

(Aus der Therapeutischen Klinik des Staatlichen Instituts für Ärztefortbildung
zu Kiew [Direktor der Klinik: Prof. A. Bernstein].)

Zur Pathogenese der adiposo-genitalen Dystrophie¹.

Von

Dr. R. M. Maislisch,
Assistent.

(Eingegangen am 8. Dezember 1932.)

Ogleich *Fröhlich* bereits im Jahre 1901 die adiposo-genitale Dystrophie als eine hypophysäre Erkrankungsform beschrieben hat, so gewinnt die Pathogenese und die Therapie derselben in letzterer Zeit ein besonderes Interesse im Zusammenhang mit den neuesten Ergebnissen, die auf die Funktion dieses endokrinen Apparates ein bestimmtes Licht werfen.

Im klinischen Bild dieser Erkrankung haben wir eine ganze Reihe von pathognomonischen Erscheinungen; wir wollen uns hier bloß bei dreien aufhalten, die im Lichte der neuen Anschauungen besonders interessant sind, und zwar sind es 1. die Veränderungen der sexuellen Sphäre, 2. die Fettsucht und 3. der bei solchen Kranken zuweilen auftretende Diabetes insipidus.

Dementsprechend wollen wir im weiteren einige unserer persönlichen Beobachtungen bringen, die wir beim Studium unseres Falles gemacht haben.

Die adiposo-genitale Dystrophie wurde zuerst von *Möhr* im Jahre 1841, dann — 1900 — von *Babinski* und 1901 von *Fröhlich* und später einzelne Fälle von *Cushing*, *Barthélemy* beschrieben.

Charakteristisch für diese Erkrankung ist die bedeutende und typische Fettablagerung, die Hemmung der Entwicklung des genitalen Apparates oder die Atrophie der vorher vollkommen normal entwickelten Geschlechtsorgane. Zuweilen kommt hinzu Diabetes insipidus.

Das Skelet nimmt entweder eunuchoiden oder zwergartige Proportionen an, oder es bleibt unverändert. Die Haut wird zart, glatt, glänzend; die Kopfhaare ändern ihr Wachstum gewöhnlich nicht, die Haare am Mons veneris, in den Achselhöhlen fallen allmählich oder recht rasch aus, Bart und Schnurbart wachsen nicht mehr. Bei Frauen haben wir Amenorrhöe, Libido sexualis nicht vorhanden; bei Männern — Störungen der Potenz, Libido sexualis verschwindet.

¹ Vortrag gehalten in der Therapeutischen Sektion der ENMO.

Die Temperatur ist gewöhnlich subnormal, Puls verzögert; häufig haben wir bedeutende Toleranz gegen Kohlehydrate, niedrigere Blutzuckerwerte, schwache Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems. Solche Patienten sind zumeist ruhiger Natur, teilnahmslos, gefügig; daneben haben wir zuweilen auch unmotivierter Lustigkeit, die von *Frankl-Hochwart* als „hypophysäre Stimmung“ bezeichnet wird.

Die Veränderungen des geschlechtlichen Apparates wurden schon vor langer Zeit mit den einen oder den anderen Veränderungen der Hypophyse in Zusammenhang gebracht; jetzt wird die Rolle dieses endokrinen Apparates besonders in bezug auf die Pathogenese der adiposo-genitalen Dystrophie — immer klarer.

Die experimentellen Arbeiten (*Biedl, Cushing, Aschner*) haben erwiesen, daß das Entfernen der Hypophyse bei Tieren eine Abnahme der geschlechtlichen Tätigkeit und Wachstumshemmung verursacht.

Crowe, Cushing, Homans konnten experimentell feststellen, daß die Entfernung des Nervenabschnittes der Hypophyse eine Zunahme der sexuellen Prozesse zur Folge hat; man gewinnt den Eindruck, daß die Neurohypophyse auf den Drüsenteil der Hypophyse hemmend einwirkt.

Da wir nicht die Möglichkeit haben, uns hier bei der interessanten modernen Frage über die anatomo-physiologische Struktur der einzelnen Teile der Hypophyse länger aufzuhalten, so können wir bloß nebenbei bemerken, daß die Pars anterior drüsig gebaut ist, ihr Inkret in den Blutstrom abgibt und auf den Körperwuchs, auf die Entwicklung des geschlechtlichen Apparates und auf den Stoffwechsel im weiten Sinne des Wortes einen entscheidenden Einfluß ausübt.

Die Rolle des mittleren Lappens als hormonbildendes Organ ist offenbar unbedeutend.

Der Hinterlappen produziert Hormone, die im Wasserhaushalt eine bedeutende Rolle spielen und die richtige Verteilung des Fettes im Organismus regulieren.

Es muß gesagt werden, daß die Rolle des Hinterlappens nach den modernen Anschauungen nicht so scharf umrissen ist, und daß an den oben angeführten Funktionen nicht bloß der Hypophysenhinterlappen, sondern auch die benachbarten Gebiete des Hirns beteiligt sind.

Wenn nun die Hypophyse durch ihre Funktion die genito-sexuelle Sphäre eigenartig verändern kann, so können Veränderungen in dieser Sphäre ihrerseits auf die Hypophyse zurückwirken.

Offenbar besteht ein schwer faßbarer Zusammenhang in Form eines zarten, sich verflechtenden Netzes — zwischen dem Hirnnervenapparat und der Geschlechtssphäre.

Wird das genitospinale Zentrum oder das sexuelle Rindenzentrum von irgendeinem Prozeß betroffen, so sinkt die Libido sexualis — wir haben einen asexuellen, frigiden Typ (*Bechterew*).

