

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Heidelberg.

Über das Fehlen des diuresehemmenden Prinzips im Zentralnervensystem.

Von

BERNHARD HÖLSCHER und JOHANNA FINGER*.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. April 1948.)

Einleitung.

E. FRANK hatte 1910 als erster in der Klinik entdeckt, daß Zusammenhänge zwischen dem Diabetes insipidus und der Hypophyse bestehen. Er beobachtete einen Diabetes insipidus-Kranken, der einige Jahre vor Auftreten des Leidens eine Kopfschußverletzung davongetragen hatte. Wie auf dem Röntgenbild zu sehen war, ragte das Geschoß in die Sella turcica hinein. Unter dem Eindruck der von SCHÄFER und HERRING ausgeführten Experimente zog FRANK den Schluß, daß das Geschoß für die Hypophyse einen dauernden Reiz zur vermehrten Produktion darstellen würde und sah als Ursache für die Harnflut eine gesteigerte Hormonausschüttung an. Zuvor hatten SCHÄFER und HERRING bei Katzen die diuresefördernde Wirkung von Injektionen mit Extrakten aus dem Hypophysenhinterlappen zeigen können. Diese Auffassung änderte sich unter dem Eindruck folgender Erkenntnisse. 1913 machte VAN DEN VELDEN die Entdeckung, daß durch subcutane Injektionen von Hypophysenextrakten der Diabetes insipidus, wenn auch oft nur temporär, gebessert werden konnte. Aus dieser Tatsache wurde auf einen Zustand der Unterfunktion der Hypophyse beim Diabetes insipidus geschlossen. Fast gleichzeitig wurde von pathologisch-anatomischer Seite her diese Theorie durch GOLDZIEHER und SIMMONDS gefestigt. Sie fanden bei der Autopsie von Diabetes insipidus-Kranken häufig Zerstörung des Hypophysenhinterlappens und der Pars intermedia. RÖMER war der erste (1914), der im Tierexperiment die diuresehemmende Wirkung des Hypophysenhinterlappens zeigen konnte. Der ursächliche Zusammenhang schien nun klar zu sein. Wenn die Hypophyse als Produzent antidiuretischen Hormons durch irgendwelche pathologischen Prozesse ausfällt, resultiert das Bild des Diabetes insipidus. In der Folgezeit wurde diese

* Für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit sind wir der Firma C. F. Böhringer u. Söhne, Mannheim-Waldhof zu größtem Dank verpflichtet. Der Hypophysinstandard wurde uns in dankenswerter Weise von den Höchster Farbwerken überlassen.

Ansicht auf Grund der beobachteten klinischen Fälle genau so häufig anerkannt wie auch abgelehnt. Die Streitfrage, ob das Zwischenhirn oder die Hypophyse für das Zustandekommen des Diabetes insipidus und damit für die Bildung des antidiuretischen Hormons verantwortlich sei, läßt sich auf Grund der vorliegenden klinischen Beobachtungen und pathologisch-anatomischen Befunde nicht klären, da eine exakte Durchuntersuchung der mitgeteilten Fälle fehlt.

