Zur Physiologie der Hypophyse.

Von

E. von Cyon.

I. Methodisches.

Die Verrichtungen der Hypophyse nehmen unausgesetzt das Interesse der Forscher in Anspruch. Die Zahl der experimentellen Untersuchungen über die Natur dieser Verrichtungen wächst unaufhörlich, leider ohne die gewünschte Uebereinstimmung in den Ergebnissen und den Auffassungen herbeizuführen. Der Grund liegt, zum grossen Theile, in dem Vorherrschen experimenteller Methoden in den meisten Untersuchungen, die keinen Anspruch auf volle Zuverlässigkeit machen können. Wie bei dem Studium der anderen Gefässdrüsen, so wird auch beim Experimentiren an dem Hirnanhang, meistens zu partiellen oder totalen Exstirpationen die Zuflucht genommen, um, aus den Folgen des Ausfalls der vermutheten Functionen, auf die Natur derselben schliessen zu können. Die Schwierigkeit, ja häufig sogar die Unmöglichkeit, auf diesem Wege richtigen Aufschluss zu erhalten, liegt auf der Hand. Um aus den sichtbaren Folgen solcher Operationen auch nur annähernd verwerthbare Schlüsse ziehen zu können, ist es durchaus erforderlich, schon irgendwelche sicheren Anzeichen über die Natur der festzustellenden Verrichtungen zu besitzen. Bei Organen aber, wie die Gefässdrüsen, wo solche Anzeichen meistens fehlen oder höchst lückenhaft sind, muss die Deutung der Erscheinungen, welche nach deren Entfernung zur Beobachtung kommen, meistens ganz willkürlich ausfallen.

Bei der Hypophyse ist dies um so mehr der Fall, als, wegen ihrer anatomischen Lagerung, Exstirpationen derselben, ohne Mitverletzung wichtiger benachbarter Organe, höchst schwierig sind. Man hat also noch die Verlegenheit, unter den vielfältigen zur Beobachtung gelangenden Erscheinungen, die richtige Auswahl derjenigen treffen zu müssen, welche speciell dem Ausfall der Hypophysenfunctionen zukommen.

Die Bevorzugung solcher vieldeutigen und unzuverlässigen Extirpationsmethoden hatte ihren guten Grund in dem grossen Interesse, das die Verrichtungen der Gefässdrüsen für den Kliniker und den Pathologen darbieten. Dank diesem Interesse besitzen wir auch ein reichhaltiges Material von klinischen Beobachtungen und von Sectionsbefunden, die für die Physiologie dieser Organe sehr werthvolle Beiträge liefern. Es erschien daher ganz natürlich, dieses Material durch künstliche Erzeugung pathologischer Veränderungen noch bereichern zu wollen. Der Irrthum lag nur in der Hoffnung, mit alleiniger Zuhülfenahme eines solchen Materials, die ganz unbekannten Functionen eines Organs eruiren zu können.

Aufgabe der experimentellen Pathologie ist es, durch Anwendung von präzisen physiologischen Untersuchungsmethoden, über die Entstehung und die Symptomatologie krankhafter Processe Aufklärung zu erhalten. Wenn die experimentirenden Pathologen aber, umgekehrt, es versuchen, rein physiologische Probleme mit Hülfe der viel weniger exacten pathologischen Methoden zu lösen, so verlassen sie das specielle Feld ihrer Forschungen, meistens, ohne damit der physiologischen Wissenschaft ernstliche Dienste zu erweisen. Im Gegentheil: nur zu häufig werden dadurch die Probleme noch mehr verwirrt und die, auch ohnedies nicht leichte Aufgabe des Physiologen, nur nutzlos erschwert.

Eine rationellere Vertheilung der Arbeit unter den physiologischen und den experimentell-pathologischen Instituten wäre daher für das Gedeihen der beiden Wissenschaften gewiss mehr förderlich. Sind ja auch die, für den selbstständigen Forscher auf jedem dieser Gebiete erforderlichen, Vorkenntnisse zum grossen Theil ganz verschiedener Natur und, meistens, so zahlreich und mannigfaltig, dass es für den Einzelnen ganz unmöglich ist, mit Erfolg auf beiden Gebieten zu arbeiten.

Bei dem jetzigen hohen Stand der physiologischen Methodik kann nur ein Verfahren erfolgreich sein, wenn es sich darum handelt, die unbekannten Verrichtungen eines Organs zu eruiren, nämlich diese Verrichtungen der directen Beobachtung unter möglichst normalen Bedingungen zugänglich zu machen, und darauf, mit Hülfe directer Experimente an dem functionsfähig erhaltenen Organe, diese Bedingungen in den weitesten Grenzen zu variiren, um die Einzelheiten ihrer Functionsweise feststellen zu können.

Als ich vor mehreren Jahren das Studium der Verrichtungen der Schilddrüsen unternommen habe, zögerte ich auch keinen Augenblick bei der Wahl der Untersuchungsmethoden: ich gab denjenigen den Vorzug, denen die Physiologie schon so viele Erfolge gerade auf dem Gebiete der Drüsen verdankt. Man gedenke nur der classischen Versuche von Ludwig, Claude Bernard u. A. über die Verrichtungen der Submaxillardrüse, der von Ludwig und seinen Schülern über die Niere u. s. w. Mit blossen Exstirpationen dieser Drüsen wäre die Physiologie wahrlich nicht weit gekommen.

Ich richtete daher meine ersten Bemühungen darauf, die Innervationsverhältnisse der Glandula thyreoidea sowohl anatomisch als physiologisch festzustellen. Als dies geschehen war, studirte ich den Einfluss der verschiedenen Nerven der Schilddrüsen auf den Blutlauf der Drüse. So gelang es, die bedeutenden Veränderungen des Blutdrucks und der Geschwindigkeit des Blutstroms, sowie das Anschwellen der Lymphgefäße, unter dem Einfluss der Erregung der Drüsenerven, zu ermitteln. Diese Veränderungen waren so beträchtlich, dass sie den Blutdruck in den Carotiden wesentlich zu modificiren, also auch den Blutlauf in der Schädelhöhle zu beeinflussen vermochten.

Darauf folgten die Untersuchungen über die Eigenschaften und die Wirkungen der wirksamen Substanz der Schilddrüsen, als welche, nach den schon vorangegangenen Studien anderer Forscher, das Jodothyryn von Baumann anzusehen war¹⁾. Zu Thyreodectomien bin ich erst geschritten, als die physiologischen Beziehungen zwischen den Verrichtungen der Schilddrüsen und der Leistungsfähigkeit der Herz- und Gefässnerven schon klar hervorgetreten waren, und als zahlreiche Versuche an Thieren, mit degenerirten oder atrophischen Drüsen, die gewaltigen Veränderungen zeigten, welche Erkrankungen der Schilddrüsen in der Functionsweise dieser Nerven zu erzeugen vermochten. Es handelte sich also bei meinen Thyreodectomien nur darum, festzustellen, ob bei künstlicher Entfernung der Schilddrüsen analoge Veränderungen auftreten können. Meine Versuche in dieser Richtung bestanden daher auch in directer Prüfung der Leistungsfähigkeit der

1) Das Jodothyryn wurde von mir nur unter der Form einer alkalischen Lösung, die auf 1 cem 0,9 mg Jod enthält, mit Erfolg verwendet. Die Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer in Elberfeld stellten mir immer die erwähnte Lösung bereitwilligst zur Verfügung.

Herz- und Gefässnerven in verschiedenen Zeiträumen nach der geschehenen Exstirpation. Auf diese Weise gelang es, die schon gewonnenen Erfahrungen über die wichtigen Beziehungen der Schilddrüsen zu dem Herz- und Gefässnervensystem noch bedeutend zu erweitern.

Mit Hülfe dieser und ähnlicher Untersuchungsmethoden vermochte ich mit Sicherheit, wenigstens, die wichtigsten Grundlagen der physiologischen Rolle der Schilddrüsen festzustellen.

2. Weitere Aufklärungen über die Verrichtungen der Hypophyse.

Als ich darauf die Beziehungen der Schilddrüsen zur Hypophyse aufzuklären suchte, auf die schon Rogowitsch, Stieda, Gley u. A. die Aufmerksamkeit gelenkt haben, begann ich zuerst mit der Ausarbeitung von Operationsmethoden, die das directe Experimentiren an der schwer zugänglichen Hypophyse gestatten sollten. Wegen seiner anatomischen Lage eignet sich der Hirnanhang nur sehr wenig zu Exstirpationsversuchen. Um mit Sicherheit die Hypophyse entfernen zu können, mussten von den meisten Autoren so eingreifende Verletzungen der benachbarten Hirntheile vorgenommen werden, dass es meistens geradezu unmöglich war, die darauf eintretenden Veränderungen und Störungen für die Physiologie des Hirnanhanges zu verwerthen. Befanden sich ja unter den mitverletzten Gehirnpartien auch solche, deren physiologische Bestimmung ebenso dunkel ist, wie die der Hypophyse selbst.

Für die directe Beobachtung der Verrichtungen der Hypophyse wären solche Nebenverletzungen viel weniger störend, — auch wenn sie unumgänglich wären. Eine Mitverletzung benachbarter Organe kann ja nicht Functionen der Hypophyse zum Vorschein bringen, welche nicht normaler Weise vorhanden sind. Diese einfache Ueberlegung sollte schon genügen, um der directen Untersuchungsmethode die ausschliessliche Bevorzugung vor den Exstirpationsmethoden zu sichern.