Folglich kann eine Störung der sexuellen Sphäre nicht nur durch eine Erkrankung des genitalen Apparates bedingt sein, sondern sie kann auch von anderen, aus dem Hirnnervengebiet ausgehenden Impulsen abhängen.

Die Inkretion des Hodens soll nach *Biedl*, *Aschner* in bedeutendem Maße von der Funktion des Hypophysenvorderlappens abhängig sein. Bei Hunden mit exstirpierter Hypophyse fanden *Ascoli* und *Legnani* eine Hemmung der Spermatogenese; dieses spricht für einen Zusammenhang des germinativen Teils des Hodens mit dem Hypophysenvorderlappen. Später konnten *Steinach*, *Kun*, *Kraus* feststellen, daß nach einer Vorbehandlung durch Hormone des Vorderlappens der interstitielle Teil des Hodens größer wurde. *Borst* konnte bei jungen männlichen Mäusen durch Injektion von Vorderlappenpräparaten primäre Veränderungen des Hodens bewirken, und er hat vollkommen Recht, wenn er die Anormalitäten der sexuellen Sphäre als pathologische Symptome seitens der Hypophyse — ihres Vorderlappens — anspricht. Nach den Untersuchungen von *Smith* konnte erwiesen werden, daß bei Implantation von Vorderlappen an infantile Mäuse im Hypophysenvorderlappen derselben deutliche und typische histologische Veränderungen auftraten; ferner beobachtet man beim entsprechenden Objekt am Hoden eine verstärkte Tätigkeit des sekretorisch-geschlechtlichen Apparates.

Also ist die Hodeninkretion nicht autonom, sondern sie steht in einem Zusammenhang mit einem anderen, aktiv wirkenden Hormon, das durch eine andere Drüse — den Hypophysenvorderlappen — produziert wird. Von diesem geht ein aktiver Impuls zu den Testikeln.

Werden nun die aktivierenden Impulse im Vorderlappen gehemmt, so wird die regelmäßige Arbeit der Hodeninkretion sofort unterbrochen. In den Versuchen von *Steinach*, *Kun* bewirkt das Ausfallen von Hypophysenvorderlappeninjektionen umgekehrte Erscheinungen sexueller Natur, was wiederum erweist, daß zwischen dem Hoden und dem Strom des Vorderlappenhormons ein Zusammenhang besteht.

Wir müssen bemerken, daß das Vorderlappenhormon nicht bloß ein Hormon der sexuellen Sphäre ist, es ist zugleich ein Aktivator der Inkretion der Geschlechtsdrüsen. Es ist nicht spezifisch für ein bestimmtes Geschlecht — so bewirkt die Inkretion des männlichen Vorderlappens beim weiblichen Geschlecht das Wachstum und die Entwicklung eines infantilen Ovars und umgekehrt.

Foa und *Wiesner* bemerkten bei ihren Versuchen schon früher diese Wirkung des Vorderlappens, jedoch bloß die weiteren Versuche anderer Autoren lassen annehmen, daß die Dysfunktion des Geschlechtsapparates kausal durch eine temporär oder anhaltend geschwächte Funktion des Hypophysenvorderlappens bewirkt wird; früher meinte man, daß dieses am Geschlechtsapparat selbst liegt.

Zwischen den Geschlechtsdrüsen und dem Hirnanhang scheint eine unsichtbare Brücke zu liegen, die fortwährend Impulse hierher und dorthin übergibt. Diesen Umstand konnte *Schleidt* sogar histologisch nachweisen, indem er in der Hypophyse strukturelle Veränderungen — als eine Folge von bestimmten Veränderungen der Struktur und der Funktion der Geschlechtsdrüsen — vorfand.

Im Jahre 1927 berichteten *Zondek* und *Aschheim* als erste, daß es ihnen gelungen sei, das Vorderlappenhormon zu gewinnen, das sie als „Prolan“ bezeichneten; es soll, wie schon erwähnt, die Funktion der Geschlechtsdrüsen anspornen, infantile Geschlechtsorgane hyperplasieren, die Funktion des Hodens und des Ovars stimulieren, die Ovarialhormone mobilisieren — kurz gesagt — es ist ein kräftiger Motor des ganzen Geschlechtslebens des betreffenden Individuums.

Da die Entdeckung des Prolans in der Bewertung von verschiedenen biologischen Prozessen eine neue Epoche schafft und die Beteiligung desselben in den pathogenetischen Erscheinungen der adiposo-genitalen Dystrophie eine bedeutende Rolle spielt, so sehen wir uns veranlaßt, die Frage über das Prolan im Lichte der modernen Anschauungen etwas zu klären.

Zondek fand das „Prolan“ im Harn von schwangeren Tieren und Frauen. Bei normalem sexuellen Zyklus enthält der Harn nur wenig weibliches Sexualhormon, in den ersten Schwangerschaftsmonaten kommen auf ein Liter Harn einige Hundert Hormoneinheiten, in den letzten Schwangerschaftsmonaten wird bis 10 000 Einheiten ausgeschieden.

Im weiteren wurde isoliert das Hormon „Prolan A“ und das „Prolan B“ gewonnen. Bei Schwangerschaft haben wir massenhafte Ausscheidung dieser beiden Prolane, bei Kastrierung verstärkte Produktion bloß des „Prolan A“, niemals des „Prolan B“.

