

A. JORES

**KLINISCHE
ENDOKRINOLOGIE**

KLINISCHE ENDOKRINOLOGIE

EIN LEHRBUCH FÜR ÄRZTE
UND STUDIERENDE

VON

ARTHUR JORES

DR. MED. HABIL./HAMBURG

MIT 91 ZUM TEIL FARBIGEN ABBILDUNGEN



SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG GMBH 1939

ISBN 978-3-662-05468-0 ISBN 978-3-662-05513-7 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-662-05513-7

ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.

COPYRIGHT 1939 BY SPRINGER-VERLAG BERLIN HEIDELBERG
URSPRÜNGLICH ERSCHIENEN BEI JULIUS SPRINGER IN BERLIN 1939
SOFTCOVER REPRINT OF THE HARDCOVER 1ST EDITION 1939

MEINEM VATER

LEONHARD JORES

ORDINARIUS FÜR PATHOLOGISCHE ANATOMIE
IN KIEL

ZUM GEDÄCHTNIS

Vorwort.

Unsere Kenntnisse auf dem Gebiet der inneren Sekretion sind in den letzten Jahren so stark angewachsen, daß es demjenigen, der sich nicht durch ständiges Studium der Literatur auf dem Laufenden hält, kaum noch möglich ist, sich über den derzeitigen Stand unseres Wissens zu informieren. Diesem Zwecke soll das vorliegende Buch dienen. Für einen Einzelnen ist die Durchführung einer derartigen zusammenfassenden Darstellung wegen der Fülle des Stoffes ein kühnes Unterfangen. Ich hätte dieses Vorhaben kaum ausführen können, wenn ich nicht Gelegenheit gehabt hätte, langjährige klinische Erfahrungen durch vielfältige experimentelle Laboratoriumsarbeit zu ergänzen. Es gibt kein Gebiet der inneren Medizin, auf dem Experiment und Klinik so zusammen gehören, wie auf dem der inneren Sekretion. Der Titel dieses Buches „Klinische Endokrinologie“ soll zum Ausdruck bringen, daß hier der Versuch unternommen wurde, das gesamte Gebiet der Endokrinologie unter klinischen Gesichtspunkten darzustellen.

Ich habe mich bemüht, dem Leser ein abgerundetes Ganzes zu bringen. Ich bin den vielen Fragen und Problemen nicht aus dem Wege gegangen, sondern habe sie aufgezeigt und die Deutungen gegeben, die ich persönlich für richtig halte. Das vorliegende Buch soll kein Handbuch sein, in dem jeder Autor nach Gebühr mit seiner Meinung zu Wort kommt, sondern eine möglichst einheitliche und geschlossene Darstellung, die notwendig und bewußt eine persönliche Färbung hat. Aus diesem Gesichtspunkt wie im Interesse der Einheitlichkeit der Darstellung sind die Literaturzitate sehr spärlich. Um diesen Mangel etwas auszugleichen, findet sich am Ende des Buches ein Literaturverzeichnis, das möglichst zu jedem Teilgebiet eine zusammenfassende Darstellung aufführt, die es dem Leser ermöglicht, sich tiefer in die Einzelfragen einzuarbeiten und ihm die Literatur erschließt. Auf eine historische Einleitung zu den einzelnen Abschnitten wurde verzichtet und diese durch eine im Anhang befindliche Tabelle ersetzt. So hoffe ich, daß das Ziel dieses Buches erreicht wurde!

Es ist mir eine selbstverständliche Pflicht, den Helfern bei der Arbeit, Fräulein DORA FISCHER und Herrn Dr. phil. HEINZ WOLTERS, aufrichtig zu danken.

Hamburg-Blankenese, im Januar 1939.

ARTHUR JORES.

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Hormone und Inkrete	1
Endokrine Krankheiten	6
A. Ätiologie und Pathogenese	6
B. Diagnose	9
C. Therapie	10
I. Allgemeine Therapie	10
II. Spezielle Therapie	11
a) Operation und Röntgenbestrahlung	11
b) Hormontherapie	12
Das Hypophysen-Zwischenhirnsystem und seine Krankheiten	14
A. Anatomie	14
B. Physiologie	19
I. Die Wirkungen der Hypophysektomie	19
II. Die Hypophysenhormone	21
a) Die Hormone des Vorderlappens	21
1. Die glandotropen Hormone	22
Die gonadotropen Hormone S. 24. — Das thyreotrope Hormon S. 27.	
Das corticotrope Hormon S. 27. — Das parathyreotrope Hormon S. 28.	
Das pankreatrope Hormon S. 28. — Das Prolactin S. 28.	
2. Die Stoffwechselhormone	28
Das Wachstumshormon S. 28. — Die Kohlehydratstoffwech-	
selhormone S. 28. — Die Fettstoffwechselhormone S. 30. — Das Eiweiß-	
stoffwechselhormon S. 30.	
b) Die Hormone des Zwischenlappens	31
c) Die Hormone des Hinterlappens	31
1. Oxytocin und Vasopressin	31
2. Adiuretin und die Steuerung des Wasserhaushaltes	32
d) Hormonbildung und Hormontransport	33
C. Die Funktionen der Hypophyse und ihre Stellung im endokrinen System. Die endokrinen Korrelationen	35
I. Die Funktionen des Vorderlappens	35
a) Die Funktion der glandotropen Hormone	35
b) Die Funktion der Stoffwechselhormone	40
II. Die Funktionen des Zwischenlappens	40
III. Die Funktionen des Hinterlappens und die Beziehungen der Hypophyse zum Zwischenhirn	42
IV. Zusammenfassung	43
D. Die Krankheiten des Hypophysenzwischenhirnsystems	44
I. Allgemeines	44
II. Die Tumoren der Hypophyse und ihrer Nachbarschaft	45
a) Die allgemeinen Tumorsymptome	46
b) Die röntgenologisch nachweisbaren Änderungen in der Struktur der Sella turcica	46
1. Größe und Form der Sella turcica	46
2. Die Veränderungen der Sella turcica bei Tumoren	48
Die infrasellaren Tumoren S. 48. — Die suprasellaren Tumoren	
S. 48. — Das Chiasmasyndrom S. 50. — Die infrasellaren Tumoren	
S. 50. — Die parsellaren Tumoren S. 50. — Die präsellaren Tumoren	
S. 50. — Die retrosellaren Tumoren S. 50. — Der Hydrocephalus	
internus S. 50.	