TRENDELENBURG und SATO versuchten, im Tierexperiment über die Bildungsstätte des antidiuretischen Prinzips Aufschluß zu bekommen. Wie schon länger bekannt war, kann normalerweise das Tuber cinereum die uteruskontrahierende Substanz des Hypophysenhinterlappens enthalten. Auf experimentellem Wege gelang es TRENDELENBURG und SATO auch einen Gehalt von diuresehemmender und chlorausschüttender Substanz im Tuber cinereum normaler Hunde nachzuweisen. Sie vermuteten, daß diese Substanz in der Neurohypophyse produziert und in das Tuber cinereum fortgeleitet worden sei. Um diese Vermutung zu bestätigen, injizierten sie Kaninchen Tuber cinereum-Gewebeextrakte hypophysenloser Hunde. Erwartungsgemäß hätten diese auf die Diurese der Kaninchen keine harnhemmende oder chlorausschüttende Wirkung haben dürfen. Überraschenderweise hemmten die Tuber cinereum-Extrakte die Kaninchendiurese aber doch. Auch der Chloridgehalt des Urins war erhöht. Die Wirkung dieser Extrakte war sogar noch stärker als diejenige, die TRENDELENBURG und SATO vorher bei den Tuber cinereum-Extrakten normaler Tiere hatten beobachten können. Das hieß, der Gehalt an diuresehemmenden Substanzen im Tuber cinereum war nach Entfernung der Hypophyse angestiegen. Die Menge dieser Substanz war auch dann noch beträchtlich, wenn seit der Hypophysektomie bereits 10 Wochen vergangen waren. TRENDELENBURG und SATO kamen zu dem Schluß, das diuresehemmende Hormon kann nach Ausfall des Hinterlappens auch im Zwischenhirn, und zwar verstärkt, gebildet werden. Diese Folgerung ist nur dann berechtigt, wenn angenommen wird, daß die Hypophysektomie, die an den Versuchshunden vorgenommen wurde, vollständig gewesen ist. FRANK bezweifelt schon 1924 das Gelingen einer totalen Hypophysektomie. Er weist auf die Beobachtungen von HOUSSAY und HUG hin, die bei Hunden nach Hypophysektomie beträchtliche Teile der Pars tuberalis fanden. Er selbst schreibt: „Eine Totalexstirpation der Hypophyse, die nach Möglichkeit den Kontakt mit dem Tuber cinereum meidet, ist im Grunde die Methode der Wahl, um die Pars tuberalis der Hypophyse zu konservieren.“

In neuerer Zeit konnten RANSON und Mitarbeiter zeigen, daß bei Katzen nach Hypophysenstioldurchtrennung regelmäßig ein Diabetes

insipidus einsetzt. Bei der Autopsie wurde der Hypophysenhinterlappen völlig atrophiert gefunden. Auch bei Hunden ließ sich ein Diabetes insipidus erzeugen. Dagegen stellten MAHONEY und GAGEL die gleichen Versuche an Rhesusaffen an und konnten keinen Diabetes insipidus beobachten. Die unterschiedlichen Versuchsergebnisse wurden mit den verschiedenen anatomischen Verhältnissen begründet. Der Rhesusaffe besitzt einen wohlausgebildeten Hypophysenstiel, bei Hund und Katze dagegen liegt die Hypophyse fast direkt dem Zwischenhirn an, so daß eine Stieldurchtrennung eine Mitverletzung des Zwischenhirns zur Folge hat. Die daraufhin eintretende Polyurie erklären sich RANSON, FISHER und INGRAM mit der nach Zwischenhirnverletzungen eintretenden Atrophie der Eminentia mediana, die entwicklungsgeschichtlich der Neurohypophyse zugehört, den gleichen histologischen Bau aufzeigt und demnach mit großer Wahrscheinlichkeit auch Adiuretin produziert. RANSON, FISHER und INGRAM stützen ihre Annahme auf eigene Versuche. MAHONEY und GAGEL prüften sie beim Rhesusaffen in der Form nach, daß sie nach Stieldurchtrennung den Hypothalamus verletzten und nun auch einen Diabetes insipidus auftreten sahen.

GAUPP und SCHARBER sind der Meinung, daß das Adiuretin in den Zellen des Nucleus supraopticus gebildet wird und von hier seinen Weg entlang den Nervenbahnen des Tractus supraoptico-hypophyseus in den Hinterlappen nimmt. Von CUSHING wurde andererseits eine Wanderung des Hypophysenhinterlappens vom Hypophysenhinterlappen aus durch den Hypophysenstiel in den 3. Ventrikel angenommen. Die Tatsache, daß es keine totale Hypophysektomie gibt, ist noch kein zwingender Grund, dem Zwischenhirn die Fähigkeit der Bildung einer harnhemmenden Substanz absprechen zu müssen; denn TRENDLENBURG und SATO hatten ja zeigen können, daß sich im Tuber cinereum normaler Tiere harnhemmende Substanz befindet, diese könnte auch vom Zwischenhirn selbst produziert worden sein.

Nach den Untersuchungen von GEILING und WINSLOCKI ist bei Walfischen, bei denen Hypophysenvorder- und Hypophysenhinterlappen durch ein Durablatt getrennt sind, das Adiuretin nur im Hinterlappen vorhanden. Wenn das Adiuretin, wie SCHARBER und GAUPP annehmen, in den Nervenendigungen der Neurohypophyse frei würde, dann müßte es auch in den zugehörigen Ganglienzellen des Zwischenhirns nachzuweisen sein. Wenn das Adiuretin jedoch nicht das Produkt von Nervenzellen ist, dann wäre für die Neurohypophyse ein Gewebe Voraussetzung, das als spezifische Bildungsstätte für das Adiuretin angesprochen werden könnte.