Offenbar muß der Ausfall eines bestimmten Abschnittes des Geschlechtsapparates auf irgendeine unbekannte Weise eine verstärkte Funktion eines bestimmten Teils der Zellen der Hypophysenvorderlappen bewirken. Der Rhythmus der Arbeit der Vorderlappenzellen wird durch Impulse bedingt, die von den Geschlechtsorganen ausgehen. Es ist klar, daß die qualitativ und quantitativ veränderte Funktion der Eierstöcke im Vorderlappen eine Umstellung der gewöhnlichen, vorher normal-rhythmischen Funktion hervorruft.

Die Ausscheidung der Hormone — der Prolane — wird bewirkt durch den Rhythmus der Funktion der Eierstöcke und der Uterusschleimhaut.

Woran liegt es nun, daß bei Schwangerschaft, Kastration, Klimax eine anormal große Prolanmenge produziert wird?

Eine größere A-Prolanmenge wird bei Schwangerschaft, Klimax und Kastration produziert, entweder infolge der temporären Hyperfunktion des Vorderlappens, der während dieser Zeit von keinen hemmenden

Einflüssen des Ovars beeinträchtigt wird, oder weil die Inkrete frei zirkulieren.

Prolan finden wir nicht bloß im Harn von Frauen, sondern auch bei Männern. Psycho-sexuelle Momente können einen Reiz des Vorderlappens zur Zeit der sexuellen Aktivität auslösen, daher können Hormone — Prolane in dem Hodensekret vorgefunden werden.

Es ist nun klar, daß der Hypophysenvorderlappen nicht spezifische Hormone für ein bestimmtes Geschlecht produziert.

Also beruht die geschlechtliche Inkretion bei normalen Verhältnissen auf einer normalen Funktion des Vorderlappens und der Geschlechtsdrüse. Dieses wurde durch die Versuche von *Borst* an 113 Versuchstieren auch histologisch nachgewiesen.

In der Klinik ist das Prolan zu empfehlen bei Dysfunktion des Geschlechtsapparates, bei Hemmung der Funktion des Vorderlappens, bei asexuellen Prozessen, bei schlechtem Ernährungszustand als Mastkur, bei hypophysärer Kachexie, bei adiposo-genitaler Dystrophie.

Im weiteren werden wir auf die Anwendung des Prolans in unserem Falle von adiposo-genitaler Dystrophie noch zurückkommen.

Bei adiposo-genitaler Dystrophie haben wir Diabetes-insipidus-Symptomenkomplex.

Wie läßt sich die Pathogenese desselben vom Standpunkte der Hormonentheorie erklären?

Die Pathogenese des Diabetes insipidus wurde schon längst allseitig erwogen und mit Hilfe von langandauernden Experimenten genau studiert, es wollte scheinen, daß die früheren feststehenden Theorien hinsichtlich der Pathogenese unerschütterlich dastehen; jedoch haben die neuen Ergebnisse auf dem Gebiete der Endokrinologie Veranlassung gegeben, dem sich so schön verflechtenden Hormonensystem eine der Hauptrollen zuzuschreiben.

Wir wollen hier vom Standpunkte der modernen Anschauungen bloß das Wesen des Wasserhaushaltes bei der adiposo-genitalen Dystrophie betrachten.

Nach *Aschner* und *Leschke* soll ein Wasserzentrum bestehen, das im Hypothalamus liegt. An Hand seiner Versuche rückt *Aschner* die Theorie der Wechselwirkung zwischen Hypophysenhormon und Wasserzentrum in den Vordergrund; er bezeichnet dieses Hormon als erster als negatives Hormon, das auf das Wasserzentrum hemmend einwirkt.

Also soll im Organismus durch das Hypophysenhormon eine Wasserökonomie bewirkt werden, sobald aber das Hormon seine auf das Wasserzentrum hemmend wirkende Funktion unterbricht, tritt nach den Autoren *Moliton*, *Picka*, *Mehes* u. a. m. ein unaufhaltsamer Wasserstrom ein, als Folge haben wir die pathologische Diurese.

Einen deutlichen, hemmenden Effekt ergibt das Hypophysenextrakt. Die Versuche von *Baily*, *Bremer*, *Houssay*, *Karul* erweisen, daß nach

einem Stich in den Hypothalamus andauernde und starke Diurese auch dann auftritt, wenn ein Zusammenhang der Nieren mit dem Nervensystem absolut ausgeschlossen wird; diese Versuche beweisen, daß der unaufhörliche Harnstrom nicht von der Nierenfunktion abhängt.

Als man zahlreiche Fälle von Akromegalie mit Diabetes insipidus und auch Fälle von adiposo-genitaler Dystrophie ebenfalls mit Diabetes insipidus beobachtet hatte, und daraufhin die experimentellen Arbeiten von *Magnus, Schafer, Herring, Franka* erschienen, fiel die Frage hinsichtlich des Reizes des Wasserzentrums als kausales Moment von selber weg, und in der Genese trat in den Vordergrund die Frage über die Beteiligung des endokrinen Apparates und des damit in Verbindung stehenden vegetativen Nervensystems.

v. de Velden und *Farini*, die die therapeutische Wirkung des Extrakts des hinteren Hypophysenhinterlappens bei Diabetes insipidus entdeckten, erwiesen, daß das Hinterlappenextrakt die Störungen des Wasserhaushalts in einer bestimmten Weise, in der gleichen Weise wie das Insulin die Störungen des Kohlehydratstoffwechsels reguliert.

Wo wird nun dieses Hormon produziert?