	Seite
c) Die Schädigungen der benachbarten Nerven	50
d) Art und Häufigkeit der verschiedenen Tumoren	52
e) Diagnose	52
f) Therapie	53
1. Strahlentherapie	53
2. Operative Therapie	54
III. Die Akromegalie	55
Vorkommen S. 55. — Symptomatologie S. 55. — Pathologische Anatomie und Ätiologie S. 60. — Verlauf und Formen S. 61. — Prognose S. 61. — Diagnose und Differentialdiagnose S. 62. — Therapie S. 62.	
IV. Hypophysärer Riesenwuchs, Gigantismus	62
Symptomatologie S. 62. — Pathologische Anatomie und Ätiologie S. 63. — Diagnose und Differentialdiagnose S. 64.	
V. Die Akromikrie	64
VI. Hypophysärer Zwergwuchs (Nanosomia pituitaria) und hypophysärer Infantilismus	65
Symptomatologie S. 65. — Pathologische Anatomie und Ätiologie S. 66. — Verlauf und Prognose S. 67. — Diagnose und Differentialdiagnose S. 67. — Therapie S. 67.	
VII. Basophiler Pituitarismus. Morbus Cushing	67
Vorkommen S. 68. — Symptomatologie S. 68. — Pathologische Anatomie und Ätiologie S. 72. — Verlauf und Prognose S. 74. — Diagnose und Differentialdiagnose S. 74. — Therapie S. 75.	
VIII. Dystrophia adiposogenitalis. Morbus Fröhlich	76
Vorkommen S. 76. — Symptomatologie S. 76. — Pathologische Anatomie und Ätiologie S. 78. — Verlauf und Prognose S. 78. — Diagnose und Differentialdiagnose S. 78. — Therapie S. 79.	
IX. Die LAURENCE-MOON-BIEDLSche Krankheit.	79
X. Die Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (SIMMONDSSche Krankheit)	80
Vorkommen S. 80. — Symptomatologie S. 80. — Pathologische Anatomie und Ätiologie S. 83. — Formen S. 83. — Verlauf und Prognose S. 84. — Diagnose und Differentialdiagnose S. 84. — Therapie S. 85.	
XI. Der Diabetes insipidus	86
Vorkommen S. 86. — Symptomatologie S. 86. — Pathologische Anatomie und Ätiologie S. 87. — Verlauf und Prognose S. 89. — Diagnose und Differentialdiagnose S. 89. — Therapie S. 89. — Die habituelle Oligurie S. 90.	
E. Therapie mit Hypophysenhormonen	90
I. Therapie mit Vorderlappenhormonen	90
a) Allgemeine Richtlinien.	90
1. Hormonbehandlung mit Vorderlappenpräparaten	90
2. Hormonbehandlung durch Implantation	92
3. Hormonbehandlung mit Schwangerenharntpräparaten	92
b) Spezielle Richtlinien.	95
1. Die Hormonbehandlung der Vorderlappeninsuffizienz	95
2. Die Hormonbehandlung der Dystrophia adiposogenitalis	96
3. Die Hormonbehandlung des hypophysären Zwergwuchses	96
4. Die Hormonbehandlung der Akromegalie	97
5. Die Hormonbehandlung des Morbus Cushing	97
6. Die Hormonbehandlung des Kryptorchismus	97
7. Die Hormonbehandlung anderer Störungen	98
II. Die Therapie mit Hinterlappenhormonen	98
a) Allgemeine Richtlinien.	98
b) Spezielle Richtlinien.	101
1. Die Hormonbehandlung in der Geburtshilfe	101
2. Die Hormonbehandlung des Diabetes insipidus	102
3. Die Hormonbehandlung der Darmatonien und Nephrolithiasis	104
4. Die Hormonbehandlung durch Implantation.	105
F. Die Beziehungen der Hypophyse zu den inneren Organen und ihre Rolle bei anderen Krankheiten	105
I. Die Beziehungen der Hypophyse zum Gefäßsystem und zur Hypertonie	105
II. Die Beziehungen der Hypophyse zur Niere und ihren Krankheiten	106

	Seite
III. Die Beziehungen der Hypophyse zum Intestinaltrakt und zur Ulcus-krankheit	108
IV. Hypophyse und blutbildendes System	109
V. Hypophyse und Haut	109
VI. Hypophyse und Auge	110
VII. Hypophyse und Brustdrüse	110
VIII. Hypophyse und Zahnsystem	110
IX. Die Beziehungen der Hypophyse zu Stoffwechselkrankheiten	111
Die Zirbeldrüse und ihre Krankheiten	111
A. Anatomie	111
B. Physiologie	113
C. Die Krankheiten der Zirbeldrüse	114
Tumoren der Zirbeldrüse. Pubertas praecox	114
Symptomatologie S. 114. — Pathologische Anatomie S. 115. — Verlauf und Prognose S. 115. — Diagnose und Differentialdiagnose S. 116. — Therapie S. 116.	
D. Therapie mit Epiphysenextrakten	116
Die Schilddrüse und ihre Krankheiten	116
A. Anatomie	116
B. Physiologie	120
I. Chemie des Schilddrüseninkretes	120
II. Schilddrüse und Stoffwechsel	123
a) Schilddrüse und Gasstoffwechsel	123
b) Schilddrüse und Eiweißstoffwechsel	124
c) Schilddrüse und Kohlehydratstoffwechsel	125
d) Schilddrüse und Fettstoffwechsel	125
e) Schilddrüse und Wasserstoffwechsel	125
f) Schilddrüse und Mineralstoffwechsel	125
III. Schilddrüse und Organfunktionen	126
a) Schilddrüse und Kreislauf	126
b) Schilddrüse und Nieren	127
c) Schilddrüse und Verdauungsorgane	127
d) Schilddrüse und Nervensystem	127
e) Schilddrüse und Haut	128
f) Schilddrüse und Blut	128
IV. Schilddrüse und Wachstum	128
V. Angriffsort und Wirkungsweise des Thyroxins	129
VI. Regulation der Schilddrüsentätigkeit	130
VII. Zusammenfassung	132
C. Die Krankheiten der Schilddrüse	133
I. Die Hyperthyreosen. Morbus Basedow	133
Vorkommen S. 133. — Symptomatologie S. 133. — Pathologische Anatomie S. 145. — Pathogenese S. 146. — Ätiologie S. 148. — Formen der Thyreotoxikosen S. 150. — Verlauf und Prognose S. 151. — Diagnose und Differentialdiagnose S. 152. — Therapie S. 153.	
II. Die Hypothyreosen	160
a) Das Myxödem des Erwachsenen	160
Symptomatologie S. 160. — Pathologische Anatomie S. 165. — Pathogenese und Ätiologie S. 166. — Verlauf und Erkrankungsformen S. 167. — Prognose S. 167. — Diagnose und Differentialdiagnose S. 167.	
b) Das Myxödem des Kindes	168
Symptomatologie S. 168. — Pathologische Anatomie S. 170. — Pathogenese und Ätiologie S. 170. — Verlauf und Erkrankungsformen S. 171. — Prognose S. 171.	
c) Der endemische Kretinismus	171
Vorkommen S. 171. — Symptomatologie S. 172. — Pathologische Anatomie S. 177. — Ätiologie und Pathogenese S. 178. — Verlauf, Prognose und Erkrankungsformen S. 179. — Diagnose und Differentialdiagnose S. 179. — Therapie S. 180.	
D. Therapie mit Schilddrüsenhormon	181
I. Allgemeine Richtlinien	181