Die von mir gewählten Operationsverfahren, um die Hypophyse dem Experiment und der Beobachtung zugänglich zu machen, sind in meiner ausführlichen Arbeit genau beschrieben worden (1). Sie beschränkten sich, beim Kaninchen, auf eine Durchtrennung des Pharynx, beim Hunde, auf eine Spaltung der Schleimhaut des Gaumens und, bei beiden Thieren, auf die Anbohrung der Bodens der Hypophysen-

höhle mit Hülfe eines Trepans von 2—4 Millimeter Durchmesser. Keinerlei Nerven- oder Gehirnthelle wurden dabei mitverletzt. Die einzige eventuelle Störung bei solchem Operiren rührt von der beim Kaninchen schwer zu vermeidenden Verletzung einer kleinen Vene her, oder von der Anbohrung des Sinus cavernosus, in den Fällen, wo der Trepan nicht ganz central geführt wird.

Nur in den Controlversuchen bei Kaninchen pflegte ich zur Eröffnung der Schädelhöhle und zur Abtragung eines Theiles des hinteren Hirnlappens zu greifen¹⁾.

Die Eingriffe, denen in meinen Versuchen die Hypophyse unterzogen wurde, bestanden meistens in der Ausübung eines leisen Druckes, mit Hülfe eines Wattetampons, entweder auf die Hypophyse selbst, oder nur auf das Dach ihrer Höhle, und in Erregungen derselben mittelst ganz schwacher elektrischer Ströme²⁾. Die beiden Eingriffe, die keinerlei Wirkung auf die benachbarten Nerven und Gehirnthelle auszuüben vermochten, — wie dies specielle Versuche gezeigt haben, — genügten schon, um die ganze Reihe der Erscheinungen zu erzeugen, aus denen die physiologischen Verrichtungen des Hirnanhangs klar hervortreten. In manchen Versuchen genügte sogar schon der Druck des Trepans auf den Boden der Hypophysenhöhle, um eine bedeutende Verstärkung und Verlangsamung der Herzschläge zu erzeugen. Wie in anderen Fällen,

1) Lo Monaco und van Rynberk (2) wollen die von mir bei Reizungen der Hypophyse beobachteten Erscheinungen auf Nebenverletzungen zurückführen („... devono probabilmente dipendere da cause traumatiche“ 2, S. 270)! Sie beschreiben mein Operationsverfahren beim Kaninchen folgendermaassen: „Mai questo autore pare abbia fatto sopravvivere degli animali all' operazione, la quale veniva da lui eseguita attraverso la via boccale in modo molto radicale disarticulando la mandibula inferiore per avere un maggiore campo operatorio.“ (2, S. 269). Diese Autoren haben also meine Arbeit, die sie zu widerlegen suchten, nicht einmal gelesen! Sie citiren auch die Bände 75, 76 und 77 dieses Archivs, wo dieselbe erschienen sein soll, statt des 81. Bandes, wo sie wirklich veröffentlicht wurde. In dieser Arbeit warnte ich ausdrücklich vor einer Desarticulation des Unterkiefers, „welche die weitere Ausführung des Versuchs geradezu vereiteln würde“, und erklärte, dass die Exstirpation der Hypophyse durch die Mundhöhle, wie sie von Biedl und Kreidl beim Kaninchen angegeben wurde, unausführbar sei (1, S. 272).

2) In meinem kleinen Privatlaboratorium in Paris benutze ich zu solchen Reizungen ein in Volts graduirtes Inductorium von Edelmann, das mit einem Galvanometer im primären Stromkreis versehen ist. Die Stärke der bei der Reizung der Hypophyse gebrauchten Ströme übersteigt nicht fünf Volts.

die blosse Eröffnung der Hypophysenhöhle schon vermochte eine sofortige Beschleunigung der verkleinerten Pulse hervorzurufen, die auf das Ueberhandnehmen der Erregung der nn. Accelerantes, in Folge der Abnahme des Vagustonus hindeutete¹⁾.

Directe Beobachtungen an Thieren, bei denen nach Reizversuchen die Hypophyse zerstört oder extirpirt wurde, sowie zahlreiche Versuche mit Erregungen der Hypophyse durch künstliche Erhöhung des Blutdrucks in der Schädelhöhle, und, endlich, das Studium der wirksamen Substanzen der Hypophyse, haben mich dazu geführt, folgende Verrichtungen dieses Organs anzunehmen:

1) Der Hirnanhang erfüllt eine doppelte Bestimmung: a) er dient als autoregulatorischer Apparat für den intracraniellen Blutdruck; b) er regulirt den Stoffwechsel.

2) Die Hypophyse regulirt den Hirndruck in zweifacher Weise: a) Auf mechanischem Wege, indem jede Erhöhung dieses Druckes eine Erregung der Hypophyse erzeugt, die eine Verstärkung und Verlangsamung der Herzschläge, mit leichter Steigerung des extracraniellen Druckes zur Folge hat. Diese seltenen und starken Herzschläge, die ich als Actionspulse bezeichnete, erhöhen die Geschwindigkeit des venösen Blutstroms, besonders in den Venen der Schilddrüsen, und befreien dadurch das Gehirn von der anormalen Blutfülle. b) Auf chemischem Wege, indem die Hypophyse Substanzen — wahrscheinlich zwei — producirt, von denen die eine anhaltend die Vaguscentra in Erregung erhält, die zweite die Centra der Accelerantes erregt. Die durch diese gleichzeitige und harmonische Erregung der Antagonisten hervorgerufenen Actionsschläge²⁾ sind eben für die Geschwindigkeit des venösen Blutstroms in hohem Grade günstig.

3. Die Beeinflussung des Stoffwechsels durch die Hypophyse und ihre wirksamen Substanzen geschieht höchstwahrscheinlich durch eine ähnliche Beeinflussung der Vagi und der Sympathici; sie äussert sich in einer gesteigerten Oxydation und einer Abnahme des Körpergewichts.

4. Die tonische Erregung der Vagi beruht, zum grössten Theil wenigstens, auf einer Erregung der Hypophyse, erzeugt durch den auf sie ausgeübten Druck.

5. Anhaltende Erregungen der Hypophyse, besonders durch den elektrischen Strom, erzeugen, als Nachwirkung, heftige epileptiforme

1) Siehe Versuch 4, 15, 16 in der Arbeit 1.

2) Ueber das Wesen der Actionspulse siehe 12 Abschn. 9 u. 13 S. 118 ff.

Krämpfe, die am leichtesten durch Störungen des Blutlaufs in gewissen Hirnpartien erklärt werden können.

Mit dieser Aufzählung sind die Erscheinungen, welche ich bei meinen Versuchen an der Hypophyse beobachtet habe, bei Weitem nicht erschöpft. Auf Seite 316 meiner ausführlichen Mittheilung (1) erwähnte ich noch anderer, ziemlich constanter Folgen der Reizung der Hypophyse, die ich mir vorbehalten habe, einer späteren Prüfung zu unterziehen.

So beobachtete ich beim Kaninchenbocke, dass elektrische Reizungen der Hypophyse, besonders, wenn dieselbe etwas länger anhielten, sehr ausgesprochene Erectionen erzeugten, welche die Reizung bei Weitem überdauerten. Dieselben waren ganz unabhängig von den auftretenden Krämpfen, da sie auch ohne dieselben zur Beobachtung kamen. Sie machten aber ebenfalls den Eindruck, eine Nachwirkung der Reizung zu sein; sie pflegen nicht im Beginne zu erscheinen, sondern, wenn dieselbe mehr als 15—20 Secunden angehalten hat.

Bei allen Kaninchen, bei denen Erregungen der Hypophyse, gleichgültig, ob mechanische oder elektrische, mehrmals vorgenommen wurden, beobachtete ich sehr häufige und reichliche Harnabsonderungen. Die Mengen des Harns, welche vom Kaninchen während eines stundenlangen Versuches entleert wurden, waren zu bedeutend, um von einer blossen Entleerung der gefüllten Blase herrühren zu können: sie deuteten mit Sicherheit darauf hin, dass die Reizungen der Hypophyse direct eine Verstärkung der Harnabsonderung zur Folge haben.

Merkwürdiger Weise konnte ich ähnliche Vermehrungen der Harnabsonderung auch in den Versuchen constatiren, wo die Hypophyse nicht direct gereizt wurde. Sowohl bei Kaninchen als bei Hunden traten ebenfalls, nach mehreren Einspritzungen von Hypophysenextracten enorme Vermehrungen des Harns ein.

Bei dem akromegalen Knaben, den ich mit Hypophysenpulver behandeln liess, war ebenfalls „die Diurese bedeutend gesteigert. Die täglichen Harnmengen stiegen ganz gewaltig“ (3, S. 487).

Diese gesteigerten Diuresen, sowohl bei directen Reizungen der Hypophyse, als bei künstlicher Einführung von Hypophysenextracten sind darum von besonderem Interesse, weil sie ebenfalls darauf

hinweisen, welcher inniger Zusammenhang zwischen den mechanischen und den chemischen Wirkungen der Hypophyse besteht, ein Zusammenhang, wie ich einen analogen schon bei der Schilddrüse mit grosser Evidenz experimentell habe demonstrieren können.

Ein solcher Zusammenhang kann nur daher rühren, dass sowohl die mechanischen als die chemischen Functionen der Hypophyse durch Beeinflussung derselben Nerven- und Hirncentra ausgeübt werden. Wie schon in der dritten vorläufigen Mittheilung über die Verrichtungen der Hypophyse hervorgehoben wurde (3), steht die grosse Steigerung der Diurese bei der Darreichung von Hypophysensubstanz in intimsten Zusammenhang mit der Steigerung des Stoffwechsels. Man wird also zu dem Schlusse gedrängt, dass auch die Verstärkung der Oxydationen, welche die Hypophysensubstanz erzeugt, nur durch Vermittlung des Nervensystems geschieht¹⁾. Erwägt man einerseits die mächtige Beeinflussung der Vagi und Sympathici durch die wirksamen Substanzen der Hypophyse und der Schilddrüsen, andererseits den entscheidenden Einfluss, welchen diese Nerven — besonders der Vagus — auf die functionelle Thätigkeit der Magendrösen, des Pankreas, der Leber und anderer für die Ernährung und den Stoffwechsel in Betracht kommenden Abdominalorgane ausüben, so erkennt man auch leicht die Wege, auf denen die genannten Substanzen den Stoffwechsel zu reguliren vermögen.