Trendelenburg und *Dixon* konnten aus dem Tuber cinereum ein Inkret gewinnen, das in gleicher Weise wie das Hypophysenhinterlappeninkret wirkt. Störungen des Tuber cinereum unterbrechen den Zustrom des Hormons, wenn auch die Hypophyse funktionell nicht gelitten hat. Nun begreifen wir die Versuche von *Trendelenburg, Sato, Burguin*, die aus dem Tuber cinereum von hypophysektomierten Hunden ein antidiuretisches Hormon gewannen. Also kann der Tuber cinereum nicht nur das Inkret durchleiten, sondern er scheint dasselbe in einer etwas anderen kolloidalen Struktur zu produzieren.

Nach der Ansicht von vielen Autoren kann auch die Pars tuberalis ein Inkret produzieren.

Wie wollen nebenbei bemerken, daß der Hypophysenhinterlappen 2 verschiedene Substanzen produziert, die eine — das Orastin — wirkt auf den Uterus, die andere — das Tonephin — auf die Gefäße, die Darmmuskulatur und auf die pathologische Diurese — auf den Gewebe-Salzhaushalt (*Oliver-Klamm* 1929).

Jedenfalls sprechen die Ergebnisse der jüngsten Zeit dafür, daß der Wasserhaushalt und der Gewebe-Salzstoffwechsel durch das hormonale System der Hypophyse und den Tuber cinereum reguliert werden.

Ein beständiges Symptom einer adiposo-genitalen Dystrophie ist die Fettsucht.

Welches ist die Pathogenese der Fettsucht?

Auch für die Erklärung der Pathogenese der Fettsucht wird — vom Standpunkt der modernen Anschauungen — wiederum die Hormonentheorie herbeigezogen. Die Rolle der Fettzentren wird jedenfalls in den

Hintergrund gerückt — die erste Stelle gehört der Kraft der hormonalen Faktoren.

In jüngster Zeit unterscheidet man Hormone mit lipogenen Eigenschaften — Insulin — und antilipogene Hormone — Adrenalin, Hypophen, Thyroxin. Ein und derselbe Stoffwechsel kann lipogenen und antilipogenen Hormonen unterliegen. Daraus will ergehen, daß die normale Fettablagerung im Organismus vom quantitativen Verhältnis der antilipogenen und der lipogenen Kräfte abhängt. Das Prävalieren der lipogenen Hormone kann eine zeitweilige Erscheinung sein, darauf tritt ein Übergewicht seitens der antilipogenen Hormone ein, und als Folge haben wir an Stelle der Fettsucht Abmagerung.

Auf diese Weise läßt es sich erklären, daß die Fettsucht vom Typus *Fröhlich* in eine Kachexie vom Typus *Simmonds* übergeht, der Grundumsatz hier und da jedoch auf denselben Werten beharrt. So wiesen wir, daß eine Hyperfunktion der Schilddrüse einen verstärkten Grundumsatz ergeben kann, der Patient dabei dennoch nicht abmagert, sondern sogar an Fett zunimmt. Die einzig mögliche Erklärung drängt sich uns unwillkürlich auf — es handelt sich hier um eine Störung des Gleichgewichtes zwischen den lipogenen und den antilipogenen Hormonen. Durch diese Beteiligung der Hormone ließe sich erklären das Bestehen eines fetten und eines mageren Diabetikers, eines fetten und eines mageren Basedowkranken und die Disharmonie zwischen dem faktischen Fettpolster und dem Grundumsatz.

Jedoch befindet sich die Fettgenese nicht bloß unter dem Einfluß des inkretorisch-hormonalen Systems; ihre Dynamik hängt ab auch vom zentralen und dem vegetativen Nervensystem (wir wollen erwähnen die Lipoiddystrophie, die symmetrischen Lipomatosen, Fettsucht bei kongenitaler oder erworbenener Lues, nach epidemischer Encephalitis usw.).

Nun wollen wir kurz die Anamnese unseres Falles anführen.

Der 41jährige M.-ko kam am 24. 4. 29 in unsere Klinik mit Klagen über übermäßigen Durst — 6—10 000 ccm Flüssigkeit, starke Diurese — 9000—10 000, pathologische Fettablagerung, bedeutende Verminderung der Geschlechtsorgane und andere Erscheinungen asexueller Natur. Erkrankte vor 10 Jahren, als diese Erscheinungen sich nach einem im Jahre 1916 überstandenen Abdominaltyphus entwickelten. Verheiratet vom 23. Lebensjahre ab, hat eine 20jährige, vollkommen gesunde Tochter.

Wir bringen hier nur kurz den Status praesens. Pathologische Fettablagerung am Bauche, an der Brust, an der Symphyse und am Halse. Absolut keine Haare an der Symphyse und in den Achselhöhlen, Penis wie bei einem 8—10jährigen Knaben, Handlinien wie bei einer Frau, keine Libido sexualis. Seitens des Nervensystems normal. Innere Organe o. B.

Harnbefund: wässriger, saurer, klarer Harn; spezifisches Gewicht 1001, Eiweiß, Zucker nicht vorhanden; im Bodensatz einzelne Leukocyten. Blutbefund: Hämoglobin 76%, Erythrocyten 4 200 000, Leukocyten 8000, FI 0,8, Neutrophile, stäbchenförmige 13%, segmentierte 46,5%, Eosinophile 4%, Monocyten 4%, Lymphocyten 32%, Basophile 0,5%, Thrombocyten 168 000, Blutzucker 79 mg, Cholesterin 310 mg, Lipase 11, Protease 0,51, Katalase-Index 18,87, Peroxy-

dase 54,4. Restazot im Blute 53 mg, Natr. chlor. im Blute 650 mg, WaR. negativ.