	Seite
II. Spezielle Richtlinien	183
a) Die Hormonbehandlung der Hypothyreosen	183
b) Die Hormonbehandlung bei anderen Erkrankungen	186
E. Die Rolle der Schilddrüse bei anderen Erkrankungen	187
Die Epithelkörperchen und ihre Krankheiten	189
A. Anatomie	189
B. Physiologie	190
I. Wirkungen des Parathormons	191
II. Folgen der Entfernung der Epithelkörperchen	192
III. Die Funktionen des Parathormons	193
IV. Regulationen der Inkretabgabe	193
V. Beziehungen zwischen Parathormon und Vitamin D	194
C. Die Krankheiten der Epithelkörperchen	194
I. Der Hyperparathyreoidismus. Ostitis fibrosa generalisata (RECKLINGHAUSENSCHE Krankheit)	194
a) Vorkommen	194
b) Symptomatologie	194
c) Pathologische Anatomie	198
d) Ätiologie und Pathogenese	199
e) Diagnose und Differentialdiagnose	200
f) Verlauf und Prognose	201
g) Therapie	201
II. Hypoparathyreoidismus. Die Tetanie	202
a) Symptomatologie	202
1. Der tetanische Anfall	202
2. Die Symptome in den anfallsfreien Zeiten	205
Die Steigerung der nervösen Erregbarkeit S. 205. — Trophische Störungen ektodermaler Bildungen S. 206. — Störungen der Tätigkeit innerer Organe S. 207.	
3. Das Verhalten des Stoffwechsels	208
b) Die verschiedenen Formen der Tetanie	208
1. Primäre Tetanieformen	208
Idiopathische Tetanie S. 208. — Tetanie bei akuten Infektionen und Intoxikationen S. 209. — Maternitätstetanie S. 209. — Parathyreoprive Tetanie S. 209. — Nebenschilddrüsenepilepsie S. 210. — Relative Nebenschilddrüseninsuffizienz S. 210.	
2. Sekundäre Tetanieformen	211
Hyperventilationstetanie S. 211.	
3. Tetanieformen von gelegentlich primärer, meist sekundärer Natur	211
Tetanie bei Magen- und Darmkrankheiten S. 211. — Tetanie der Kinder (Spasmophilie) S. 212.	
c) Pathologische Anatomie	212
d) Ätiologie und Pathogenese	213
e) Verlauf und Prognose	214
f) Diagnose und Differentialdiagnose	215
g) Therapie	215
1. Die Therapie außerhalb des tetanischen Anfalles	215
2. Die Therapie des tetanischen Anfalles	217
D. Die Rolle der Epithelkörperchen bei anderen Krankheiten	218
I. Hyperfunktion der Epithelkörperchen	218
Marmorknochenkrankheit S. 218. — Morbus Paget S. 218. — Chronisch deformierende Arthritiden, insbesondere der Wirbelsäule S. 218. — Myosklerose. Myositis ossificans S. 218. — Osteomalacie S. 219. — Sklerodermie S. 219. — Periphere Durchblutungsstörungen S. 219. — Nierensteine S. 219.	
II. Hypofunktion der Epithelkörperchen	219
Die Thymusdrüse und ihre Krankheiten	220
A. Anatomie	220
B. Physiologie	221

	Seite
C. Die Rolle der Thymusdrüse bei einigen Krankheiten	222
D. Therapie mit Thymusextrakten	223
Das Inselorgan und seine Krankheiten	224
A. Anatomie	224
B. Physiologie	224
I. Chemie des Insulins	224
II. Folgen der Pankreasentfernung	225
III. Folgen der Insulinzufuhr	226
IV. Steuerung der Insulinabgabe	226
V. Vorkommen von Insulin	227
C. Die Krankheiten des Inselorgans	227
I. Der Diabetes mellitus	227
II. Die Zuckermangelkrankheit (Spontane Hypoglykämie)	228
Symptomatologie S. 228. — Pathologische Anatomie und Ätiologie S. 229.	
Verlauf und Prognose S. 229. — Diagnose und Differentialdiagnose S. 229. —	
Therapie S. 230.	
III. Insulintherapie	230
Unterernährung S. 230. — Lebererkrankungen S. 231. — Endokrine	
Krankheiten S. 231.	
Die Nebennieren und ihre Erkrankungen	231
A. Anatomie	231
B. Physiologie	234
I. Die Nebennierenrinde	234
Chemie der Rindenhormone S. 234. — Die Folgen der Nebennierenent-	
fernung S. 234. — Theorie der Hormonwirkungen S. 237. — Steuerung der	
Inkretabgabe S. 237.	
II. Das Nebennierenmark	238
Chemie S. 238. — Bildungsort und physiologische Aufgabe S. 238. —	
Steuerung der Abgabe S. 239.	
III. Beziehungen zwischen Nebennierenmark und -rinde	240
C. Hypofunktion der Nebennierenrinde	241
Die Addisonische Krankheit	241
I. Symptomatologie	241
II. Pathologische Anatomie und Ätiologie	244
III. Verlauf	245
IV. Krankheitsformen	246
Die akute Nebenniereninsuffizienz S. 246. — Der Addisonismus S. 246.	
V. Diagnose	246
VI. Prognose	247
VII. Therapie	247
D. Hyperfunktion der Nebennierenrinde	250
Nebennieren und Sexualität	250
I. Das genito-adrenale Syndrom (Interrenalismus, Virilismus)	250
Symptomatologie S. 250. — Pubertas praecox bei Nebennierenrinden-	
tumoren S. 252. — Pathologische Anatomie S. 252. — Diagnose und Differen-	
tialdiagnose S. 253. — Prognose S. 253. — Therapie S. 253.	
II. Ätiologie des genito-adrenalen Syndroms	254
E. Die Paragangliome des Nebennierenmarkes	256
Symptomatologie S. 256. — Pathologische Anatomie S. 257. — Diagnose und	
Differentialdiagnose S. 257. — Prognose S. 257. — Therapie S. 257.	
F. Therapie mit Nebennierenrindenpräparaten	258
SIMMONDSSche Krankheit und hypophysäre Magersucht S. 258. — Akute	
Infektionen S. 259. — Schwangerschaftserbrechen S. 259. — Psoriasis S. 260. —	
Schwere Verbrennungen S. 260.	
G. Die Rolle der Nebennieren bei anderen Erkrankungen	260
I. Infektionskrankheiten	260
II. Hypertonie	261
III. Die juvenile Gangrän	262