HOLZER und HÖLSCHER konnten in der menschlichen Neurohypophyse ein Gliasyncytium nachweisen, das sich vom Syncytium des

Zentralnervensystems unterscheidet. Auf Grund dieser morphologischen Verschiedenheit nimmt HÖLSCHER an, daß es sich in der Neurohypophyse um ein endokrines Organ handelt, welches einzig und allein zur Produktion der Hinterlappenstoffe befähigt ist. Zur Neurohypophyse werden der Hypophysenhinterlappen, der Hypophysenstiel und das Infundibulum gerechnet.

Wenn TRENDELENBURG und SATO ein vermehrtes Vorkommen von Hypophysenhinterlappen-Wirkstoffen im Tuber cinereum hypophysektomierter Hunde beobachtet haben, so liegt das nach der eben dargelegten Auffassung daran, daß nach diesem Eingriff Neurohypophysengewebe nicht total entfernt und der verbliebene Rest der Neurohypophyse vermehrt zur Hormonbildung angeregt wurde. Nach diesen Überlegungen galt es den biologischen Nachweis zu erbringen, daß nur das Gliasyncytium der Neurohypophyse die Bildungsstätte der Hinterlappenwirkstoffe ist.

Wir haben in dieser Arbeit das diuresehemmende Prinzip des Hypophysenhinterlappens als Standard für unsere Untersuchungen gewählt und damit Auszüge aus den verschiedensten Anteilen des Zentralnervensystems einschließlich eines gliösen Tumors der Hypophysengegend, der unter Zerstörung des Hypothalamus keine Wasserhaushaltsstörungen verursacht hatte, untersucht.

Material und Methodik.

Zur Bestimmung der antidiuretischen Wirksamkeit der Versuchssubstanzen wurde die von BURN angegebene Methode angewandt, die nach der von HOROVY gewählten Versuchsanordnung wie folgt abgeändert wurde. Als Versuchstiere dienten 16 männliche Ratten im Gewicht von 160—250 g. Sie wurden auf 4 Gruppen so verteilt, daß das Gesamtgewicht der einzelnen Gruppen nahezu gleich war. Die Nahrung bestand aus einer Trockenkost, die sich aus einem Gemisch von Maisgriß, Hafer, Roggenmehl, Maiskeimlingen und Hefeflocken zusammensetzte. Für den Versuch benutzten wir Stoffwechselkäfige, deren Boden aus einem engmaschigen Drahtnetz gebildet wird, so daß der Kot der Tiere zurückgehalten wird. Die Käfige sitzen fest auf entsprechend großen Glastrichtern. Zum Auffangen des Urins dienten Meßzylinder, die mit einer Gradeinteilung von $\frac{1}{10}$ cm³ und einem kleinen Trichter mit eingelegtem Filtrierpapier versehen waren. Diese wurden unter die Öffnung des großen Sammeltrichters gestellt. Die Raumtemperatur betrug durchschnittlich 20—22° C. Am Abend, etwa 12—14 Stunden vor dem Versuch, wurde den Tieren das Wasser und das Futter entzogen. Wir begannen die Versuche in den frühen Morgenstunden, da sich erfahrungsgemäß die Tiere zu dieser Zeit am ruhigsten verhalten. Bevor die Versuchssubstanzen geprüft wurden, wurde in den ersten Tagen der Verlauf des normalen Wasserstoßes bei allen 4 Gruppen untersucht. Wir verabreichten jeder Ratte mit der Magensonde körperl warmes Leitungswasser in einer Menge, die 2,5 % des Körpergewichtes betrug. Nachdem die Wasserausscheidung für alle 4 Versuchsgruppen nahezu konstant war, und sich dadurch die gleichmäßige Einstellung auf die Trockenkost zeigte, wurde mit der Verabreichung der zu prüfenden Substanzen begonnen. Zunächst stellten wir den Verlauf der Diurese nach Injektionen eines Standard-