Augenhintergrund normal. Schädelröntgenoskopie normal. Seitens des Knochensystems keine Veränderungen.

Von den angewandten verschiedenen funktionellen Untersuchungsmethoden der endokrinen Erkrankungen wollen wir bloß einige erwähnen. Die Symptome *Maranon*, *Lian* und *Bram* erwiesen sich negativ. Die *Cushingsche* Probe mit Pituitrin und Zuckerbelastung ergab keine Glykosurie. Die Salzprobe ergab unbedeutende Abnahme der Diurese und NaCl-Retention in den Geweben. Die „Durstprobe“ vertrug Patient nur mit Mühe.

Beim Studium des betreffenden Falles — als einer typischen Störung des ganzen Hypophysenapparates und besonders mit Störungen des Wasserhaushaltes, wollten wir an erster Stelle bestimmen, in welcher Weise die in verschiedenen Kombinationen eingeführten verschiedenen Inkrete und auch andere Mittel auf diese Erkrankung, d. h. auf die Veränderung des Wasserhaushalts — einwirken.

Wir begannen mit dem Pituitrin.

Auf die Pituitrinprobe reagierte Patient durch bedeutende Abnahme der Harnmenge, des Durstes, durch eine höhere Konzentration des Harns bis 1010, die Diurese sank von 6000 bis 2860; die Menge der Chloride sank von 16 g auf 7,8 g.

Tabelle 1.

	Ein- geführte Flüssigkeit	Diurese	NaCl im Harn	Gasstoff- wechsel nach <i>Krogh</i> in %	Gewicht des Kranken
Ohne Therapie	6600	7000	4,1	— 49	86
Pituitrin: Nach der Injektion .	640	2000	7,8	— 39	87
Adrenalin:					
Vor der Injektion	4500	5190	4,6	— 45	85,8
Nach der Injektion	6000	6710	5,4	— 28	—
Pituitrin + Adrenalin	4000	4610	4,1	— 35	85,9
Salyrgan:					
Vor der Injektion	5720	6500	4,6	—	—
Nach der Injektion	2880	4710	20,2	+ 10	85,2
Am nächsten Tag	4000	7000	6,3	+ 10	85,8
Pituitrin + Salyrgan:					
Vor der Injektion	4500	5000	4,3	+ 10	85,2
Nach der Injektion	2700	3950	31,6	+ 10	87,5
Thyreoidin	3040	3150	5,1	+ 4	86,2
Prolan:					
Vor der Injektion	4000	4100	4,1	— 33	84
Nach der Injektion	4400	4600	8,6	— 34	82,7

Wiederholte Pituitrinproben gaben Diurese 3370 ccm, das spezifische Gewicht stieg bis 1011. Vor dem Versuche war der Gasstoffwechsel nach *Krogh* durchschnittlich auf 49 % gesunken, 24 Stunden nach dem Versuche auf 39 %. Am Kontrolltage hatten wir ohne Injektion Sinken des Gasstoffwechsels auf 48 %, d. h. die ursprünglichen Werte.

Weiter gingen wir auf das Adrenalin über. Dieses gab einen umgekehrten Effekt, verursachte Polyurie und Hypochlorurie, d. h. es verstärkte die Kontrollpolyurie und die Hypochlorurie. Nach der Adrenalininjektion — 1 ccm — wurden 6710 ccm Harn, 5,4 g Chloride ausgeschieden; eingeführt wurden 6000 g Flüssigkeit, bei der Pituitrinprobe 640 ccm Flüssigkeit. Die Adrenalinprobe ergab keinen Zucker im Harn, der Gasstoffwechsel war auf 28 % gesunken, bei der Pituitrinprobe war er auf 39 % gesunken.

Die Toleranzprobe mit Pituitrin gegenüber den Kohlehydraten — 2 ccm — ergab ebenfalls keinen Zucker im Harn; der Blutzucker sank von 79 mg bis auf 69 mg; bei Zuckerbelastung mit Konfitüren — 200 g + Pituitrininjektion — ebenfalls kein Zucker im Harn, der Blutzucker sank nur wenig, von 79 auf 78 mg, der Gasstoffwechsel war bei diesen Toleranzproben, z. B. vor der Adrenalinprobe bis auf 45 %, eine Stunde nach der Injektion bis auf 28 % gesunken.

Ferner wollten wir feststellen die Wirkung einer kombinierten Pituitrin-Adrenalininjektion. Nach unseren Vermutungen mußte eine solche Injektion mittlere Werte ergeben; dieses war auch in der Tat der Fall. Es wurden ausgeschieden 4610 g Harn (bei gesonderter Injektion von Pituitrin und Adrenalin wurde das Doppelte ausgeschieden), NaCl 4,1 g. In der Arbeit von *Tynker* ergaben Adrenalin und Pituitrin die gleiche antagonistische Wirkung auf den Wasser-Salzstoffwechsel.

Als wir den Einfluß auf den Gewebsstoffwechsel untersuchten, ergab das Pituitrin Wasserretention im Gewebe, das Adrenalin dagegen einen Wasserstrom aus dem Gewebe. Diese Untersuchungen machten wir nach der *McClureschen* Quaddelmethode, die darin besteht, daß sie uns zeigt, wie rasch der Quaddel an der Stelle der subcutanen Injektion von 0,1 ccm steriler 0,7% NaCl-Lösung verschwindet.