	Seite
Die Keimdrüsen und ihre Krankheiten	262
A. Entwicklungsgeschichte	262
B. Anatomie	263
I. Hoden	263
II. Ovar	264
C. Physiologie	264
I. Die Kastration und ihre Folgen	264
II. Hormonale Geschlechtsumstimmung	265
III. Das Problem des Alterns und der Verjüngungen	265
IV. Die Sexualhormone	267
a) Die männlichen Prägnanzstoffe	268
Test S. 268. — Chemie S. 268. — Vorkommen S. 269. — Bildung S. 269.	
Wirkungen S. 270.	
b) Die weiblichen Prägnanzstoffe	270
1. Die Brunststoffe	270
Test S. 270. — Chemie S. 270. — Bildung S. 271. — Vorkommen	
Wirkungen S. 272.	
2. Das Gelbkörperhormon	273
c) Die Beziehungen zwischen weiblichen und männlichen Prägnanzstoffen	
und die Wirkungsweise der Sexualhormone	273
D. Die Geschlechtlichkeit	274
I. Die zygotische Geschlechtlichkeit	275
II. Die hormonale Geschlechtlichkeit	276
III. Der Einfluß zentral-nervöser Vorgänge auf die Geschlechtlichkeit	276
IV. Entwicklung und Ablauf der Geschlechtlichkeit beim Manne	277
V. Entwicklung und Ablauf der Geschlechtlichkeit bei der Frau	277
a) Die Pubertät	277
b) Die Zeit der Geschlechtsreife	278
c) Die Gestationsphasen	279
d) Das Klimakterium	281
E. Die Krankheiten der Keimdrüsen	284
I. Der Hypogonismus	284
a) Die Kastration	284
b) Der Eunuchoidismus	286
Symptomatologie S. 286. — Pathologische Anatomie und Ätiologie	
S. 286. — Diagnose und Differentialdiagnose S. 287.	
c) Störungen der Keimdrüsenfunktion beim Weibe	287
d) Das Klimakterium	288
1. Das männliche Klimakterium	288
2. Das weibliche Klimakterium	288
II. Hypergonismus	289
a) Hypergonismus beim Manne	289
b) Hypergonismus bei der Frau (Granulosazelltumoren)	289
Symptomatologie S. 289. — Pathologische Anatomie und Ätiologie	
S. 289. — Diagnose und Prognose S. 290. — Therapie S. 290.	
III. Pubertas praecox	290
a) Die primär-konstitutionelle Pubertas praecox	290
b) Die hormonale Pubertas praecox	291
c) Die zentral-nervöse Pubertas praecox	291
IV. Die Intersexualität	293
a) Die zygotisch bedingte Intersexualität	293
1. Physiologische Vorbemerkungen	293
2. Der Hermaphroditismus	294
Hermaphroditismus ambiglandularis (verus) S. 294. — Pseudo-	
hermaphroditismus masculinus S. 295. — Pseudohermaphroditismus	
femininus S. 296. — Diagnose S. 296. — Therapie S. 296. — Pro-	
gnose S. 296.	
b) Die hormonale Intersexualität	297
1. Das genito-adrenale Syndrom (Virilismus)	297
2. Virilisierende Ovarialtumoren (Androblastome)	297
3. Feminisierende Hodentumoren (Disgerminom. Chorionepitheliom)	298
4. Die Homosexualität	299

	Seite
F. Therapie mit Sexualhormonen	299
I. Die Keimdrüsenimplantation	299
II. Die Therapie mit Sexualhormonen	300
a) Physiologische Vorbemerkung	300
b) Die Therapie mit männlichen Sexualhormonen	304
III. Die Therapie mit weiblichen Sexualhormonen	305
a) Follikelhormontherapie	305
b) Gelbkörperhormontherapie	307
c) Paradoxe Keimdrüsentherapie	308
G. Die Rolle der Keimdrüsen bei anderen Krankheiten	308
Prostatahypertrophie S. 309. — Gelenkerkrankungen S. 309. — Krankheiten des Blutsystems S. 309. — Maligne Tumoren S. 310.	
Die multiple Blutdrüsenklerose (Pluriglanduläre Insuffizienz)	310
Anhang	312
a) Der Nachweis der Hormone in Körperflüssigkeiten	312
1. Der Nachweis der Hypophysenhormone	312
2. Der Nachweis des Thyroxins	318
3. Der Nachweis des Parathormons	318
4. Der Nachweis des Insulins	318
5. Der Nachweis der Nebennierenhormone	319
6. Der Nachweis der Sexualhormone	319
Die ABDERHALDENSEsche Reaktion	322
b) Tabelle der historischen Entwicklung der Endokrinologie	322
Literaturverzeichnis	329
Sachverzeichnis	349

Hormone und Inkrete.

Das Wort Hormon leitet sich von dem griechischen *ὁρμάω* ab und bedeutet antreiben. Der Ausdruck stammt von BAYLISS und STARLING, die 1905 das Sekretin in der Darmschleimhaut entdeckten und erkannten, daß es sich hier um ein ganz allgemein gültiges Prinzip der Reizübertragung durch chemische Sendboten handelt. Heute kennen wir eine Fülle derartiger Antriebsstoffe oder Hormone und haben gelernt, daß diese chemischen Sendboten eines der wichtigsten Regulationsprinzipien der Zelle, des Organs und des ganzen Organismus sind. Die Erweiterung unserer Kenntnisse über die Bedeutung der Hormone hatte notwendig eine Ausweitung des Hormonbegriffes zur Folge. In Anlehnung an KOLLER möchte ich folgende Definition für ein Hormon geben: *Hormone sind alle im Organismus selbst gebildeten Stoffe, die in spezifischer Weise im Inneren des Organismus regulativ und nicht als Nährsubstanz wirken.* Hormone sind in kleinsten Mengen wirksam, humoral übertragbar und nicht art- oder gattungseigen. In dieser großen Gruppe von Hormonen können wir nun drei Arten unterscheiden, die Zellhormone, die aglandulären Gewebshormone und die glandulären Drüsenhormone oder Inkrete. Die folgende Tabelle nach KOLLER zeigt die näheren Einzelheiten der drei Hormongruppen.

Tabelle 1. Übersicht über die Hormone der Tiere.