Die Versuche über den Einfluss der Hypophyse auf die Geschlechtsorgane müssen noch weiter verfolgt werden. Junge Hunde und Katzen werden sich für solche Versuche ebenso gut, wenn nicht noch besser eignen, als Kaninchenböcke. Bei der weiteren Verfolgung der Beobachtungen über die Diurese, welche die Hypophyse sowohl bei directer Reizung, als durch Einführung von Hypophysenextracten erzeugt, dürfen noch folgende zwei Momente besonders

1) Zu Gunsten des gleichen, nervösen Ursprungs der Beeinflussung des Stoffwechsels durch das Jodothyryl sind in meinen früheren Untersuchungen schon zahlreiche Gründe angegeben worden. Von direct chemischen Wirkungen kann wohl bei der Hypophyse, wie auch bei der Schilddrüse, kaum die Rede sein. Nur die in diesen Drüsen vor sich gehenden Bildungen der wirksamen Substanzen beruhen auf rein chemischen Processen, aber auch diese werden durch die vitalen Eigenschaften der Drüsenzellen bestimmt.

berücksichtigt werden: 1. Ob die diuretische Wirkung der Hypophysenextracte auch bei Thieren sich äussert, denen die Hypophyse vorher exstirpirt wurde, und 2. ob die Diurese auch von Glykosurie begleitet wird, wie dies aus mehreren Beobachtungen von A. Löb an akromegalen Patienten hervorzugehen scheint¹⁾ (14).

Ueber die Natur der Beziehungen der Hypophyse zu den Augen- und Pupillenbewegungen habe ich nichts Neues mitzutheilen. Es ist mir nicht gelungen, zu entscheiden, ob diese Beziehungen functioneller Natur seien, oder ob die an den Augen und an der Pupille, bei Erregungen und Verletzungen der Hypophyse beobachteten Erscheinungen nur durch die enge Nachbarschaft der oculomotorischen Nerven bedingt werden.

Ich will noch Einiges über die Beziehungen zwischen der Hypophyse und den Schilddrüsen hinzufügen, so wie sie mittelst der directen Experimentalmethoden festgestellt worden sind.

Die Hypophyse erfüllt ihre physiologische Bestimmung als Regulator des intracraniellen Druckes in der Weise, dass sie, bei zu starker Erhöhung dieses Druckes den schleusenartigen Mechanismus der Schilddrüsen in Bewegung setzt, welcher den Blutzufluss zum Gehirn durch die inneren Carotiden zu vermindern und, gleichzeitig, dessen Abfluss aus den Hirnvenen bedeutend zu vermehren vermag. Ausserdem wirkt die wichtigste der von der Hypophyse erzeugten Substanzen, — das von mir sogenannte Hypophysin, — sowohl auf die Herznerven als auf den Stoffwechsel ganz in gleichem Sinne wie das Jodothyryn, aber in bedeutend intensiverer Weise²⁾.

Bei Erkrankungen oder Zerstörungen der Schilddrüse vermag daher die hypertrophirte Hypophyse die lebensgefährlichen Folgen des Ausfalls ihrer Functionen zu verhindern, wenigstens zum grossen Theile und während einiger Zeit. Das Hypophysin ersetzt dabei das

1) Siehe auch unten S. 584.

2) Diese stärkere Wirkung lässt sich am leichtesten demonstrieren, indem man die antagonistischen Wirkungen des Hypophysins und des Jodothyryns dem Atropin gegenüber vergleicht: letzteres vermag nur die Wirkung des Atropins aufzuheben, ersteres dagegen verhindert im Voraus diese Wirkungen. Auch ist es mir ein paar Mal gelungen, mit Hülfe des Hypophysins die Lähmung der Vagi durch Atropin ganz zum Verschwinden zu bringen, so dass ich durch Reizung der Vagi das Herz zum Stillstand bringen konnte, — während man mit Jodothyryn nur die Herzschläge zu verlangsamen vermag. (Siehe 4, 5 und 6.)

Jodothyryn in seinen Wirkungen auf die Herznerven und den Stoffwechsel. Da die Erregungen der Hypophyse die Geschwindigkeit des venösen Blutstromes auch im übrigen Körper erhöhen, so vermögen dieselben auch nach der Exstirpation der Schilddrüsen noch ihre mechanische Rolle als Schutzorgan des Gehirns, wenigstens theilweise, auszuüben.

Es wäre aber verfehlt, anzunehmen, dass, wenn, Dank der Hypertrophie der Hypophyse, die verderblichen Folgen der Zerstörung der Schilddrüsen zum grossen Theil verhütet werden können, die letztere Operation ganz ohne störende Folgen bleibt. Es genügt, in einem beliebigen Zeitraum nach der Thyreodectomie das Herznervensystem des Thieres zu prüfen, um mannigfaltige und eingreifende Abnormitäten in ihrer Functionsweise zu constatiren. In meiner ersten Mittheilung über die physiologischen Herzgifte (5) habe ich mehrere solcher Abnormitäten beschrieben und durch Wiedergabe der originellen Blutdruckcurven versinnlicht¹⁾. Sowohl die Vagi und die Depressores, als auch die Halssympathici zeigten ganz bedeutende Abweichungen in ihren Wirkungen auf den Herzschlag und den Blutdruck, trotzdem die hypertrophische Hypophyse scheinbar das Thier vor den Folgen der Thyreodectomie geschützt hat.

Einen ähnlichen Fall, der besonderes Interesse bietet, habe ich seitdem mit Gley im Jahre 1898 beobachtet. Einem Kaninchenbock von etwa 2500 g hat Gley am 5. März 1898 die beiden Schilddrüsen entfernt. Am 19. December desselben Jahres habe ich mit Gley die Untersuchung seiner Herznerven unternommen. Das Thier hatte an Gewicht bedeutend zugenommen (3670 g statt 2500 g) und befand sich anscheinend ganz wohl. Die Erregbarkeit der

1) Bei einem dieser Kaninchen (5, S. 50) wurden sechs Monate vor der Prüfung nicht nur die Schilddrüsen und die Parathyreoideae exstirpirt, sondern auch grössere Stücke der Depressores und Sympathici am Halse resecirt. Auffallender Weise war bei ihm der centrale Stumpf des linken Depressors ziemlich erregbar geblieben. Eine unlängst erschienene Untersuchung von Athanasiu (7) „Ueber den Bau und den Ursprung der Depressores“ gibt eine Aufklärung dieser Erscheinung: diejenigen Nervenfasern des Depressors, welche sich zum ersten Halsganglion des Sympathicus begeben, d. h. diejenigen, welche die dritte Wurzel dieses Nerven bilden, bleiben nach dessen Resection vollkommen intact, weil sie ihren Ursprung in diesem Ganglion haben. Bei diesem Kaninchen haben die depressorischen Fasern des Vagus augenscheinlich die Verrichtungen des Depressors ersetzt. Die Hypophyse war ganz ausserordentlich vergrössert.

Vagi war ziemlich gut erhalten; die Pulsschläge überschritten nicht die Zahl von 144 in der Minute. Die Reizung des linken Depressor rief nur eine geringe Senkung des Blutdrucks, dabei aber eine sehr beträchtliche Beschleunigung der Herzschläge hervor. Reizung des centralen Endes des Halssympathicus erzeugte eine etwas mehr ausgesprochene Drucksenkung und eine viel bedeutendere Beschleunigung der Pulsationen, — von 24 auf 45 in 10 Secunden¹⁾. Bei der Reizung der Brustenden desselben Sympathicus trat nur eine geringe Beschleunigung mit Drucksteigerung auf.

Nach den Erfahrungen meiner früheren Untersuchungen sind diese Anomalien in der Functionsweise der letzteren Nerven hauptsächlich auf eine enorm gesteigerte Erregbarkeit der obersten Ganglien des Grenzstranges zurückzuführen, die bei vielen thyreodectomirten Thieren ein Ueberwiegen der beschleunigenden Herznerven und der Vasoconstrictoren über die Vagi und die Vasodilatoren erzeugt.

Bei der Section fanden wir eine stark vergrößerte Hypophyse, mit Verknöcherung des Daches ihrer Höhle, und eine Volumzunahme der Parathyreoidei. Das Gewicht der Hypophyse betrug 34 mg; das Gesamtgewicht der Parathyreoidei erreichte dieselbe Grösse. Hier waren also sämtliche Bedingungen erfüllt, welche den Ausfall der Schilddrüsenfunctionen zu compensiren vermögen; trotzdem waren die Functionen der Herz- und der Gefässnerven nicht unbedeutend gestört. Das Wohlbefinden des Thieres war also ein scheinbares.

Bei der Wiederholung ähnlicher Versuche an thyreodectomirten Thieren wird es sicherlich von Nutzen sein, gleichzeitig auch die Vagus- und Sympathicuszweige, welche die Abdominalorgane beherrschen, auf ihre Leistungsfähigkeit zu prüfen.

Ist die Hypophyse in ihrem Zusammenhange mit der Schilddrüse die einzige autoregulatorische Vorrichtung, die den intracranialen Druck regelt, oder besitzt das Gehirn noch andere Schutzapparate?

Diese Frage ist von grossem Interesse für die Physiologie des Hirnanhangs, weil ihre Beantwortung die Deutung der Erscheinungen nach der Exstirpation der Hypophyse nothwendig beeinflussen muss. Man kann mit Sicherheit behaupten, dass, mit den hier resumirten

1) Die Curven sollen im letzten Theil der physiologischen Herzgifte wiedergegeben und besprochen werden.