Offenbar werden die Hypophyse und die Nebenniere in den Kreis der Drüsen hineingezogen, die die Diurese und den Wasser-Gewebe-Salzstoffwechsel regulieren. Welcher ist der Mechanismus dieser Wirkung? Nach *Zjukow, Dale* wird die Diurese vom Adrenalin gewöhnlich vermindert; bei uns hat das Adrenalin die Diurese gesteigert. Wir können uns dieses auf folgende Weise erklären: Bei normal funktionierendem Hinterlappen wird eine Adrenalininjektion tatsächlich die Diurese vermindern; im gegebenen Falle war der Hinterlappen krank, die Funktion desselben geschwächt, er hatte seine Fähigkeit — die Diurese zu vermindern — eingebüßt, und wenn das Adrenalin bei normalen Verhältnissen die Funktion des Hinterlappens stimuliert, so kann diese stimulierende Wirkung der Nebenniere bei krankem Hinterlappen keinen Effekt ausüben.

Im weiteren nahmen wir das Thyreoidin (0,15 × 2); die Diurese sank (Harn 3150 — es wurden eingeführt 3040 g Flüssigkeit, Chloride 5,1 g). Am folgenden Tage hatten wir noch weniger Harn, 2200 g, Chloride

1,54 g. Also hatte das Thyreoidin entgegen seiner gewöhnlichen diuretischen Wirkung eine Abnahme der Diurese und geringere NaCl-Ausscheidung zur Folge. Der Gasstoffwechsel war vor dem Thyreoidin um 35 % gesunken, nachher stieg er um 4 %. Als wir die Dosis vergrößerten ($0,3 \times 2$), hatten wir Harn 3500 g, NaCl 5 g.

Wir müssen bemerken, daß *Tynker* bei Diabetes insipidus Insulin einführte und die gewöhnliche Wasserretention in den Geweben nicht vorfand, dagegen eine stärkere Wasserausscheidung aus den Geweben nachweisen konnte.

Wie wir sehen, werden die Extrakte der endokrinen Drüsen in die Wasser-Salz-Stoffwechselprozesse mit hineingezogen und ergeben — wie aus unseren Versuchen zu ersehen ist — eine umgestellte pharmakodynamische Wirkung.

Es kam uns der Gedanke, bei dieser Gelegenheit die Wirkung des Diuretikums — des Salyrgans — nachzuprüfen. Nach der Salyrganinjektion wurde die Diurese nicht stärker, sondern sogar geringer. Als wir dem Salyrgan Pituitrin hinzufügten, konnten wir uns überzeugen, daß die Diurese bedeutend abnahm — es wurden ausgeschieden 3950 g Harn, NaCl 31,6 g.

Wir sehen, daß die Niere unseres Kranken unter dem Einfluß von Pituitrin, das gewöhnlich eine stärkere Harnkonzentration und unbedeutende Zunahme des aus den Geweben ausgeschiedenen NaCl ergibt, eine geringere Diurese zeigte, als wir dem Pituitrin Salyrgan hinzufügten, das wie bekannt eine bedeutend stärkere Diurese mit starker NaCl-Ausscheidung hervorruft; also gab uns das Salyrgan eine umgestellte Wirkung in bezug auf die Wasserausscheidung, behielt jedoch seine Wirkung als ein Faktor, der die Gewebesalze ausscheidet. Diese Niere konnte sogar bei verminderter Harnmenge den einen Tag bedeutende NaCl-Ausscheidung zeigen und am nächsten Tage sich rasch anpassen und sogar bedeutende Diurese mit geringer NaCl-Menge aufweisen.

Gewöhnlich gibt das Salyrgan eine bedeutende Zunahme der Diurese; dabei wird das Blut dichter. Bei pharmakologisch veränderter Wirkung haben wir natürlich Erscheinungen von Hydrämie. Als wir bei der kombinierten Salyrgan-Pituitrininjektion eine geringere Diurese als bei Salyrgan allein fanden, konnten wir dieses nur dadurch erklären, daß unter dem Einfluß des Pituitrins Hydrämie und Wasserretention in den Geweben eingetreten waren, und daß dieses, entgegen der Regel, auch bei Salyrgan auftrat. Die *McCluresche* Quaddelprobe zeigte eine solche Wasserretention in den Geweben.

Also kann man mit Hilfe des Pituitrin und des Salyrgan dem Organismus auf eine bestimmte Zeit die Fähigkeit verleihen, Wasser in den Geweben zu retenieren.

Paradox scheint bloß auf den ersten Blick der Umstand, daß ein so kräftiges Diuretikum wie das Salyrgan im betreffenden Falle bei

einem Kranken mit einer so starken Polyurie die pathologische Polyurie nicht verstärkt, sondern sie sogar vermindert. Dieses findet seine Erklärung in den Beobachtungen von Prof. A. B. Bernstein. Wie aus der Arbeit von Prof. Bernstein zu ersehen ist, mobilisiert das Salyrgan vorwiegend die Gewebeflüssigkeit und ermüdet zugleich in weitem Maße die Nieren. Bei unserem Patienten, bei dem die bedeutende Polyurie die von ihm getrunkene Flüssigkeitsmenge überstieg, war sie natürlich entstanden auf Rechnung der Gewebeflüssigkeit. Und als wir das Salyrgan einführten, um die Gewebeflüssigkeit zu mobilisieren, war sie bereits erschöpft.