Bezeichnung der Hormongruppe	Bildungsort	Wirkungsort	Art und Weg des Hormontransportes	Beispiele
Zellhormone	Bildungs- und Wirkungsort liegen meist in einer Zelle		Hauptsächlich Diffusion	Realisatoren der Gene (Genhormone); Regulatoren der Protozoen
Aglanduläre Gewebshormone	Zellen, die nicht drüsiger Natur zu sein brauchen	Liegt vom Bildungsort mehr oder weniger weit entfernt	Diffusion oder strömende Körperflüssigkeiten	Viele Determinationsstoffe. — Herzhormone, Neurohormone. Histamin, Cholin u. a. m.
Glanduläre Gewebshormone (= Drüsenhormone)	Drüsen mit innerer Sekretion	Liegt vom Bildungsort meist weit entfernt	Transport durch strömende Körperflüssigkeiten	Die bisher in der Wirbeltierphysiologie als Hormone bezeichneten Regulatoren inkretorischen Ursprungs

Die Lehre von der inneren Sekretion ist damit für das Säugetier und den Menschen gleichbedeutend mit der Lehre von der Funktion dieser speziell der Hormonproduktion dienenden Drüsen. Das gemeinsame Merkmal dieser Organe ist, daß sie keinen Ausführungsgang haben und ihre Produkte daher nicht „Sekrete“ sondern „Inkrete“ darstellen. Inkret wäre also gegenüber dem Hormon der engere Begriff, obwohl sich diese begriffliche Unterscheidung im Sprachgebrauch nicht durchgesetzt hat. Als Produzenten derartiger Inkrete sehen wir nicht nur Drüsen sondern auch in spezieller Weise umgebautes Nervengewebe,

wie es in dem chromaffinen System und dem Hypophysenhinterlappen vorliegt. Die Inkrete werden in die Blutbahn oder auch in das Nervengewebe — Neurokrinie der Hypophysenhormone, Abgabe des Adrenalins in den Sympathicus (?) — abgegeben und gelangen so an die Orte ihrer Wirksamkeit. Die Inkrete steuern die Vorgänge des Stoffwechsels, des Wachstums und der Fortpflanzung.

Das sinnvolle und zweckmäßige Zusammenspiel des Zellenstaates eines Organismus mit seiner kleinsten Einheit, der Zelle, und seiner größeren, dem Organ, ist überhaupt nur vorstellbar, wenn Einrichtungen geschaffen sind, welche die Funktion dieser Einzelteile in dem richtigen Ausmaße und zur rechten Zeit aufeinander abstimmen. Um diese ungeheuer komplizierte, uns immer wieder tiefste Bewunderung abnötigende Zweckmäßigkeit in den Funktionsabläufen zu garantieren, sehen wir im wesentlichen zwei Einrichtungen getroffen, die chemische und die nervöse Regulation. Die nervösen Sendboten unterscheiden sich von den chemischen dadurch, daß sie Reize weit schneller als die chemischen weiterleiten bzw. beantworten. Wenn eine rasche, zeitlich begrenzte Reizübermittlung erforderlich ist, bedient sich der Organismus der nervösen Reizübertragung. Bei langsamen, aber über längere Zeit erforderlichen Einwirkungen treten die chemischen Sendboten in ihr Recht. Das enge Zusammenspiel zwischen beiden Arten der Regulation, das uns später noch verschiedentlich beschäftigen wird, erhellt schon an diesem Punkte aus der Tatsache, daß häufig zwischen den nervösen Impuls und das Erfolgsorgan noch als Bindeglied ein chemischer Reiz eingeschaltet ist. So bewirkt die Reizung des Sympathicus an der Endfaser die Bildung von Sympathin, die des Vagus die Bildung von Acetylcholin, die beide dann erst ihrerseits die Reaktionen auslösen. Zunächst ist es aber aus Gründen der Übersichtlichkeit und des Verständnisses erforderlich, daß wir die chemische Regulation für sich betrachten.

Die chemische Regulation ist die phylogenetisch älteste Form der Reizübermittlung, aber erst relativ spät in der Entwicklungsreihe sehen wir das Auftreten von drüsigen Organen, denen die Aufgabe zukommt, zur Regulierung bestimmter Vorgänge bestimmte chemische Sendboten zu bilden. Bis vor kurzem glaubte man, daß diese Eigentümlichkeit erst bei den Wirbeltieren auftritt, doch hat die neuere Zoologie gezeigt, daß es auch bei niederen Tieren Stoffe gibt, die von bestimmten Zellgruppen gebildet werden, die wir durchaus den Inkreten der Säugetiere an die Seite stellen können. Erinnert sei z. B. an die Häutungshormone und Verpuppungshormone der Insekten oder an die Farbwechselhormone der Crustaceen. Wenn so also die Grenze zwischen Wirbeltieren und Wirbellosen anfängt, sich zu verwischen, so bleibt doch die Tatsache bestehen, daß in wirklich ausgeprägter Form Organe, deren Aufgabe es ist, derartige chemische Sendboten zu produzieren, erst beim Wirbeltier auftreten.

Die Inkrete sind nicht artspezifisch und finden sich in chemisch identischer Form bei allen Wirbeltieren bis zum Menschen. Es besteht keinerlei Anhaltspunkt dafür, daß z. B. das Adrenalin oder auch das Thyroxin des Frosches ein anderes ist als das von den entsprechenden Drüsen beim Menschen gebildete Adrenalin bzw. Thyroxin. Insulin vom Pankreas der Fische heilt den menschlichen Diabetes ebenso wie das aus dem Rinder-, Schweine- und Schafspankreas gewonnene Produkt. Alle uns bekannten Inkrete sind bei allen Wirbeltieren vorhanden und steuern bei diesen analoge Vorgänge. Nach Entfernung der Bauchspeicheldrüse bekommt die Kröte z. B. in derselben Form einen Diabetes wie der Hund oder der Mensch. HOUSSAY konnte an dem Kaltblüter wichtige Feststellungen über die Wirkungen des Hypophysenvorderlappens auf den Kohlehydratstoffwechsel machen, die in derselben Form für das Säugetier und auch für den Menschen ihre Geltung haben. Biologisch und phylogenetisch interessant ist nur der Funktionswechsel, der sich zuweilen findet. So ist z. B. das

