ist auch die erregende Wirkung des Jodothyrens auf die Depressores und auf andere Vasodilatoren in hohem Grade zweckmässig.

Auch die oben hervorgehobenen kleinen Differenzen in der Wirkungsweise der Hypophysenextracte und des Jodothyrens auf die Nn. vagi kann leicht auf dieselben Gesichtspunkte zurückgeführt werden.

Die hier festgestellten Functionen der Hypophyse sind im embryonalen Leben und in den ersten Lebensjahren, wo die zarten Hirntheile eines Schutzes gegen gefährlichen Druck ganz besonders bedürfen, natürlich von noch viel höherer physiologischer Bedeutung als beim erwachsenen Menschen. Dies wird am besten durch die mannigfaltigen Krankheitssymptome bewiesen, welche durch pathologische Veränderungen in der Hypophyse und ihrer Umgebung erzeugt werden, und die unter der Bezeichnung Akromegalie zusammengefasst werden. Mehrere Beobachtungen im Verlaufe meiner Versuche über dieses Organ weisen darauf hin, dass die Functionen der Hypophyse mit der beschriebenen chemischen und mechanischen Rolle nicht erschöpft sind. Auch ist es in hohem Grade wahrscheinlich, dass die reflectorischen Erregungen, welche von der Hypophyse ausgelöst werden, verschieden ausfallen, je nachdem der Druck auf dieselbe von aussen oder von innen her ausgeübt wird. Ich werde auf diese Verhältnisse bei den späteren Mittheilungen näher eingehen. Hier möchte ich nur auf ein Missverständniss aufmerksam machen, welches zu irrthümlicher Beurtheilung der Schilddrüsen- und Hypophysenextracte führte. Aus dem Umstande, dass Jodothyren nicht immer die krankhaften Folgen der Strumen beseitigt und Hypophysenpastillen sich häufig ohne heilsamen Effect auf den Verlauf der

1) Es existiren daher höchst wahrscheinlich gar keine Vasodilatoren für die Hirngefässe.]

Akromegalie zeigen, ist man von mehreren Seiten zu dem Schlusse gelangt, dass diese Substanzen nicht die wirksamsten Stoffe dieser Drüsen enthalten.

Man vergisst dabei zuerst, dass diese Substanzen im besten Falle nur Ersatz für deren ungenügende Production oder für deren Wegfall sein können. Deren künstliche Zufuhr kann theilweise die chemische Rolle der Drüsen ersetzen; sie kann aber nicht im Stande sein, den Wegfall der mechanischen Rolle dieser Drüsen zu compensiren.

Auf die chemische Natur der wirksamen Substanz der Hypophyse behalte ich mir vor in der nächsten Mittheilung näher zurück zu kommen. Diese Substanz, welche ich als Hypophysin bezeichnen will, hat sich, meiner Voraussetzung gemäss, als eine organische Phosphorverbindung erwiesen.