präparates der Höchster Farbwerke fest. Jede Ratte erhielt 150 Mill. VOEGTLIN-Einheiten. Dann erst wurden die in ihrer Wirkung unbekannten Extrakte verabreicht. Die jeweilige Dosierung betrug für die Hinterlappensubstanzen und für die Tumorsubstanz 0,1 und 0,3 mg. Von den übrigen Extrakten gaben wir eine Menge von 1 und 3 mg. Die Versuchssubstanzen spritzten wir sofort, nachdem das Wasser gegeben war, und zwar subcutan. Das Verabreichen von Wasser und die Injektion von einer Versuchsgruppe beanspruchten etwa eine Zeit von 6 bis 8 Min. Der Zeitpunkt, zu dem jede Gruppe mit Wasser und den Extrakten versorgt war, wurde notiert und als Anfangszeit gerechnet. Von dem Zeitpunkt der ersten Wasserausscheidung an lasen wir bei jeder Versuchsgruppe 2 Stunden lang alle 10 Min. den Stand der ausgeschiedenen Urinmenge ab. In weiteren 4 Stunden wurde stündlich die ausgeschiedene Urinmenge aufgezeichnet.

Aus den Versuchsprotokollen ließen sich 1. der Zeitpunkt der maximalen Wasserausscheidung für jede Gruppe (GLAUBACH und MOLITOR) und 2. die ausgeschiedene Urinmenge nach 2,4 und 6 Stunden berechnen.

Die ersteren sind in einer Übersichtstabelle angegeben, die 2, 4 und 6 Stundenwerte wurden graphisch dargestellt. Zum besseren Vergleich der Versuchsergebnisse wurden immer die Ergebnisse der gleichen Gruppe gegenübergestellt. Die in den graphischen Übersichten angegebenen Chlorwerte wurden nach der Mikromethode von PINKUSSEN bestimmt und zwar immer nach 4 Stunden Versuchsdauer. Nach jeder wirksam gewesenen Substanz wurde ein normaler Wasserversuch angestellt, um etwaige Nachwirkungen zu erfassen.

Das Ausgangsmaterial für unsere Versuchssubstanzen bildeten frische *Gehirne und Hypophysen von Rindern*, ferner die Substanz eines glösen Tumors, der bei einem 10jährigen Kinde in der Hypophysengegend beobachtet wurde, und menschliches Hypophysenhinterlappen- und Hypophysenstieltgewebe, die vorher in 5%igem Formalin gelegen hatten. Die Rinderhirne und Rinderhypophysen wurden unmittelbar nach der Schlachtung in noch warmem Zustande vom Bindegewebe freipräpariert. Die Hypophysen wurden in 3 verschiedene Partien geteilt, wobei vom Vorderlappen und Hinterlappen jeweils nur die Kuppe abgetrennt wurde, um so ihre Trennung zu erreichen. Das restliche Mittelstück mit Stiel und Infundibulum wurde für sich extrahiert. Ein Teil der Hypophysen wurde in toto weiter verarbeitet. Aus Großhirn und Kleinhirn wurden einzelne Gewebsstücke herausgeschnitten, das Infundibulum einige Millimeter außerhalb vom Ansatz am Hypothalamus abgetrennt und der Zwischenhirnboden mit Einschluß der Corpora mamillaria aus dem Zusammenhang mit den angrenzenden Hirnteilen gelöst.

Die auf diese Weise gewonnenen Gewebsabschnitte des Gehirns und der Hypophysen wurden sofort nach der Entnahme in frischem Zustand, wie folgt, weiterverarbeitet: 1 Teil Substanz wird mit 5 Gewichtsteilen Wasser 4 Stunden lang geschüttelt. Dann wird zentrifugiert. Der Zentrifugenrückstand wird nochmals mit 5 Gewichtsteilen Wasser 2 Stunden lang geschüttelt und dann zentrifugiert. Die vereinigten Filtrate bildeten die Fraktion B (wäßrig). Die mit Wasser extrahierten Hypophysen werden in 2 Partien aufgearbeitet. Die eine Partie wird zweimal mit 5 Teilen Wasser vom p_d 3,8 für 2 Stunden geschüttelt, die vereinigten Filtrate werden im Vakuum bei 45° C eingeengt und mit 5 Volumina 95%igem Alkohol verrührt. Die sich hierbei bildende Fällung wird mit Alkohol und Äther getrocknet. Der trockene Rückstand wird mit 10 Vol. Eisessig gut verrührt und zentrifugiert. Das klare Filtrat wird mit 3 Vol. trockenem Äther verrührt und 12 Stunden im Eisschrank aufbewahrt. Die Fällung wird mit Äther getrocknet. Das mit saurem Wasser extrahierte Präparat bildet die Fraktion D (sauer). Der andere Teil der mit Wasser extrahierten Hypophysen wird mit 5 Gewichtsteilen