Verrichtungen der Hypophyse, die Einrichtungen zur Regulirung des Hirndrucks nicht erschöpft sind. Soweit wir nämlich ihre Verrichtungen jetzt kennen, vermag die Hypophyse das Gehirn vor übermässigem Druck nur zu schützen, indem sie die in der Schädelhöhle befindliche Blutmenge regulirt. Nun hängt aber der intracranielle Druck unzweifelhaft noch von einem anderen Factor ab, nämlich von der Menge der Cerebrospinalflüssigkeit in den Hirnventrikeln. Es mussten also im Gehirne noch besondere Vorrichtungen da sein, welche automatisch diese letztere Menge reguliren können. Auch diese Vorrichtungen werden wahrscheinlich von der Hypophyse ausgelöst. Eine grössere Steigerung der Mengen von Cerebrospinalflüssigkeit darf auch den äusseren Druck in der Hypophysenhöhle erhöhen können. Die Zunahme des Druckes im dritten Hirnventrikel vermag nämlich durch Vermittlung des Infundibulum den inneren Druck in der Hypophyse zu steigern¹⁾. Welches sind aber die Vorrichtungen, die den eventuellen Zufluss der Cerebrospinalflüssigkeit zu hindern resp. deren Abfluss zu erleichtern vermögen? Seit einem Jahre bin ich mit experimentellen Untersuchungen in dieser Richtung beschäftigt, die noch nicht ganz zum Abschluss gekommen sind. Nach den bisherigen Ergebnissen scheint jedenfalls die Zirbeldrüse eine dieser Vorrichtungen zu sein, indem sie auf rein mechanischem Wege die Mengen der Cerebrospinalflüssigkeit in den Hirnventrikeln regulirt²⁾. Erst nach Anstellung von Controlversuchen an grösseren Thieren werde ich genauere Angaben, sowohl über die Verrichtungen der Zirbeldrüse, als über ihre eventuelle Abhängigkeit von der Hypophyse mittheilen können. So viel steht schon jetzt fest, dass der Ausfall der schon bekannten Verrichtungen der Hypophyse das Gehirn nicht ganz schutzlos gegen geringere Schwankungen des intracraniellen Druckes lässt.

1) Bei den meisten Hydrocephalen findet man bedeutende Erweiterungen des Trichters; dies war schon im Beginn des 19. Jahrhunderts den Pathologen bekannt.

2) Versuche mit Extracten aus der Glandula pinealis ergaben keine constanten Wirkungen auf den Blutlauf. Am häufigsten erhielt ich eine kleine Beschleunigung der Herzschläge, ohne merkliche Aenderung des Blutdruckes. Die Wirkungen der anorganischen Bestandtheile der Zirbeldrüse könnten genügen, um diese Beschleunigung zu erklären. Von irgend einer secretorischen Function der Glandula pinealis kann auf Grund solcher Wirkungen kaum die Rede sein.

Nach der Gestaltung der Lehre von den Verrichtungen der Hypophyse, auf Grundlage meiner experimentellen Untersuchungen, darf man dieselbe als eine Schutzdrüse für die Regulirung des Blutlaufs und des Stoffwechsels betrachten. Nach meinen Untersuchungen über die Verrichtungen der Schilddrüse muss auch dieser Drüse die gleiche Bestimmung zugeschrieben werden. Höchstwahrscheinlich übt auch die Nebenniere nicht nur auf die Herz- und Gefässnerven einen functionellen Einfluss aus, sondern auch auf den allgemeinen Stoffwechsel. Ich mache daher den Vorschlag, die nichtssagende und nicht einmal zutreffende Bezeichnung Brown-Sequard's, „Drüsen für die innere Secretion“ ganz aufzugeben, und die Gefässdrüsen, von nun an, durch den generellen Namen der „Schutzdrüsen für die Regulirung des Blutlaufs und des Stoffwechsels“ zu bezeichnen. Eine solche Bezeichnung hat den Vortheil, dass sie genau unseren jetzigen Kenntnissen von von der physiologischen Rolle dieser Organe entspricht.

In einer meiner früheren Arbeiten (3) habe ich schon die Gründe auseinandergesetzt, warum ich die wirksamen Substanzen dieser Drüsen — Jodothyron, Hypophysin und Epinephrin (oder Suprarenin) — als physiologische Gifte des Herz- und Gefässnerven (abgekürzt: physiologische Herzgifte) bezeichnet habe.

3. Verwerthung der Exstirpationsversuche an der Hypophyse; die Untersuchungen von Caselli.

Jetzt, wo die Hypophysenfunktionen mit Hülfe der directen Untersuchungsmethoden in ihren Hauptzügen festgestellt sind, ist es möglich, einige Ergebnisse der besseren Exstirpationsversuche zur Controle meiner Lehre zu verwerthen. Wie schon oben erwähnt, lassen die Folgen der Exstirpationen der Hypophyse, wegen der unvermeidlichen Nebenverletzungen, meistens, nur äusserst schwierig eine richtige Deutung zu.

Unter den vielen in dieser Richtung ausgeführten Operationen finden sich aber auch einige, namentlich die von Caselli, bei denen eingreifende Verletzungen der Nachbarorgane vermieden wurden, und deren Folgen eine gewisse Regelmässigkeit aufweisen. Sollte es gelingen, die constant auftretenden Folgen des Ausfalls der Hypophysenfunktionen mit den Ergebnissen der Erregungen der Hypophyse in Einklang zu bringen, so würde meine Auffassung der Verrichtungen des Hirnanhangs neue Stützen gewinnen.

Unter den vielen experimentellen Untersuchungen, die nach den Veröffentlichungen meiner ersten Mittheilungen über die Hypophyse erschienen sind, gebührt derjenigen von Caselli (9) unzweifelhaft der erste Platz, sowohl wegen der Mannigfaltigkeit der angestellten Versuche, als auch wegen der grossen Gewissenhaftigkeit, mit welcher dieser, leider zu früh verstorbene, Forscher die meisten bei der Physiologie der Hypophyse in Betracht kommenden Fragen erörtert hat. Caselli hat die ausführliche Mittheilung meiner Versuche nicht erlebt. Wie aus mehreren Stellen seiner Monographie¹⁾ hervorgeht, hat er auch die vorläufigen Notizen nur nach ungenauen Referaten gekannt. Er glaubte daher meiner Lehre von den Verrichtungen der Hypophyse sich nicht ganz anschliessen zu können. Wie gleich gezeigt werden soll, hat er dennoch sehr werthvolle Beiträge zur Stütze derselben geliefert.

Bevor ich auf die Ergebnisse der Caselli'schen Untersuchung eingehe, muss ich einige Zeilen den Mittheilungen von Gaglio (10) und von Lo Monaco und van Rynberk widmen, die an sich zwar von wenig Belang sind, da sie auf einem Verkennen der Grundfragen beruhen, welche beim Studium der Hypophysenfunktionen von entscheidender Bedeutung sind. Es ist aber nothwendig, diese Fragen genau richtigzustellen, um weiteren Verirrungen vorzubeugen²⁾. Die genannten Autoren bezweckten, meine Lehre von den Functionen der Hypophyse zu prüfen. Aber statt meine so leicht auszuführenden directen Versuche an der Hypophyse zu wiederholen, zogen sie es vor, sich hauptsächlich der Exstirpationsmethode zu bedienen. Gaglio führte seine Versuche an Fröschen, Lo Monaco und van Rynberk an Hunden und Katzen aus.

Diese letzteren Autoren glaubten aus meiner Lehre den Schluss ziehen zu dürfen, die Hypophyse sei ein lebenswichtiges Organ, dessen Unterdrückung den sofortigen Tod der Thiere herbeiführen müsse. Und da, sowohl Gaglio's Frösche, als die Hunde von Lo Monaco-Rynberk die Exstirpation der Drüse einige Zeit überlebt haben,

1) So z. B. auf S. 45, 50, 54, 146 die Angaben über die vermeintlich von mir gebrauchten Methoden. Die Schrift von Caselli ist nach seinem Tode von Prof. Tamburini herausgegeben worden.

2) Einige Referate, die über diese Arbeiten in physiologischen Zeitschriften erschienen, müssen wegen ihrer Incompetenz, die wirksamsten Verbreiter solcher Verirrungen werden, da viele Leser nur zu oft sich ihr Urtheil nach Referaten bilden.

so gewannen die Autoren die Ueberzeugung, meine Lehre sei irrtümlich, und die Hypophyse sei nur ein Ueberbleibsel der embryonalen Entwicklung, ohne jede functionelle Bedeutung. Sowohl die aus meinen Untersuchungen von diesen Autoren gefolgerten Konsequenzen, wie die Schlüsse, die sie aus ihren eigenen Versuchen gezogen haben, beruhen auf einem Missverstehen des Wortes, lebenswichtiges Organ, das ich übrigens nicht gebraucht habe. Das Entfernen vieler anderer für das normale Leben wichtiger Organe braucht noch durchaus nicht den unmittelbaren Tod herbeizuführen. Man entfernt, sogar beim Menschen, den Magen, eine Niere, die äusseren und inneren Geschlechtsorgane etc., ohne dass die Operirten zu Grunde gehen. Manche Patienten vermögen die Folgen solcher Operation oft längere Zeit ganz gut zu ertragen. Dass Thiere, unter günstigen Operationsbedingungen, auch die Exstirpation von sehr wichtigen Theile des centralen oder peripheren Nervensystems überleben, ist bekannt.