Andererseits ermüdet das Salyrgan, wie schon erwähnt, die Nieren; dieselben waren bei unserem Patienten mit Diabetes insipidus und so starker Polyurie schon ohnehin ermüdet; ganz natürlich ist es, daß wir bei der Kombination dieser zwei Faktoren an Stelle einer Verstärkung des diuretischen Effektes im Gegenteil Verminderung der Diurese beobachten mußten; zugleich behielt das Salyrgan seine Eigenschaft, das NaCl in weitem Maße aus dem Organismus auszuschcheiden, was wir auch an unserem Kranken sehen, bei dem an Stelle von 4—5 31 g NaCl ausgeschieden wurden.

Es interessierte uns noch die Frage, ob bei der betreffenden Erkrankung auch der Vorderlappen am Wasserstoffwechsel beteiligt ist; wir nahmen daher, außer den obenangeführten Präparaten auch Hypophysenvorderlappenextrakt — das neue *Prolan*. Neben der Bestimmung seiner Wirkung auf den Wasserstoffwechsel wollten wir auch nachprüfen, in welcher Weise es auf die übrigen pathogenetischen Erscheinungen einwirkt. Was den Einfluß des Prolans auf den Wasserstoffwechsel anbetrifft, so können wir mit Bestimmtheit sagen, daß seine diesbezügliche Wirkung, wie es von einem Vorderlappeninkret auch zu erwarten war, erfolglos blieb. So ergab die Diurese keinerlei Schwankungen, das NaCl bloß unbedeutende. Was die Wirkung des Prolans auf den Gasstoffwechsel anbelangt, so können wir bemerken, daß derselbe nach einer Reihe von Injektionen anstieg und im Laufe von einigen Tagen zwischen 24—26—28 % schwankte. 2 $\frac{1}{2}$ Stunden nach der Injektion konnte der Gasstoffwechsel bis 4 % gehoben werden. Einen Einfluß auf die Struktur der Genitalien und auf die sexuelle Sphäre konnten wir nicht feststellen, wir bemerkten bloß einen unbedeutenden Haarwuchs an der Symphyse (Tabelle 2).

Da die Fettsucht bei adiposo-genitaler Dystrophie ein beständiges Symptom ist, versuchten wir bei der Behandlung dieses Falles die progredierende Fettansammlung aufzuhalten.

Wir regulierten die Diät bei der Bedingung, daß die Eiweißvorräte erhalten blieben. Um die Fettansammlung zu vermindern, verordneten wir Leibesübungen unter Leitung eines Facharztes, Dr. Kunitzky. Die systematischen Leibesübungen sollten: 1. Den Nerven-Muskeltonus

Tabelle 2. Prolan.

Datum		Ein- geführte Flüssigkeit	Diuresis	in Chloride g	Gasstoff- wechsel nach Krogh	Norm nach Benedikt	in Gasstoff- wechsel %	Gewicht des Kranken
29. 3.	Vor der Prolaninjektion	4000	4100	4,1	1203	1780	— 33	84
30. 3.		4400	4600	4,2	1244	1807	— 32	84,6
31. 3.	Prolan 0,5 (30. 3.) . .	4400	5000	9,0	1243	1784	— 31	84,4
2. 4.	Prolan 0,5 (31. 3.) und 0,5 (1. 4.)	3300	4620	—	1490	1769	— 23	83,3
2. 4.	2 Std. nach der Prolan- injektion	—	—	—	1555	1769	— 16	83,3
4. 4.	Vor der Prolaninjektion	4400	4950	9,8	1304	1762	— 28	82,8
4. 4.	Nach der Injektion von 0,6 Prolan	—	—	—	1364	1759	— 26	85,8
4. 4.	2½ Std. nach der Injek- tion	—	—	—	1306	1782	— 27	84,2
5. 4.	Injektion von 0,75 Prolan	4400	4600	8,64	1467	1695	— 24	82,7

kräftigen, 2. die Fettmenge vermindern und 3. den Stoffwechsel anspornen. Schwedische Gymnastik ohne Belastung, dreimal täglich, à 8 Übungen, jede Übung 3—5 mal, dabei Atemübungen. Die Kontrolle zeigte uns, daß die Dynamometrie auf 7 %, die Spirometrie auf 2,6 %, der Gasstoffwechsel auf 20—30 % gestiegen waren.

Zusammenfassend müssen wir bemerken, daß die klinisch-experimentelle Untersuchung unseres Falles uns die Möglichkeit verlieh, an diesem lebenden Objekt den kombinierten Mechanismus und die Wirkung der Inkrete verschiedener Blutdrüsen (Hypophyse, Pankreas, Nebenniere, Schilddrüse) nachzuprüfen. Wir konnten beobachten sowohl die isolierte Wirkung eines jeden dieser Präparate als auch die Summe ihrer Wirkung in verschiedenen Kombinationen.

Wir bemühten uns, die Wirkung dieser Mittel auf den Wasserhaushalt zu erklären, und benutzten zu diesem Zwecke unseren Fall, wo so bedeutende Störungen dieses Stoffwechsels vorlagen.

Wir fanden ferner bei der betreffenden Erkrankung eine Umstellung der pharmako-dynamischen Wirkung bestimmter Diuretica, z. B. Salyrgan, was unseres Erachtens beim weiteren Studium dieser Erkrankung und der Pharmako-Dynamik der Diuretica von Nutzen sein könnte.

Wir prüften bei dieser Gelegenheit auch das Prolan, das beim Studium der endokrinologischen Fragen eine neue Etappe bildet.