Wasser vom p_H 9,2 zweimal je 2 Stunden geschüttelt. Der alkalische Extrakt wird auf p_H 4,5 gebracht und im Vakuum bei 45° C eingengt. Die eingengte Lösung wird mit 5 Vol. 95%igen Alkohol verrührt. Die Fällung wird, wie bei Fraktion D angegeben, verarbeitet. Der alkalische Extrakt trägt die Bezeichnung A (alkalisch).

Tabelle 1.

Ratten- gruppe	Extrakte	Zeit bis zum Eintritt der maximalen Wasser- ausscheidung Min.	Chloride mg
A	Nur Wasser	35	0,21
	Standard	170	1,91
	Großhirn (wäßrig) (1 mg)	90	0,21
	Zwischenhirn „ (1 mg)	68	0,21
	Kleinhirn „ (1 mg)	90	0,21
	<i>Hypophyse</i>	.	.
	Gesamthypophyse sauer) (1 mg)	65	0,21
	H.Vorderlappen (wäßrig) (1 mg)	88	0,35
	H.Vorderlappen (alkalisch) (0,3 mg)	68	0,21
	Hypophyse Mensch (5% Formalin) (0,15 mg)	110	1,70
B	Tumor (0,2 mg)	175	0,49
	Nur Wasser	55	0,28
	Standard	225	1,63
	Großhirn (wäßrig) (3 mg)	75	0,35
	Zwischenhirn „ (3 mg)	55	0,21
	Kleinhirn „ (3 mg)	64	0,21
	<i>Hypophyse</i>	.	.
	Gesamthypophyse (sauer) (3 mg)	105	0,35
	H. Vorderlappen (wäßrig) (3 mg)	144	0,92
	H. Vorderlappen (alkalisch) (0,1 mg)	55	0,21
C	Tumor (0,3 mg)	140	0,49
	Nur Wasser	70	0,35
	Standard	175	1,06
	<i>Hypophyse</i>	.	.
	Gesamthypophyse (alkalisch) (0,1 mg)	68	0,42
	H. Hinterlappen „ (0,1 mg)	55	0,21
	H. Hinterlappen (wäßrig) (0,1 mg)	254	1,77
	Hypophyse Mensch (5% Formalin) (0,15 mg)	135	1,77
D	Mittelstück (sauer) (0,5 mg)	70	0,49
	Tumor (0,3 mg)	235	1,34
	Nur Wasser	60	0,28
	Standard	145	1,06
	Rückenmark (3 mg)	95	0,63
	<i>Hypophyse</i>	.	.
	Gesamthypophyse (alkalisch) (0,3 mg)	55	0,28
	H. Hinterlappen „ (0,3 mg)	45	0,21
	H. Hinterlappen (wäßrig) (0,3 mg)	225	2,13
	H. Stielgewebe (5% Formalin) (1 mg)	125	1,13

Formalinfixiertes menschliches Hypophysenhinterlappen- und Hypophysenstielgewebe wurden nach Trocknung in einem Mörser fein zu einem staubartigen Pulver verrieben. Ebenso wurde ein Stück des erwähnten Tumors behandelt, das der Gegend, in der vermutlich ursprünglich die Hypophyse lokalisiert gewesen ist, entnommen worden war. Der pH -Wert der mit Aqua dest. hergestellten Aufschwemmungen der letzterwähnten Substanzen lag zwischen 6,2 und 6,4.

Folgende Substanzen wurden auf ihre Wirksamkeit im Vergleich zum normalen Wasserversuch und dem Hypophysenstandard (Höchst) untersucht. Vorstehende Tabelle gibt eine Übersicht über die geprüften Extrakte.

Versuchsergebnisse.