Thyroxin beim Kaltblüter ein Hormon, welches das Wachstum und die Reifung (Metamorphose) beeinflußt und wird erst beim Warmblüter, bei dem es seine Wachstumswirkung keineswegs verloren hat, das Hormon, das die Verbrennungsintensität steuert. Interessant ist auch der Funktionswechsel des Prolactins. Prolactin, ein Hormon des Hypophysenvorderlappens, bewirkt beim Säugetier die Milchsekretion. Bei der Taube fördert es die Bildung der Kropfdrüse, die nach dem Schlüpfen der jungen Tiere eine Kropfmilch produziert (RIDDLE). Änderungen in der Wirkung der Inkrete beobachten wir in der Tierreihe, abgesehen von den eben erwähnten Funktionswandlungen in zweierlei Hinsicht, die Menge der produzierten Hormone und die Empfindlichkeit bzw. Ansprechbarkeit des Erfolgsorgans wechseln. In dieser Hinsicht können niemals Rückschlüsse von einer Tierart auf die andere bzw. auf den Menschen gemacht werden. Für den Wandel der Empfindlichkeit gibt es viele Beispiele. So ist die Maus fünfmal empfindlicher gegenüber dem gonadotropen Hormon des Schwangerenharns als die Ratte, und nahezu umgekehrt verhalten sich beide Tierarten gegenüber dem gonadotropen Hormon aus dem Hypophysenvorderlappen. Auch bei ein und demselben Tier kennen wir Schwankungen der Ansprechbarkeit mit dem Lebensalter. So spricht das Ovar des ganz jungen Tieres auf das gonadotrope Hormon des Vorderlappens überhaupt nicht an. Zur Zeit der Pubertät besteht größte Reaktionsbereitschaft. Der gravide Uterus ist völlig unempfindlich gegenüber Oxytocin, der Uterus zur Zeit der Geburt dagegen im höchsten Maße empfindlich. REIN hat jetzt gezeigt, daß das Gefäßsystem des arbeitenden Muskels auf Adrenalin in denjenigen Dosen, in denen es im Blut vorhanden ist, nicht anspricht, hingegen das Gefäßsystem des ruhenden Muskels durch Adrenalin zur Verengerung gebracht wird.

Über die chemische Natur der Hormone sind wir zum Teil bereits recht gut orientiert. Die heute in ihrer chemischen Konstitution noch nicht aufgeklärten Hormone gehören überwiegend in die Gruppe der Proteohormone, d. h., sie sind entweder selbst Eiweißkörper oder kommen in wirksamer Form nur an Eiweißkörper gebunden vor. In der chemischen Konstitution dieser Hormone liegen offenbar ganz ähnliche Verhältnisse vor wie bei den Fermenten (DIRSCHERL und AMMON). Diejenigen Hormone, die wie z. B. die Sexualhormone eine ständige Wirkung ausüben, sind chemisch stabile Körper, die im Blut kreisen und mit dem Harn ausgeschieden werden. Derartig hoch wirksame Hormone wie das Adrenalin mit seinen universellen Angriffspunkten, aber nur einer zeitlich sehr eng begrenzten und lokalisierten Funktion, sind chemisch leicht angreifbar und daher in den Körpersäften kaum nachzuweisen. Sie werden unmittelbar, nachdem sie ihre Wirkung entfaltet haben, zerstört.

Die neuere Forschung hat gelehrt, daß Hormonwirkungen entgegen der früheren Annahme nicht absolut spezifisch sind. Während man noch vor kurzem glaubte, hier Wirkungen vor sich zu haben, die man durchaus ähnlich wie die Fermentwirkungen mit dem Beispiel des Schlüssels und des Schlosses vergleichen kann, wissen wir heute, daß dies nicht der Fall zu sein braucht. Die erste derartige Feststellung betraf das Pflanzenwachstumshormon Auxin. KÖGL fand, daß ein völlig anderer Körper, die β -Indolessigsäure, genau dieselben Wirkungen entfaltet wie Auxin. Etwas Ähnliches vollzieht sich zur Zeit auf dem Gebiet der Sexualhormone. Es waren schon eine ganze Reihe oestrogenen Stoffe bekannt, die zum Teil im Organismus nicht vorkommen, aber immerhin dem Oestron sehr ähnlich gebaut waren, als ROBINSON und DODDS fanden, daß Diphenylmethanderivate ebenfalls oestrogene Wirksamkeit haben, die nach Einführung einer Äthylenkette sogar das Oestron an Wirksamkeit übertrafen. Diese Befunde leiten zu der Frage nach der Wirkungsweise der Hormone über.

Über die Art der Hormonwirkungen sind wir noch recht schlecht unterrichtet. FITTING hat auf Grund der Unspezifität von Hormonwirkungen die Anschauung vertreten, daß Hormone ganz allgemein gesehen Reizkörper im Sinne der Physiologie darstellen, also Stoffe, die durch Ausübung von Reizen bestimmte Reaktionen veranlassen. Die Beobachtung, daß kleinste Mengen der Hormone zur Wirkungsauslösung genügen, hat immer wieder zu dem Vergleich mit den chemischen Katalysatoren Veranlassung gegeben. Wenn auch nicht verkannt werden soll, daß Parallelen bestehen, so läßt sich doch die Hormonwirkung nicht ohne weiteres mit der Wirkung von Katalysatoren oder Fermenten vergleichen. Es besteht ein wesentlicher Unterschied: *Hormone wirken nur auf die lebende Struktur*. Nun ist es eine schon lange bekannte Tatsache, daß z. B. in der Leberzelle Glykogen und Diastase gemeinsam vorkommen, aber erst nach Zertrümmerung der Zellstruktur miteinander reagieren. Es bestehen also in der Zelle Strukturen, wahrscheinlich kolloid-chemischer Natur, welche die Fermente und Substrate voneinander trennen. Die Feststellung, daß Hormone nur auf die lebende Zelle einwirken, legt den Schluß nahe, daß sie die kolloidale Struktur des Protoplasmas und seiner Grenzflächen in reversibler Weise ändern und so Reaktionen ermöglichen bzw. beschleunigen.

Die Hormone gehören in die große Körperklasse der Biokatalysatoren, zu denen außer den Hormonen auch noch die Fermente und die Vitamine gerechnet werden. Die Forschungsergebnisse der letzten Jahre haben erkennen lassen, daß zwischen diesen 3 Körperklassen keine sehr scharfen Grenzen bestehen. Man hat daher von den Vitaminen bereits als von den „Nahrungshormonen“ gesprochen und bezeichnet die ganze Gruppe als Ergocyme oder Ergone (v. EULER). AMMON und DIRSCHERL schlagen vor, diese Gruppe als „Ergine“ zu bezeichnen und geben ihr folgende Definition:

„Unter Erginen (Wirkstoffen) sind organische Verbindungen zu verstehen, die in der lebenden Zelle gebildet werden und für den normalen Ablauf der Lebensvorgänge im Pflanzen- und Tierreich notwendig sind. Sie wirken in so geringen Mengen, daß ihre Wirkung nicht durch Energielieferung infolge Verbrennung des eigenen Moleküls bedingt sein kann.“

Die Beziehungen zwischen Hormonen und Vitaminen sind besonders eng. Hierfür einige Beispiele! Das Vitamin C ist nur für gewisse Tierarten wie das Meerschweinchen und den Menschen ein Vitamin, d. h., nur diese sind zur Aufrechterhaltung ihres Lebens auf die Zufuhr mit der Nahrung angewiesen. Die übrigen Tierarten können das Vitamin in ihrem Organismus an einer noch unbekanntem Stelle bilden. Für diese ist Vitamin C also ein Hormon. Vitamin A wird im Organismus aus dem Provitamin Carotin gebildet. Im Grunde liegt hier also etwas ganz Ähnliches vor wie die Bildung des Thyroxins, für welche die Zufuhr von Jod erforderlich ist. Vitamin A könnte also ebenso gut als Hormon bezeichnet werden. Auch auf die interessante Tatsache, daß das Vitamin D durch Ultraviolettbestrahlung der Haut aus Ergosterin im Organismus entstehen kann, sei hier hingewiesen.