Die Rolle der Hypophyse, als eines der Regulatoren des Blutlaufs und des Stoffwechsels, ist sicherlich von grosser physiologischer Bedeutung. Man darf aber desswegen nicht erwarten, dass deren Ausfall den sofortigen Tod des Thieres herbeiführen muss. Wenn thatsächlich bei den Exstirpationen der Hypophyse der tödtliche Ausgang häufig unmittelbar auf die Operation folgt, so liegt dies meistens an den Nebenverletzungen der Gehirnthteile, welche die Operation begleiten. In den Versuchen von Vassale et Sacchi, die von den früheren Operatoren noch die relativ günstigsten Resultate erzielt hatten, hat nur ein Mal ein operirter Hund bis zum 14. Tage gelebt, und auch bei diesem wurde die Hypophyse nur verletzt, nicht zerstört. Bei Caselli gingen sämtliche Thiere schnell zu Grunde, die er nach seiner ersten Methode operirt hat, welche Resectionen des Schädelknochens und beträchtliche Verletzungen des vorderen Hirnlappens erforderte. Mit seiner zweiten Methode, bei der er, wie aus der Abbildung auf Seite 59 hervorgeht, um zur Hypophyse zu gelangen, dasselbe Verfahren anwendete, das ich beim Hunde gebraucht habe (nur mit dem Unterschiede, dass er zur Entfernung der Hypophysenhöhle statt des Trepan, wie Vassale und Sacchi, einen gebogenen Hohlmeissel benutzte), erzielte Caselli schon viel bessere Resultate. Es gelang ihm mehrmals, Thiere bis zu 20—29 Tagen am Leben zu erhalten.

Die eingreifendste aller Operationsmethoden ist jedenfalls die

von Lo Monaco und van Rynberk gewählte. Die Trepanation des Schädeldaches und die Verletzung sämtlicher Gehirnthteile, die zwischen Dach und Basis Cranii liegen, um eventuell auch die Hypophyse mit zu zerstören —, sind Eingriffe, die auch nicht annähernde Schlüsse über die Operationsresultate zulassen¹⁾. Die Perforation des Corpus callosum und die Eröffnung des dritten Ventrikels, der „durch eine weite Bahn mit der Basis Cranii“ in Verbindung gesetzt wurde, fehlten bei keiner Operation dieser Autoren. Sie genügten allein schon, um das Bild der Hypophysenexstirpation zu verzerren. Ein grosser Theil der Thiere ging sofort nach der Operation, oder einige Tage nach derselben, zu Grunde, und zwar gleichgültig, ob die Hypophyse mit zerstört war (Versuche 18, 26, 28, 29, 30—34, 43, 45, 48 und 49), oder unverletzt geblieben ist (20—23 und viele andere). In den seltenen Versuchen, wo die Hunde mehrere Wochen die Operation überlebten (z. B. 2 und 35), gibt die Section „ein Fehlen der Hypophyse“ (si trova assente l' ipofisi) an.

Ob die Hypophyse schon vor der Operation bei diesen Hunden fehlte²⁾, oder bei derselben mit zerstört wurde, bleibt unentschieden.

Freilich versuchten diese Autoren, der Erfolglosigkeit ihrer Versuche dadurch abzuhehlen, dass sie in den Versuchen 3, 14, 17, 19 und 35 bei Hunden, „von denen in drei Fällen die Hypophyse zerstört war“, zu Messungen des Blutdrucks geschritten sind, und dabei Compressionen der Aorta und Erregungen der N. olfactorii, mittelst Ammoniaks, vorgenommen haben. Sie sollen dabei keine Unterschiede zwischen den Thieren, bei denen die Hypophyse mit zerstört war, und denen, wo „l' operazione non era riuscita“³⁾, gefunden haben. Daraus schliessen sie „che i fenomeni trovati da Cyon, sui quali egli basa la sua teoria sulla funzione dell' ipofisi, devono probabilmente dipendere da cause traumatiche et escludere che l' ipofisi regoli la pressione endocranica“ (2—270).

1) L' operazione da noi eseguita però deve necessariamente considerarsi come una delle più gravi operazioni cerebrali,“ gestehen die Autoren selbst (2, S. 206).

2) Ich habe früher schon darauf aufmerksam gemacht, dass bei den Berner Hunden — die fast immer strumös sind — es unmöglich sei, eine functionsfähige Hypophyse zu finden. Seitdem habe ich auch bei einigen Pariser Hunden Aehnliches gefunden. Das abweichende Verhalten der Hypophyse bei Hunden ist übrigens schon früheren Autoren bekannt gewesen.

3) Die Autoren geben keine weiteren Details über ihre Befunde.

Der einzig richtige Schluss, den man aus diesen Angaben der Autoren ziehen darf, lautet ganz anders: Lo Monaco und van Rynberk haben bei der Anstellung ihrer Versuche ganz übersehen, dass beim Hunde die Reizung der Nasenschleimhaut mit Ammoniak, wie schon Knoll gezeigt hat, immer erfolglos bleibt, oder nur ganz unregelmässige Veränderungen der Blutdruckcurve erzeugt (Cyon 11). Etwaige Zerstörungen der Hypophyse sind dabei ganz gleichgültig. Weiter haben diese Autoren ausser Acht gelassen, dass es, nach der Zerstörung des dritten Ventrikels und dem Ausfluss der Cerebrospinalflüssigkeit, kaum noch möglich sei durch Compression der Aorta den Einfluss von Druckveränderungen im Gehirne zu beobachten.

Die Versuche von Gaglio sind, dem Anschein nach, etwas ernster, als die der eben genannten Autoren. Auch seinen Versuchen liegen aber Irrthümer zu Grunde, die ihre Ergebnisse unverwerthbar machen. Die Wahl des Frosches als Versuchsthier ist nicht als glücklich zu bezeichnen, wenn es sich darum handelt, Veränderungen des Hirndrucks und dessen Einfluss auf den Vagustonus zu beobachten. Von den Bedingungen des intracraniellen Druckes beim Frosche wissen wir nichts Bestimmtes. Einen Vagustonus hat man beim Frosche bis jetzt auch noch nicht sicher constatirt. Wegen des Verlaufs der Acceleransfasern im Vagusstamme ist eine solche Constatirung auch kaum möglich.

Welche Folgen hoffte also Gaglio nach der Exstirpation der Hypophyse beim Frosche zu beobachten? Doch etwa nicht psychische Störungen durch Ausfall des Regulators der Hirncirculation?

Der wichtigere Irrthum der Gaglio'schen Versuche liegt aber im Folgenden: Er hat Compressionen der Aorta bei Fröschen mit zerstörter Hypophyse ausgeführt und beobachtet, dass die Herzschläge dabei noch verlangsamt werden. Daraus schloss er, dass der Hirndruck die cerebralen Vaguscentra auch bei abwesender Hypophyse zu erregen vermag! Er übersah dabei die, seit mehr als 30 Jahren allen Physiologen bekannte Thatsache, dass auch nach Durchschneidung sämmtlicher Herznerven die Erhöhung des intracardialen Druckes Vaguspulse zu erzeugen pflegt, wie dies ja auch am ausgeschnittenen Herzen zu beobachten ist¹⁾. Die betreffenden

1) Es fragt sich, ob diese Thatsache nicht Biedl und Reiner vorgeschweht hat, als sie ihren Wunderversuch ersonnen haben. Die Ueberlegung lag nahe

Beobachtungen von Gaglio stehen also in gar keiner Beziehung zu den Verrichtungen der Hypophyse. Der Autor hat einfach die Folgen des intracardialen mit denen des intracraniellen Druckes verwechselt.

Wie schon erwähnt, enthält die sorgfältige und fleissige Untersuchung Caselli's eine Anzahl von gut gelungenen Exstirpationen der Hypophyse. Dieser Forscher hat die Folgeerscheinungen der partiellen oder totalen Zerstörungen des Hirnanhanges sehr scharf beobachtet und gewissenhaft wiedergegeben. Es ist kaum daran zu zweifeln, dass die von ihm beobachteten Erscheinungen, als Folgen der alleinigen Exstirpationen der Hypophyse, zu betrachten seien und nicht etwa durch Mitverletzungen benachbarter Hirntheile erzeugt wurden. Dafür bürgt schon die wichtige Uebereinstimmung dieser Erscheinungen mit den Ergebnissen, die ich durch Reizversuche an der Hypophyse erhalten habe.

So genau decken sich die Resultate unserer mit entgegengesetzten Methoden angestellten Versuchsreihen, dass, wenn Caselli die ausführliche Mittheilung meiner Untersuchungen gekannt hätte, er sicherlich durch diese Uebereinstimmung der Ergebnisse auch zu meiner Auffassung der Hypophysenfunktionen gelangt wäre.

genug: Wenn Druckerhöhungen auch am ausgeschnittenen Herzen die Herzschläge verlangsamen können, so müsste das Nämliche beobachtet werden können, auch nach der Entfernung des gesamten Gehirns aus der Schädelhöhle. In der Wirklichkeit sind die Verhältnisse aber nicht so einfach. Die Herausnahme des Gehirns erzeugt schon einen sehr beträchtlichen Blutverlust; ausserdem bilden die offen gebliebenen Hirngefässe völlig widerstandslose Abflusscanäle für das Blut. Unter diesen Umständen kann die Compression der Aorta kaum noch den intracardialen Druck merklich erhöhen. Die Durchschneidung der beiden Vagi hätte genügt, um die Erscheinungen auf eine Steigerung des intracardialen Druckes zurückzuführen und sie nicht einer ganz unmöglichen Steigerung des intracraniellen Druckes zuzuschreiben. Nachdem Biedl und Reiner es unterlassen haben, durch Veröffentlichung von Versuchsprotokollen nebst Curven die Realität ihres Wunderversuches zu beweisen, erklärten sie sich, in einem Schreiben an den Herausgeber dieses Archivs, bereit, diesen Wunderversuch vor competenten Zeugen auszuführen. Diese scheinbare Bereitwilligkeit, meiner Aufforderung nachzukommen, ist, selbstverständlich, ganz ungenügend: ihrem Schreiben müsste schon ein von wirklich competenten Zeugen unterzeichnetes Protokoll beiliegen, welches die Möglichkeit von Hirndruck in einer hirnlosen Schädelhöhle bestätigt. Die Ausflucht dieser Autoren, die Depressorprobe beim Hunde betreffend, ist nicht ernst zu nehmen. Die Effecte des Depressors auf das Vaguscentrum können nur durch Reizung des Depressors selbst erzeugt werden. Der Grund wird wohl auch Biedl und Reiner von selbst einleuchten.