Die Extrakte des Zentralnervensystems, die aus Großhirn, Kleinhirn, Zwischenhirn und Rückenmark gewonnen worden waren, hatten *keine* diuresehemmende Wirkung. Bemerkenswert ist, daß die *Zwischenhirnsubstanz völlig unwirksam* war. Die Anschauung verschiedener Autoren, daß auch das Zwischenhirn eine Bildungsstätte des anti-diuretischen Hormons ist, konnte durch unsere Versuche nicht bestätigt werden.

Die alkalischen Fraktionen der Hypophysenextrakte waren alle unwirksam. Bereits

GUGGENHEIM hat auf die Zerstörung der Hypophysenhinterlappenwirkstoffe im alkalischen Milieu hingewiesen. Die wäßrige Phase der Hypophysenhinterlappenextrakte war stark wirksam. Die diuresehemmende und chlorausschwemmende Wirkung trat schon bei einer Dosis von 0,1 mg je Ratte deutlich hervor. Bei der Dosierung von 0,3 mg je Versuchstier war die chlorausschwemmende Wirkung im Vergleich mit der Dosierung noch mehr verstärkt und zeigte auch am 2. Tage nach der Injektion noch eine, wenn auch geringe, chlorausschwemmende Wirkung. Die Vorderlappenextrakte zeigten bei der Dosis von 0,1 mg nur eine schwache chlorausschwemmende Wirkung, bei der Dosis von 0,3 mg wurde auch eine diuresehemmende Wirkung beobachtet, die dann allerdings durch eine nachfolgende

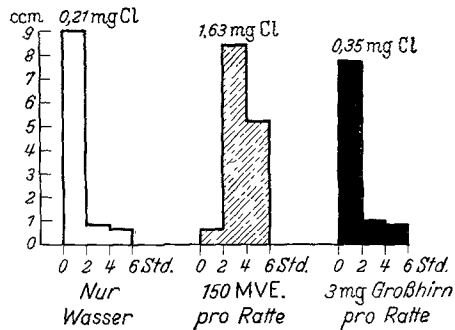


Abb. 1. Grobhirnextrakt (wässrig), Dosis: 3 mg je Ratte. Keine diuresehemmende Wirkung.

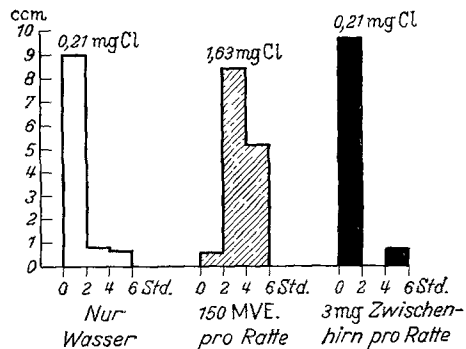


Abb. 2. Zwischenhirnextrakt (wässrig), Dosis: 3 mg je Ratte. Keine diuresehemmende Wirkung.

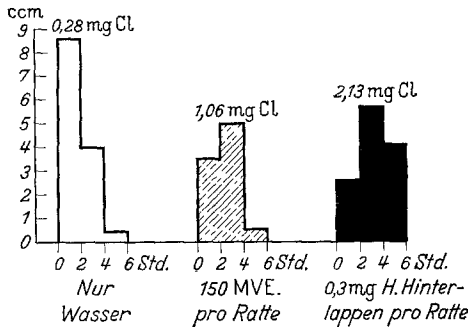


Abb. 3. Hypophysenhinterlappenextrakt (wäßrig), Dosis: 0,3 mg je Ratte. Deutliche diuresehemmende und chlorausschüttende Wirkung.

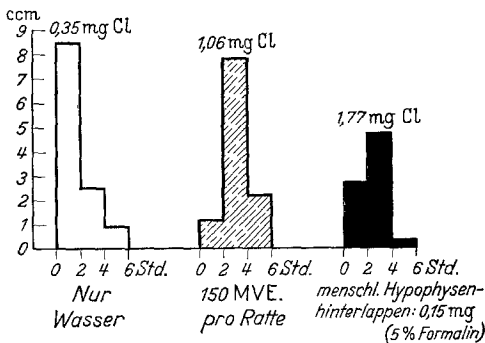


Abb. 4. Menschlicher Hypophysenhinterlappen (fixiert in 5%igem Formalin), Dosis: 0,15 mg je Ratte. Stark diuresehemmender und chlorausschüttender Effekt.