Die Zusammengehörigkeit dieser Körperklasse ergibt sich weiter durch ihre enge funktionelle Verknüpfung. Lactoflavin, das Provitamin B₂, wird nur bei Anwesenheit des Nebennierenrindenhormons in Lactoflavinphosphorsäure übergeführt (VERZAR), die mit einem Eiweißkörper zusammen das gelbe Atmungsferment bildet. Vitamin C ist besonders reichlich in der Nebennierenrinde vorhanden. Es ist wahrscheinlich, daß es zum Schutze des Nebennierenrindenhormons und besonders des Adrenalins eine Bedeutung hat. In therapeutischer Hinsicht hat man die Erfahrung gemacht, daß die Wirkung von Nebennierenrindenextrakten durch Ascorbinsäurezusatz gesteigert wird. Diese Beispiele, die sich noch leicht vermehren lassen, sollen nur zeigen, daß Hormone und

Vitamine biologisch gesehen in dieselbe Körpergruppe gehören und daß es phylogenetisch gesehen bis zu einem gewissen Grade ein Zufall ist, wie das Beispiel des Vitamins C es zeigt, ob ein derartiger Wirkstoff ein Hormon oder ein Vitamin ist. Steht der Wirkstoff in der natürlichen Nahrung in ausreichender Menge zur Verfügung, so ist er ein Vitamin, ist dies nicht der Fall, so wird er im Organismus selbst als Hormon gebildet.

Ähnlich verhält es sich mit den funktionellen Beziehungen zwischen Fermenten und Hormonen, obwohl sie nicht so eng sind wie diejenigen zwischen Hormonen und Vitaminen. Fermente werden durch die Hormone beeinflusst, so kennen wir z. B. eine Steigerung der Leberamylase durch Thyroxin, ein Absinken der Serumlipase durch Follikulin. Die Lactoflavinphosphorsäure ist ein wichtiger Baustein des gelben Atmungsfermentes. v. EULER schlägt für derartige Körper die Bezeichnungen „Hormoncyme“ und „Vitacyme“ vor.

Doch sollen diese Ausblicke den Unterschied zwischen den „Erginen“ nicht zu sehr verwischen. Biologisch gesehen sind doch einige Unterschiede wichtig. Über Art, zeitliche Dauer der Wirkung und Menge der Hormone kann der Organismus willkürlich durch seine Regulationen verfügen. Bezüglich der Vitamine ist er immer auf die ständig schwankende Zufuhr von außen angewiesen. Er bedarf der Anlage besonderer Depots, die aber nicht in demselben Maße einer Regulation unterliegen wie Hormonbildung und -abgabe. Wir kennen wohl Vitaminmangelkrankheiten, aber keine Krankheiten, die mit einem Übermaß an Vitaminen zusammenhängen, wenn wir von den Vergiftungen, die heute durch Zufuhr der synthetischen Vitamine möglich sind, absehen. Die Wirkungen der Vitamine zeigen sich nur bei längerer Verabfolgung langsam und unauffällig, während die Hormone bei ihrer Zufuhr sehr eindrucksvolle und momentane Wirkungen entfalten.

Die Hormonbildung und -abgabe unterliegt einer Regulation, die dafür sorgt, daß die Hormone in der erforderlichen Menge und zur rechten Zeit gebildet bzw. abgegeben werden. Neben der Hormonmenge spielt gerade der Zeitfaktor in der Regulation eine große und noch viel zu wenig beachtete Rolle. Da gerade die Vorgänge des Wachstums und der Reife hormonal gesteuert werden, ist für diese die zeitlich richtige Regulation von besonderer Bedeutung. In der Jugend bildet die Hypophyse Wachstumshormon, und auch die Schilddrüse entfaltet ihre Wachstumswirkungen. Eine Keimdrüsentätigkeit besteht noch nicht. Der Hypophysenvorderlappen enthält kaum gonadotropes Hormon. Zur Zeit der Pubertät tritt die Bildung von Wachstumshormon zurück, es wird jetzt vermehrt gonadotropes Hormon gebildet, auf das die Keimdrüsen sofort ansprechen. Dann folgt die Periode der Reife, und im Klimakterium stellt die Keimdrüse ihre Tätigkeit ein. Die Bedeutung der zeitlich richtigen Regulation wird uns bei den Krankheitsbildern der Pubertas praecox oder des Riesenwuchses besonders klar. Worin die zeitlich begrenzte Tätigkeit dieser Hormondrüsen ihren Grund hat und in welcher Form sie gesteuert wird, ist einstweilen noch unklar. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß sie zum Teil in einem Wechsel der Ansprechbarkeit des Erfolgsorgans gelegen ist. Faktoren der Umwelt greifen in diese Regulationen ein, wie die Beobachtungen über die Jahresperiodik der Sexualität der Vögel lehren, die durch Zu- bzw. Abnahme des Lichtes mit den Jahreszeiten gesteuert werden (BISSONETTE und BENOIT).

Die Regulationen des innersekretorischen Systems erfolgen auf dem Wege einer Autoregulation und durch das vegetative Nervensystem. Die Autoregulation ist durch gewisse gegenseitige Beziehungen der Hormone untereinander gegeben. Eine Hormongruppe des Hypophysenvorderlappens, die wir als glandotrope Hormone bezeichnen, dient lediglich der Regulation. Sie stehen in antagonistischen Beziehungen zu den Hormonen der peripheren Inkretedrüsen. Davon

abgesehen kennen wir einen Synergismus oder Antagonismus der Hormone nicht, sondern nur mannigfache gegenseitige Beeinflussungen.