Das erste und allgemeinste Symptom, welches Caselli nach reiner Exstirpation der Hypophyse beschreibt, ist eine Beschleunigung der Herzschläge und eine Verlangsamung der Athmung¹⁾, die drei bis zehn Tage nach der Exstirpation anhalten. Diese Erscheinungen machten den Eindruck „der Lähmung der Vaguscentra. Ueber diesen Punkt hat vor meinen Untersuchungen nur Cyon solche Versuche angestellt“. Wenn Caselli sich meiner, in der vorläufigen Mittheilung nur angedeuteten Erklärung dieser Erscheinungen nicht anschloss, so geschah dies erstens, weil „sowohl die Beschleunigung der Herzschläge als die Verlangsamung der Athmung nicht den Grad erreichen, wie bei Durchtrennung der Vagi“, und zweitens, „weil Alles darauf hinweist, dass die anderen Folgen der Exstirpation der Hypophyse sich viel später einzustellen pflegen“ (9, S. 111).

In der That, wie dies aus meinen Tabellen und Curven hervorgeht, pflegen diese Veränderungen der Herzschläge sich sofort nach Eröffnung der Hypophysenhöhle einzustellen. Dies ist aber die nothwendige Folge des Aufhebens des Druckes, der auf der Hypophyse lastete, und der den Tonus der Vagi, wenigstens zum grossen Theil, erzeugte. Mechanische Reizungen — d. h. Verstärkungen dieses Druckes — erhöhen sofort diesen Tonus; dessen Aufhebung oder Abschwächung muss also sofort diesen Tonus aufheben und Beschleunigungen der Herzschläge hervorrufen.

Nach Caselli soll diese Beschleunigung davon herrühren, dass die Exstirpation der Hypophyse sofort eine Verminderung des Druckes erzeugt, den die Cerebrospinalflüssigkeit auf die Oberfläche des dritten und vierten Ventrikels ausübt. Sie dauert alsdann noch fort, „weil die Function des Epithelialtheiles der Hypophyse ausgefallen sei“²⁾. Die erste Deutung wird durch meine Versuche widerlegt, wo die blosse Eröffnung der Hypophysenhöhle schon dieselbe Beschleunigung erzeugt; wo also gar kein Ausfluss der Cerebrospinalflüssigkeit stattgefunden hat. Die zweite, trotz ihrer etwas vagen Formulirung, fällt ziemlich genau mit meiner Auffassung der Hypophysenverrichtungen zusammen.

1) „In seguito alla estirpazione totale dell' organo io ho osservato come fenomeni immediati, rallentamento del respiro e acceleramento del battito cardiaco, fatti che farebbero pensare a fenomeni di paralisi del centro del vago“ (S. 110 ff.)

2) „... e in seguito sia mantenuto dalla mancata funzione della parte epiteliale dell' Ipofisi“ (S. 103).

Die anderen constanten Folgen der totalen oder partiellen Hypophysenexstirpation sind nach Caselli: 1. eine psychische Depression der operirten Thiere, 2. Bewegungsstörungen in Form tetanisch-klonischer Krämpfe, 3. eine Cachexie der Thiere, die mit Coma und Tod endet. Intermediäre Erscheinungen, die besonders bei nur partiellen Zerstörungen der Hypophyse genauer verfolgt wurden, waren: Appetitlosigkeit, die häufig von einer starken Gefräßigkeit gefolgt wurde, starke Diuresen, die fast immer von Glykosurie begleitet waren.

Die psychische Depression, welche Vasalle und Sacchi ebenfalls beobachtet haben, ist eine natürliche Folge der Circulationsstörungen im Gehirne. Sie geht in Coma über, wenn die compensatorischen Einrichtungen, welche bei Abwesenheit der Hypophyse den Hirndruck theilweise reguliren, nicht mehr ausreichen, um das Thier vor den Folgen des bedeutend gesteigerten Druckes zu schützen.

Künstliche Reizungen der Hypophyse, wenn sie längere Zeit anhalten, rufen als Nachwirkung epileptoide Krämpfe hervor. Wenzel (15) und mehrere spätere Pathologen haben, gestützt auf zahlreiche klinische Beobachtungen, sogar die Ansicht vertreten, dass die Epilepsie eine Krankheit des Hirnanhangs sei. In dieser schroffen Form ist diese Ansicht kaum noch aufrecht zu erhalten, seitdem so viele pathologische Veränderungen in der Hypophyse constatirt wurden, die ohne epileptische Krämpfe verliefen. Störungen der Circulation in gewissen Hirnpartien, besonders deren plötzliche Anämien, spielen bekanntlich bei der Epilepsie eine hervorragende Rolle. In unseren Versuchen erzeugte wahrscheinlich die Reizung der Hypophyse, welcher die Regulirung des Blutlaufs im Hirn obliegt, auch die beschriebenen Krämpfe durch plötzliche Ischämie. Auf ähnliche Störungen sind auch die, von Caselli und von anderen Autoren, nach Zerstörungen der Hypophyse beobachteten klonischen und tetanischen Krämpfe, zurückzuführen.

Wir haben oben, nach den Ergebnissen der Versuche, mit künstlichen Einführungen von Hypophysen-Substanz oder Extracten, den Schluss ziehen müssen, dass die Hypophyse auf den Stoffwechsel und auf die Ernährung einen mächtigen regulirenden Einfluss ausübt. Dieser Einfluss geschieht durch Vermittlung der Vagi und Sympathici, — und zwar nicht nur der Centra dieser Nerven, welche den Blutlauf reguliren, sondern auch derjenigen Centra, welche die Athmungs- und Verdauungsorgane beherrschen.

Um den Boden der nachgewiesenen Thatsachen nicht zu verlassen, soll hier nicht weiter erörtert werden, ob der Einfluss der Hypophyse — resp. ihrer wirksamen Substanzen — sich nur auf die Nutrition der im Hirne befindlichen Centra beschränkt oder das Eingreifen der Hypophyse in den Stoffwechsel sich auf das gesammte trophische Nervensystem — also auch auf das peripherische — erstreckt. Die Analogie der Wirkungen, welche die Reizung der Hypophyse und die Einführung von Hypophysensubstanz oder ihrer Extracte auf die Diurese erzeugen, spricht eher zu Gunsten der zweiten Alternative.

Auf Grundlage einiger embryologischer Thatsachen hat schon Haller (16) die Ansicht ausgesprochen, die Hypophyse vermittele die Ernährung der Nervencentra. In neuester Zeit hat Lloyd Andriezen (17) aus analogen Gründen eine ähnliche Ansicht vertreten; ihm hat sich auch Collina (18) theilweise angeschlossen. Zwingende physiologische Thatsachen zu Gunsten dieser Auffassungen, welche sich mehr der ersten der obigen Alternative nähern, sind bis jetzt nicht vorgebracht worden. Durch die Regulirung der Circulation in der Schädelhöhle muss ja, selbstverständlich, die Hypophyse auch die Ernährung der im Gehirn liegenden Nervencentra beeinflussen; ob aber ihre den allgemeinen Stoffwechsel regulirende Function auf einen solchen indirecten Einfluss sich allein beschränkt, bleibt zweifelhaft ¹⁾.

Welche dieser beiden Alternativen auch die zutreffendere sei, — jedenfalls müssen Zerstörungen oder Verletzungen der Hypophyse auf die Dauer die mannigfaltigsten Störungen der Ernährung herbeiführen, die über den Ursprung der Cachexie genügsam Rechenschaft geben.

Die Symptome dieser Cachexie haben viel Aehnlichkeit mit denen, welche man bei strumösen oder thyreodektomirten Thieren beobachtet, zeigen aber auch manche wesentliche Unterschiede, die darauf hindeuten, dass die trophischen Wirkungen der wirksamen Substanzen der Hypophyse sich nicht ganz mit denen der Schilddrüsen-Substanzen decken ²⁾. So ist es zu erklären, dass die Hyperthrophie der Hypo-

1) Die oben auf S. 573 vorgeschlagenen Versuche mit Einspritzungen von Hypophysenextracten bei Thieren, mit zerstörter Hypophyse, werden auch hier Licht bringen; so haben die Einführungen von Jodothyryn bei thyreodektomirten Thieren uns werthvolle Aufschlüsse über einige Erscheinungen der Cachexia thyropriva geliefert.

2) Siehe S. 573.

physe wohl die Cachexia thyreopriva verhindern kann; nicht aber umgekehrt, die Schilddrüsen, — die Folgen des Ausfalls der Hypophyse.

Auf den mangelhaften Ersatz der trophischen Hypophysenwirkungen kann wohl, in einigen Fällen, der, nach Exstirpationen derselben früher oder später auftretende, Tod der Thiere zurückgeführt werden. In den meisten Fällen der Hypophysenexstirpationen aber wird der Tod durch die zu grosse Steigerung des intracraniellen Drucks erzeugt. Daher gehen Thiere nach der Exstirpation der Hypophyse, sowie auch Menschen mit schweren Leiden der Hypophyse, sämmtlich unter den Erscheinungen von Coma und Sopor zu Grunde. Die anderen im Gehirne vorhandenen Regulatoren sind also auf die Dauer nicht im Stande, vollständigen Ersatz für den Ausfall der Hypophysenfunctionen zu bieten. Meiner Ueberzeugung nach rührt dies daher, dass die Regulatoren, die Mengen der cerebrospinalen Flüssigkeit in der Schädelhöhle, ebenfalls von der Hypophyse beherrscht werden¹⁾. Sie müssen also nach der Exstirpation derselben allmählig ebenfalls ausser Function kommen, — und tödtliche Gehirncongestionen sind die unausbleibliche Folge. Nach Caselli tritt dieselbe spätestens in 20 bis 24 Tagen nach der Exstirpation ein. Auch bei noch sorgfältigeren Operationsmethoden wird diese Frist nicht viel verlängert werden können, wenn die Exstirpation eine totale ist.