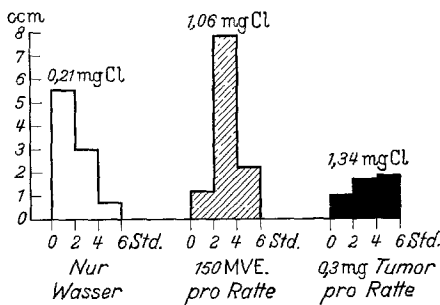


Abb. 5. Substanz eines gliösen Tumors in der Hypophysengegend (fixiert in 5%igem Formalin), Dosis: 0,3 mg je Ratte. Ausgedehnte Diuresehemmung und erhöhte Chlorausschüttung.

verstärkte Diurese wieder ausgeglichen wurde. Die saure Fraktion der Gesamthypophyse war erst bei einer Dosis von 3 mg antidiuretisch und schwach chlorausschüttend wirksam. Der saure Extrakt aus dem Mittelstück der Hypophyse konnte wegen Mangel an Substanz nur in einer Dosis von 0,5 mg verabreicht werden. Eine diuresehemmende Wirkung war nicht festzustellen, dagegen zeigte sich eine geringgradige Steigerung der chlorausschwemmenden Wirkung.

Einen stark diuresehemmenden Effekt zeigte ein Extrakt aus menschlichen Hypophysenhinterlappen, die vorher in 5%igen Formalin fixiert waren. Das Formalin hat nach diesen Versuchsergebnissen offensichtlich keinen zerstörenden Einfluß auf die Hypophysenhinterlappenhormone gehabt. Dieser Extrakt hatte auch am 2. Tage nach der Injektion noch eine, wenn auch geringe, chlorausschwemmende Wirkung. Das mit 5%igen Formalin vorbehandelte Hypophysenstieltgewebe war ebenfalls wirksam.

Die Tumorsubstanz verursachte eine ausgedehnte Diuresehemmung. Die Chlorausschüttung war gegenüber der Norm erhöht.

Besprechung.

Unsere Untersuchungen gründeten sich auf die Anschauung, daß das Glia syncytium der Neurohypophyse, das den Hypophysenhinter-

lappen, den Stiel und das Infundibulum umfaßt, einen vom Syncytium des Zentralnervensystems unterschiedlichen Bau zeigt. Dieses für die Neurohypophyse charakteristische Syncytium legt die Annahme einer spezifischen Leistung dieses Organs nahe, d. h. es bildet als endokrine Drüse die bisher bekannten Hypophysenhinterlappenwirkstoffe, also auch das diuresehemmende Hormon, das sog. Adiuretin. Von SCHARER und GAUPP wurde auf Grund morphologischer Untersuchungen eine Produktion des Adiuretins in den Ganglienzellen des Zwischenhirns vermutet. Demnach wäre auch eine diuresehemmende Wirkung von Extrakten des Zwischenhirngewebes zu erwarten gewesen. Wir untersuchten Extrakte von den verschiedensten Teilen des Zentralnervensystems (Großhirn, Zwischenhirn, Kleinhirn und Rückenmark), der Gesamthypophyse, des Hypophysenvorder- und Hinterlappens von Rindern, ferner in Formalin gelegenes menschliches Hypophysenhinterlappen- und -stieltgewebe. Ein gliöser Tumor in der Hypophysengegend, der von einem Kind stammte, das keine Wasserhaushaltsstörungen gezeigt hatte, wurde auf seinen Gehalt an antidiuretisch wirksamem Hormon geprüft. Es zeigte sich, daß Formalin keinen zerstörenden Effekt auf die Hinterlappenwirkstoffe gehabt hatte. Von anderer Seite wurde diese Beobachtung bestätigt. (Höchster Farbwerte.)