Die Analyse des betreffenden Falles ließ uns den Schluß ziehen, daß es sich hier um eine Reihe von pathogenetischen Erscheinungen handelt, die auf eine multiple Störung von verschiedenen Abschnitten der Hypophyse und der benachbarten Teile hinweisen und multiple pathologische Erscheinungen — je nach der Affektion dieser verschiedenen Abschnitte der Hypophyse und ihrer verschiedenen, veränderten Funktion zur Folge haben.

Literaturverzeichnis.

- Adlersberg*: Klin. Wschr. 1930, Nr 25. — *Arb. Polikl. inn. Krkh. Moskauer Univ.* 1929. — *Aronowitz-Derankowa*: Vrač. Gaz. (russ.) 1930, Nr 5. — *Baranski, Bussel*: Handbuch für Kinderheilkunde. 1930. — *Basilewitz*: Ukrain. med. Visti 1929, Nr 6. — *Bauer*: Klin. Wschr. 1927; 1930, Nr 14. — *Below*: Physiologie der Typen. 1924. — *Berblinger*: Klin. Wschr. 1928, Nr 7; 1929, Nr 36. — *Bernstein*: Ukrain. med. Visti 1928, Nr 7/8. — *Biedl*: Innere Sekretion. 1914. — *Blonskaja*: Ukrain. med. Visti 1930, Nr 1/2. — *Bogomoletz*: Krise der Endokrinologie. 1927. — *Borst*: Dtsch. med. Wschr. 1930, Nr 27. — *Brühl*: Klin. Wschr. 1929, Nr 38. — *Falta*: Innere Sekretion. 1914. — *Falta, Högler*: Klin. Wschr. 1930, Nr 39. — *Frank*: Med. Klin. 1929, Nr 18. — *Freund, Jongh, Laqueur*: Münch. med. Wschr. 1930, Nr 17. — *Fuld*: Neues zum Wasserstoffwechsel. Prakt. Med. (russ.) 1927, H 4. — *Grote*: Klin. Wschr. 1930, Nr 30. — *Hirsch*: Dtsch. med. Wschr. 1930, Nr 29. — *Hitzenberger, Merkle*: Wien. Arch. inn. Med. 19, H. 2 (1929). — *Isaak, Siegel*: Ther. Ber. 1930; Klin. Wschr. 1929, Nr 37. — *Jansen*: Klin. Wschr. 1928, Nr 36. — *Judin*: Vopr. Onkol. 1929, Nr 1. (russ.) — *Kabanow*: Vopr. Onkol. (russ.) 1929, Nr 1. — *Knauer*: Klin. Wschr. 1929, Nr 38. — *Konler*: Klin. Wschr. 1930, Nr 3. — *Kraus*: Klin. Wschr. 1930, Nr 32; Med. Klin. 1925, Nr 3. — *Kristall*: Ukrain. med. Visti 1930, Nr 1/2. — *Krupsky*: Ukrain. med. Visti 1930, Nr 1/2. — *Kurschmann*: Endokrine Erkrankungen. 1930. — *Laqueur*: Klin. Wschr. 1930, Nr 3. — *Leninismus in der Medizin*. 1928. — *Loewe, Rothschild, Rautenbusch*: Klin. Wschr. 1930, Nr 30. — *Loewe*: Klin. Wschr. 1930, Nr 11. — *Lublin*: Klin. Wschr. 1929, Nr 49. — *Mankowsky, Czerny*: Sovrem. Psichonevr. (russ.) 1926. — *Oswald*: Klin. Wschr. 1930, Nr 4. — *Peritz*: Krankheiten der endokrinen Drüsen. 1924. — *Raab*: Wien. Arch. inn. Med. 17, H. 5 (1929); Med. Klin. 1925, Nr 3. — *Rachmann*: Russk. Klin. 1930, Nr 70. — *Razumow*: Klin. Med. 1929, Nr 12. — *Richter*: Dtsch. med. Wschr. 1929, Nr 35. — *Rochlina*: Kazan. med. Z. 1928, Nr 2. — *Rosenberg*: Klin. Wschr. 1930, Nr 4. — *Rossijsky*: Diabetes insipidus. 1927; Russk. Klin. 1930, Nr 11/12. — *Rossolimo*: Nervenkrankheiten. 1925. — *Schaternikow*: Leibesübungen. 1928. — *Schereschewsky*: Prakt. Med. (russ.) 1928, Nr 3. — *Schulze*: Münch. med. Wschr. 1930, Nr 26. — *Seydenhelm*: Dtsch. med. Wschr. 1930, Nr 21. — *Steinach*: Dtsch. med. Wschr. 1929, Nr 8. — *Tinker*: Russk. Klin. 1928, Nr 55/56. — *Trendelenburg*: Klin. Wschr. 1928, Nr 36. — *Tschapkewitz*: Ther. Arch. (russ.) 8, H. 4/5 (1930). — *Umber*: Stoffwechselkrankheiten. 1929. — *Vofß, Loewe*: Dtsch. med. Wschr. 1930, Nr 30. — *Weil*: Innere Sekretion. 1922. — *Winitzkowskaja-Kogan*: Russk. Klin. 1930, Nr 70. — *Winogradow*: Acta med. (russ.) 1926. — *Zjukow*: Sammelschrift in Memoriam Akadem. Janowsky; Ukrain. med. Visti 1926, Nr 7. — *Zondek*: Dtsch. med. Wschr. 1929, Nr 8; Klin. Wschr. 1927, Nr 28; 1928, Nr 18; 30/31; 1929, Nr 4; 1930, Nr 6, 18, 26, 31.