Wie dem auch sei, — sämmtliche Folgen der Exstirpation der Hypophyse, die genau beobachtet worden sind, erklären sich in der ungezwungensten Weise mit Hülfe der bei meinen Reizungen der Hypophyse gewonnenen Thatsachen. Mit den meisten Pathologen hält aber Caselli an der Auffassung fest, die Gefässdrüsen seien dazu bestimmt, Toxine unschädlich zu machen, die im Organismus durch organische Desassimilationsprocesse entstehen. Die krankhaften Erscheinungen also, die man bei Erkrankungen oder Exstirpationen dieser Drüsen beobachtet, sollen auf Intoxicationen durch die angehäuften giftigen Substanzen beruhen.

Bis jetzt haben die Vertreter dieser Auffassungen auch nicht den geringsten experimentellen Beweis geliefert, weder für das Eintreten der Intoxicationen, noch für die Existenz solcher, speciell für jede Gefässdrüse bestimmter Toxine. Sicher festgestellt — und zwar durch meine Versuche — ist bis jetzt nur die eine Thatsache, nämlich, dass

1) Siehe oben S. 576.

die wirksamen Substanzen der Schilddrüsen und der Hypophyse und zum Theil auch, der Nebennieren siegreiche Antagonisten für mehrere heftige Herzgifte, wie Atropin, Muscarin, Chloral u. s. w. sind, wenn dieselben zufällig in den Blutstrom gelangen. Es ist also wahrscheinlich genug, dass Jodothyrin, Hypophysin und die anderen, von mir so genannten physiologischen Gifte es vermögen, das Herz- und Gefässnerven-System auch gegen eventuelle, im Organismus selbst entstehende, schädliche Substanzen zu schützen. Dazu wäre es aber gar nicht erforderlich, dass die betreffenden Drüsen diese Substanzen vorher in sich ansammeln. Für so winzig kleine Drüsen, wie die Hypophyse oder die Parathyreoidei, wäre dies ja auch kaum möglich. Jodothyrin und Hypophysin vermögen ja die erwähnten Herzgifte zu bekämpfen, auch wenn sie direct in den Blutstrom eingeführt werden.

Wenn Jod in der Schilddrüse angehäuft wird, so liegt dies daran, dass es in derselben zum Aufbau des Jodothyrins verwendet wird. Werden zu analogen Zwecken auch einige Desassimilationsproducte verwendet? Eine solche Möglichkeit ist vorläufig nicht von der Hand zu weisen¹⁾. Nachgewiesen ist dieselbe aber nicht. Und wenn auch ein solcher Nachweis gelänge, so würde dies noch bei Weitem nicht den Schluss gestatten, diese Producte seien toxisch, und die ganze Rolle der Drüsen bestände darin, dieselben unschädlich zu machen.

Solche ganz unbegründete Hypothesen hatten noch einige Berechtigung, solange keine sicher festgestellten experimentellen That-sachen bekannt waren, die genügende Rechenschaft über alle die pathologischen Erscheinungen zu geben vermöchten, welche bei Erkrankungen oder Zerstörungen der Gefässdrüsen beobachtet werden. Jetzt, wo die Verrichtungen der Schilddrüsen und der Hypophyse, wenigstens in ihren Grundlagen, durch zahlreiche eindeutige Versuche klargelegt worden sind, und wo, wie ich gezeigt habe²⁾, man mit Hülfe dieser Verrichtungen in der ungezwungensten Weise die meisten Erscheinungen, die nach der Zerstörung dieser Drüsen beobachtet werden, erklären kann, muss die hypothetische Bestimmung dieser Drüsen als Desintoxi-cationsorgane vorläufig in den Hintergrund treten.

1) Für die Schilddrüse habe ich selbst eine solche Vermuthung ausgesprochen (5, S. 43).

2) Für die Schilddrüse geschah dies im Capitel 8 meiner Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und des Herzens. Bonn 1898.

Trotz des Scharfsinns, den Caselli verwendet hat, um mit Hülfe der Entgiftungshypothese seine sehr interessanten Versuche zu deuten, wollte ihm eine solche Deutung nicht einmal annähernd gelingen. Er griff daher am Schlusse zu einer Erklärung der Verrichtungen der Hypophyse, die auf eine Versöhnung meiner Lehre mit der erwähnten Hypothese ausgeht . . . „L' ipofisi è un organo di alta importanza fisiologica, il quale per mezzo dei suoi prodotti di secrezione e per i suoi rapporti col sistema nervoso centrale, regola nel circolo l'equilibrio di talune sostanze tossiche, le quali, prevalendo, possono stimolare l'accrescimento tumultuoso di taluni tessuti dell' organismo, come colla loro mancanza possono provocare la cachessia e l'arresto di sviluppo“ (S. 228). Die gesperrten Zeilen entsprechen meiner Auffassung der Hypophysenfuction.

Man braucht nur die problematischen „sostanze tossiche“, die „im Gleichgewicht“ erhalten werden sollen, wegzulassen, und statt dessen zu sagen, dass die Secretionsproducte der Hypophyse den Blutlauf und die Ernährung reguliren, um einen genügenden Ausdruck ihrer chemischen Rolle zu geben, der zur Erklärung der meisten in Betracht kommenden Erscheinungen vollständig genügt.

Auf die Nothwendigkeit eines organischen Gleichgewichts zwischen den hypothetischen toxischen Substanzen ist Caselli durch sehr complicirte Versuche geleitet worden, in welchen der Einfluss von Exstirpationen der einen Gefässdrüse, auf die Folgeerscheinungen der Zerstörung einer anderen, studirt wurde.

Es ist schon höchst schwierig, Erscheinungen, die nach der Zerstörung der einen Drüse auftreten, richtig zu verwerthen. Eine ganz unlösbare Aufgabe ist es aber, die Functionen einer Drüse eruiren zu wollen, aus den verworrenen Erscheinungen, die man beobachtet, wenn ausser dieser Drüse (in den betreffenden Versuchen der sämmtlichen Parathyreoidei), noch nachherige Exstirpationen der Hypophyse oder der Nebennieren vorgenommen werden. Man gelangt auf diesem Wege nur zu endlosen Verwirrungen.

Die physiologischen Beziehungen der einzelnen Drüsen werden hauptsächlich durch die quantitativen Mengen ihrer wirk samen Substanzen bestimmt, welche im gegebenen Moment sich im Blute angehäuft finden. Zwischen diesen Mengen muss ein harmonisches Gleichgewicht bestehen, damit das von ihnen im entgegengesetzten Sinne beeinflusste Nervensystem unter

normalen Bedingungen zu functioniren vermag. Störungen dieses Gleichgewichts, durch die Entfernung der einen oder der anderen Drüse müssen auch zu Störungen des Blutlaufs oder der Ernährung führen, deren Natur durch das Ueberhandnehmen der einen oder der anderen Substanz bedingt wird. Ich habe diese Störungen ausführlich studirt in den Untersuchungen über die physiologischen Herzgifte, sofern sie sich in den Veränderungen der Blutcirculation zu äussern vermögen. In meiner letzten Mittheilung über diese Gifte, werde ich auf diese Verhältnisse noch näher eingehen. Hier soll nur daran erinnert werden, dass es mir gelungen ist, durch Störungen dieser Art, sowohl das Entstehen der Unregelmässigkeiten im Herzschlage, die als Pulsus bigeminus oder trigeminus bekannt sind, als das Auftauchen der periodischen Schwankungen des Blutdrucks, die als Traube'sche Wellen bekannt sind, besonders aber der von mir im Jahre 1874 beschriebenen spontanen Schwankungen, auf das Leichteste erklärt werden können. Das functionell wichtige Gleichgewicht zwischen den Wirkungen der antagonistischen Nerven, (wie zwischen Vagi und Accelerantes, Vasodilatoren und Vasoconstrictoren) wird eben durch den Grad ihrer jeweiligen Erregung resp. Erregbarkeit unterhalten: diese Letztere hängt aber von den Mengen der betreffenden wirksamen Substanzen der Gefässdrüsen ab.

Die Annahme von unbekannten schädlichen Toxinen, die im Gleichgewicht erhalten werden müssen, ist daher eine ganz überflüssige Complication der auch ohnedies genug verwickelten Verhältnisse, die ausserdem auch nichts erklärt. Wenn Caselli bei der Erklärung der Hypertrophie der Hypophyse, nach Exstirpationen der Schilddrüsen sagt, dieselbe sei nicht als „vera ipertrofia compensatoria“, sondern „als der Ausdruck einer Arbeitsverstärkung ihrer eigenen Function“ aufzufassen, so spielt er nur mit Worten. Beide kommen auf dasselbe heraus, bei meiner Auffassung der Beziehungen zwischen den Schilddrüsen und der Hypophyse.

Die Erklärung der Krankheitserscheinungen, welche bei pathologischen Veränderungen der Hypophyse beobachtet werden, ist Sache der Pathologen.