Die Versuche ergaben eindeutig, daß im Zentralnervensystem mit den angewandten Methoden *keine* antidiuretische wirksame Substanz gefunden werden konnte, dagegen verursachten die Hypophysenhinterlappensubstanzen sowie das Tumorgewebe eine deutliche Diuresehemmung und vermehrte Chlorausschüttung. Diese Befunde erlauben den Schluß, daß die Neurohypophyse allein für die Produktion des diuresehemmenden Hormons in Frage kommt. Ferner muß angenommen werden, daß in dem oben erwähnten Tumor zumindest noch funktionstüchtiges Neurohypophysengewebe vorhanden gewesen sein muß, wenn nicht der Tumor überhaupt das antidiuretische Prinzip zu bilden in der Lage war. Da wir nicht den ganzen Tumor untersucht haben, können wir darüber nichts aussagen. Erstaunlicherweise hatte der Tumor trotz seines hohen Gehaltes an antidiuretisch wirksamer Substanz keine Störung des Wasserhaushaltes im Sinne einer Oligurie verursacht. Die Beobachtung von MOLITOR und PICK, daß das diuresehemmende Hormon auf die Leardiurese keinen hemmenden Einfluß hat, könnte eine Erklärung für das Fehlen einer Oligurie sein.

Zusammenfassung.

1. Entsprechend dem unterschiedlichen Bau des Glia-syncytiums der Neurohypophyse von dem des Zentralnervensystems wurde eine nur der Neurohypophyse zukommende Bildung von Hinterlappenwirkstoffen angenommen.

2. Das antidiuretisch wirksame Prinzip konnte nur in aus Neurohypophysengewebe gewonnenen Extrakten sowie in einer Aufschwemmung von in Formalin konservierten Hypophysenhinterlappen- und Hypophysenstielgewebe und einem möglicherweise von der Neurohypophyse ausgehender Tumor nachgewiesen werden, dagegen *nicht* in Hirnextrakten.

Literatur.

- BURN, J. H.: Biologische Auswertungsmethoden. Berlin 1937. — FISHER, C.: Arch. Neur. (Am.) **34**, 163 (1935). — FISHER, C., W. R. INGRAM, W. K. HARE and S. W. RANSON: Anat. Rec. (Am.) **63**, 29 (1935). — FISHER, C., W. R. INGRAM and S. W. RANSON: Ann. Arbor. **1938**. — FRANK, E.: Berl. klin. Wschr. **1912 I**, 393. — Klin. Wschr. **1924 I**, 895. — GAGEL, O.: Klin. Wschr. **1947**, 289. — GAUPP, R.: Ftschr. Neur. **13**, 257 (1941). — Z. Neur. **171**, 514 (1941); **177**, 50 (1944). — GELLING, E. M. K. u. WINSLOCKI: Zit. nach O. GAGEL, Klin. Wschr. **1947**, 289. — GOLDZIEHER, M.: Path. Ges. **1913**, 281. — GUGGENHEIM, M.: Biochem. Z. **65**, 189 (1914). — HERRING, P. T.: Quart J. exper. Physiol. **8**, 248 (1914). — HOLZER, W. u. B. HÖLSCHER: Arch. Psychiatr. (D.) **1948**. — HOTOVY, R.: Arch. exper. Path. (D.) **202**, 219 (1943). — MAHONEY, W.: Zit. nach O. GAGEL, Klin. Wschr. **1947**, 289. — MOLITOR, M. et E. P. PICK: Arch. internat. Pharmacodynam. **38**, 279 (1930). — RANSON, S. W. u. G. W. MAGOUN: Erg. Physiol. **41** (1939). — RÖMER, C.: Dtsch. med. Wschr. **1914 I**, 108. — SATO, G.: Arch. exper. Path. (D.) **131**, 45 (1928). — SCHÄFER, E. A.: Die Funktionen des Hirnanhangs, Berner Univ.-Schriften 1911, H. 3. — SCHÄFER, E. A. and P. T. HERRING: Proc. roy. Soc., Lond. **77**, 571 (1906). — Philos. Trans. roy. Soc., ser. B **199**, 1 (1907). — SCHÄFER, E. A. and R. MAGNUS: J. Physiol. (Brit.) **27**, 1901 (1902). — SCHARRER, E.: Z. Neur. **155**, 743 (1936). — SCHARRER, E. u. R. GAUPP: Z. Neur. **148**, 766 (1933). — Klin. Wschr. **1935 II**, 1651. — SIMMONDS, M.: Münch. med. Wschr. **1913 I**, 127; **1914 I**, 180. — TRENDLENBURG, P.: Klin. Wschr. **1928 II**, 1679. — VAN DEN VELDEN, R.: Berl. klin. Wschr. **1913 I**, 45.

Dr. med. BERNHARD HÖLSCHER, (21b), Bochum-Langendreer,
Knappschafts Krankenhaus.