An der Hand meiner Lehre von den Verrichtungen des Hirnanhangs wird eine solche Erklärung auch kaum grosse Schwierigkeit bieten. Man muss dabei unter diesen Krankheitserscheinungen genau diejenigen, welche bei Tumoren, Entzündungen, Tuberkeln, Abscessen der Hypophyse schon von den älteren Autoren

in Hunderten von Fällen beschrieben worden sind, von denen unterscheiden, welche bei der Krankheit *su generis* auftreten, die als Akromegalie bezeichnet wird. Die ersteren bestehen in Kopfschmerzen, psychischen Depressionen, epileptischen Krämpfen, Tobsucht, Wahnsinn, den mannigfaltigsten Ernährungsstörungen, endlich in Coma und Tod. Dabei sind nur die ersten zwei Symptome, die Kopfschmerzen und die psychische Depression, sowie das Koma, constante Begleiterinnen aller Erkrankungen der Hypophyse. Die anderen treten vereinzelt oder vereint in den mannigfachsten Varianten auf. Auch Störungen von Seiten des Gesichtssinnes wurden von vielen der älteren Pathologen häufig als Begleiterscheinungen der Hypophysengeschwülste aufgezählt. Merkwürdiger Weise waren sie nicht selten von einer Verschärfung des Gehörsinnes begleitet.

Die meisten allgemeinen Symptome der Erkrankungen der Hypophyse können allein aus deren Rolle, als Regulator der Hirncirculation, erklärt werden. Der Einfluss, welchen der Hirnanhang auf den allgemeinen Blutlauf und auf den Stoffwechsel nachgewissermaassen ausübt, kommt erst in zweiter Reihe in Betracht. Erschwert wird die Deutung der Krankheitssymptome dadurch, dass die pathologischen Processe der Hypophyse, wie schon die älteren Autoren wussten, häufig von analogen Veränderungen der Schilddrüsen begleitet sind¹⁾.

1) In einer, auch für die Physiologie der Hypophyse, in hohem Grade interessanten Untersuchung von Engel (19), die den neuen Autoren entgangen zu sein scheint, werden sogar Fälle von Erkrankungen der Hypophyse mit Sectionsbefunden mitgetheilt, wo nicht nur die Schilddrüse, sondern auch die Zirbeldrüse und die sympathischen Halsganglien pathologisch verändert waren. Auf Beziehungen der letzteren zur Hypophyse habe ich schon mehrmals aufmerksam gemacht. Dagegen gelang es mir erst in neuester Zeit an Gehirnen von Kälbern, die aus den Berner Oberland stammten, häufig schon makroskopisch leicht zu constatirende Formveränderungen der Zirbeldrüse zu constatiren. Meistens ist letztere abgeflacht, vergrößert bis zu 3 mm im Querschnitt, und besitzt ziemlich scharfe Ränder. Dieser Befund ist besonders interessant, wenn man sich erinnert, dass ich bei Berner Hunden nie eine normale Hypophyse finden konnte, und dass diese Thiere fast ausnahmslos kropfig sind. Die Hypophysen sind meistens atrophisch; die Hypophysenhöhle selten intact, meistens cystenartig erweitert oder ganz geschwunden, die Sella turcica entartet und verkrüppelt, häufig ganz eng und flach, mit höckerigen Knochenauswüchsen gefüllt. Dagegen habe ich bei mehr als 600 Hypophysen, die von Pariser Rindern und Schafen herstammten, — ausser einigen Knochenlamellen in der Dura und zwei

Etwas schwieriger gestaltet sich die Deutung des wichtigsten Symptoms der Akromegalie, das nur dieser Erkrankung der Hypophyse eigenthümlich ist, nämlich des riesenhaften Wachsthum gewisser Körpertheile, besonders des Knochensystems. Die erkennbaren pathologischen Processe in der Hypophyse weichen bei den Akromegalen nicht von denen ab, die man bei anderen Erkrankungen derselben beobachtet, wie auch die meisten obigen Symptome dieser letzteren in weniger ausgesprochener Form bei der Akromegalie zum Vorschein kommen. Woran mag also die monströse Entwicklung einzelner Skeletttheile liegen? Weder der Ausfall noch die Steigerung der normalen Verrichtungen der Hypophyse vermag, allein, genügende Rechenschaft über diese eigenthümlichen Wachsthumsanomalien zu geben. Soweit wir diese Verrichtungen wenigstens jetzt kennen, besonders, was die trophischen Wirkungen anbetrifft, können wir nur behaupten, dass dieselben sich besonders scharf in der Ernährung und Bildung der Knochen äussern. Bei thyreodektomirten Kaninchen mit hypertrophischer Hypophyse fand ich immer das Dach der Hypophysenhöhle bis auf die Eintrittsöffnung des Trichters verknöchert, was, nach meiner Auffassung der Functionsweise dieser Drüse, deren Thätigkeit erleichtern muss. Bei Hunden mit atrophischer Hypophyse findet man die verschiedensten Verunstaltungen des Türkensattels. Beispiele ähnlicher Verunstaltungen haben auch mehrere Sectionsbefunde beim Menschen geliefert.

Ueber die nähere Natur der trophischen Wirkungen der Hypophyse auf die Knochenbildung wissen wir nichts Bestimmtes. Unter den vielen Beobachtungen an Thieren mit Exstirpation der Hypophyse finden sich mehrere, in denen trotz der schweren Operation eine sehr merkliche Gewichtszunahme des Thieres constatirt wurde. Man wäre dadurch zur Annahme geneigt, die Hypophyse übe einen hemmenden Einfluss auf die Ernährung aus. Die ausserordent-

Mal zwischen den beiden Lappen der Drüse nie, makroskopisch wenigstens, irgend welche Abnormitäten constatirt.

Wenn die Schweizer Pathologen dem Studium der pathologischen Processe in der Schilddrüse, der Hypophyse und der Zirbeldrüse bei Thieren mehr Aufmerksamkeit schenken wollten, so würden sie, bei dem ausserordentlichen Materialreichtum, über die Aetiologie des Kropfes und der analogen Krankheiten schnell in's Klare kommen können. Jedenfalls verdanke ich dem Umstande, an so vielen strumösen Thieren experimentirt zu haben, manche wichtige Aufklärung über die Verrichtungen der Schilddrüsen und der Hypophyse.

liche Entwicklung des Knochensystems könnte also auf den Ausfall ihrer hemmenden Einflüsse zurückgeführt werden. Damit würden übereinstimmen die Beobachtungen über die Wirkungen der Hypophysensubstanz bei Akromegalen, die, wie ich constatirt habe, ganz gewaltige Gewichtsabnahmen herbeizuführen vermögen. Dagegen wäre die Gewichtszunahme einiger thyreodektomirten Kaninchen, bei compensatorischer Hypertrophie der Hypophyse, mit einer hemmenden Wirkung auf die Ernährung nur schwer in Einklang zu bringen.

Es kann also bei den Akromegalen, weder eine einfache Abnahme, noch eine Zunahme der Hypophysenfuction stattgefunden haben, sondern irgend welche Störung in ihrer Functionsweise, oder in der Zusammensetzung ihrer Producte, die eine Verwirrung in ihren trophischen Wirkungen erzeugt. Welcher Art diese functionellen Störungen sind, darüber werden wir erst Aufklärung erhalten können, wenn die chemische Natur dieser Producte näher bekannt und wenn deren Einfluss auf den Stoffwechsel in seinen Einzelheiten eruiert sein wird.

Von den anderen eigenthümlichen Symptomen der Akromegalie sind noch die Impotenz bei Männern und die Amenorrhö bei Frauen besonders hervorzuheben.

Die oben auf S. 571 beschriebene Beobachtung bei längerer Reizung der Hypophyse würde darauf hindeuten, dass man es hier mit einer Ausfallerscheinung einer normalen Function der Hypophyse zu thun hat. Auf welchen Wegen die letztere die Geschlechtssphäre beherrscht, dies vermögen erst fernere Untersuchungen aufzuklären.

Literatur.

- 1) E. v. Cyon, Die physiologischen Verrichtungen der Hypophyse. Dieses Archiv Bd. 81.
- 2) D. Lo Monaco e G. van Rynberk, Sulla Funzione dell' Ipofisi Cerebrale. Rendiconti della R. Accademia dei Lincei vol. 10.
- 3) E. v. Cyon, Die Verrichtungen der Hypophyse. Dritte Mittheilung. Dieses Archiv Bd. 73.
- 4) Derselbe, Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und des Herzens. S. 158. Bonn 1898.
- 5) Derselbe, Die physiologischen Herzgifte. Erster Theil. Dieses Archiv Bd. 73.
- 6) Derselbe, Die physiologischen Herzgifte. Zweiter Theil. Ibidem.

- 7) J. Athanasiu, La structure et l'origine du nerf dépresseur. *Journal de l'Anatomie et de la Physiologie* 1901. Nr. 3.
 - 8) E. v. Cyon, Die physiologischen Herzgifte. Dritter Theil. *Dieses Archiv* Bd. 74.
 - 9) Arn. Caselli, Studii anatomici e sperimentali sulla Fisiopatologia della Glandola pituitaria. Reggio nell' Emilia 1900.
 - 10) Gaglio, Ricerche di fisiologia e di scienze affini, ded. al prof. Luciani. Società Ed. Libreria. Milano 1900.
 - 11) E. v. Cyon, Die physiologischen Herzgifte. Vierter Theil. *Dieses Archiv* Bd. 77.
 - 12) Vassale e Sacchi, *Rivista sperim. di freniatria* vol. 20 p. 83. 1894.
 - 13) E. v. Cyon, L'innervation du cœur. *Dictionn. de Physiologie* Ch. Richet vol. 4.
 - 14) A. Loeb, *Deutsches Arch. f. klin. Medicin* Bd. 34 S. 449.
 - 15) J. Wenzel, Beobachtungen über den Hirnanhang fallsüchtiger Personen. Mainz 1810.
 - 16) Haller, Untersuchungen über die Hypophyse etc. *Morphologisches Jahrbuch* Bd. 25. 1896.
 - 17) Lloyd Andriezen, The Morphology, Origin and Evolution of the pituitary body etc. *British Medical Journal*. Jan. 1894.
 - 18) Collina, *Rivista sperim. di freniatria* vol. 25. 1898.
 - 19) Joseph Engel, Ueber den Hirnanhang und den Trichter. Inaug.-Dissert. Wien 1839. (Unter Rokitsansky's Leitung ausgeführt.)
-