Die hormonale und nervöse Regulation laufen nicht nebeneinander her, sondern greifen eng ineinander ein. Sämtliche Hormondrüsen erhalten Fasern des vegetativen Systems. Es ist durch viele Versuche wie klinische Beobachtungen erwiesen, daß das vegetative System die Hormondrüsen in ihrer Tätigkeit beeinflusst. Diese nervöse Steuerung ist aber nur ein Faktor; denn auch völlig entnervte Drüsen genügen den Anforderungen. Abgesehen von dieser Innervation jeder einzelnen Hormondrüse gibt es noch zwei Zentralpunkte, an denen eine enge Verknüpfung mit dem vegetativen System und seinen Zentren besteht, das sind die Nebennieren und die Hypophyse. Durch die enge anatomische Verbindung der Hypophyse mit dem phylogenetisch ältesten Hirnabschnitt kommt diesem Organ in der Steuerung der gesamten Vorgänge des Stoffwechsels, des Wachstums und der Reife eine besondere Aufgabe zu. Dieser Komplex, den wir heute als funktionelle Einheit in seiner überragenden Bedeutung erkannt haben, zeigt die enge und unlösliche Verbindung zwischen hormonaler und nervöser Regulation. Bei dieser gegenseitigen Verflechtung entstehen ganze Reaktionsketten mit einem wechselnden Ineinandergreifen nervöser und hormonaler Impulse. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß wir erst anfangen, diesen komplizierten und doch so sinnvollen Bauplan zu durchschauen. In der hormonal-nervösen Regulation liegt eines der großen Wunder und Geheimnisse des Lebens verborgen, durch das überhaupt erst die Existenz des Organismus als Ganzes ermöglicht wird.

Endokrine Krankheiten.

A. Ätiologie und Pathogenese.

Ein großer Teil der endokrinen Erkrankungen beruht auf einer Funktionssteigerung bzw. -minderung der betreffenden endokrinen Drüse. Die Mehr- oder Minderproduktion eines Hormons über das Maß des Notwendigen hinaus führt zu einem abnormen Ablauf der von dem Hormon geförderten Vorgänge des Stoffwechsels, Wachstums oder der Fortpflanzung und zu einer schweren Störung in dem gesamten Gefüge der innersekretorischen Drüsen. Nur bei den Erkrankungen der Hypophyse ist die Einteilung in Hyper- und Hypofunktionszustände nicht möglich. Der Hypophysenvorderlappen produziert eine recht große Zahl von Hormonen und bei Erkrankungen ist die Überproduktion eines Teiles dieser Hormone mit der Minderproduktion eines anderen verbunden. Man hat auch, z. B. bei dem Morbus Basedow, von der Möglichkeit einer „Dysfunktion“ einer endokrinen Drüse gesprochen. Wenn wir unter Dysfunktion nichts weiter verstehen als eine fehlerhafte Funktion, bei der die Hormonabgabe in unrichtigen Mengen und, — was auch von Bedeutung ist, — zur unrichtigen Zeit erfolgt, so ist gegen diesen Ausdruck nichts einzuwenden. In diesem Sinne können wir gerade bei den hypophysären Erkrankungen sehr gut von Dysfunktionszuständen sprechen. Wenn aber darunter die Produktion eines fehlerhaften Hormons, das in einem abwegigen Sinne biologisch aktiv ist, verstanden werden soll, so müssen gegen diesen Begriff schwere Bedenken erhoben werden. Wir kennen wohl pathologische Vorgänge, in denen die chemischen Umsetzungen von den normalen insoweit abweichen, als Produkte, die in der Norm weiter verbrannt oder ausgeschieden werden, in dem Organismus verbleiben. Wir kennen aber aus der pathologischen Physiologie keinen Fall, in dem ein völlig anderer Weg eingeschlagen wird. Bevor

wir also die Möglichkeit einer Dysfunktion in dem eben gekennzeichneten Sinne als möglich zugeben, wird man erst eindrucksvolle Beweise, am besten den direkten Nachweis eines fehlerhaft gebauten und abwegig wirkenden Hormons verlangen. Diese Vorstellung ist auch deshalb unwahrscheinlich, weil wir die weitgehende Spezifität der Hormone kennen und nur zu genau wissen, daß geringfügige chemische Änderungen die biologischen Wirkungen völlig aufheben. Wir müssen also daran festhalten, daß letzten Endes *alle innersekretorischen Krankheiten auf einer Über- oder Minderproduktion der Hormone beruhen*.

Pathologisch-anatomisch sehen wir als Grundlage Adenome der spezifischen Drüsenzellen, relativ reife Carcinome, die auch in ihrem morphologischen Bau gewisse Kriterien der Drüsenzellen, von denen sie ausgehen, nachahmen, oder einen Schwund des spezifischen Drüsenepithels durch akute bzw. chronische Entzündungen, durch Tumoren oder Metastasen, durch Parasiten oder als Folge von thrombotischen bzw. embolischen Prozessen.

Nun erschöpft sich aber die Symptomatologie keiner Erkrankung der innersekretorischen Drüsen in dem Bild, das wir als einfache Folge der Hyper- und Hypoproduktion der Hormone zu erwarten hätten. Trotz weitgehender Übereinstimmung vieler Krankheitsbilder mit dem Zustand, wie wir ihn durch entsprechende Eingriffe im Tierversuche erzeugen können, sehen wir doch eine Reihe von Differenzen. Die Ursache liegt einmal in den Unterschieden der Empfindlichkeit der Erfolgsorgane und zum anderen in der Mitbeteiligung des neuroendokrinen Regulationssystems. Die tägliche Erfahrung am Krankenbett lehrt, daß in der Ansprechbarkeit auf Hormone starke individuelle Schwankungen vorhanden sind. Es braucht hier nur an die Erfahrungen der Therapie und die Schwierigkeit, allgemeine Dosierungsvorschriften zu geben, erinnert zu werden. Diese Schwankungen der Empfindlichkeit der Erfolgsorgane machen sich bei Hormonmangel naturgemäß genau so bemerkbar wie bei Hormonzufuhr. Die individuellen Unterschiede in dem klinischen Bild derselben endokrinen Krankheit finden so eine zwanglose Erklärung. Die Überproduktion von Thyroxin läßt bei dem einen Kranken die Herzbeschwerden, bei dem anderen die Erscheinungen von seiten des Magen- und Darmtractus mehr in den Vordergrund treten.

Es wurde in der Einleitung bereits betont, wie ungeheuer wichtig für die richtige Steuerung der vegetativen Funktionen die hormonale und nervöse Regulation ist. Wenn wir einmal vorgreifend das S. 38 zur Darstellung dieser Korrelationen gegebene Schema betrachten, so ersehen wir aus diesem, daß zwischen Inkretdrüse, Hypophyse und Zwischenhirn mehrfache Verbindungen vorliegen, welche die Hormonabgabe der peripheren Inkretdrüse in vielfacher Weise sichern. Bei diesem Prinzip der vielfachen Sicherung ist es zunächst nahezu unvorstellbar, aus welchen Gründen, selbst wenn einmal infolge einer Adenombildung eine Überproduktion eines Hormons stattfindet, dieses System nicht ausreicht, die Regulation aufrecht zu erhalten. Wir kommen damit notwendig zu dem Schluß, daß zu der *Entstehung einer innersekretorischen Erkrankung nicht nur eine mengenmäßig falsche Hormonproduktion gehört, sondern auch ein Versagen der Regulationen*. Außerdem muß sich die fehlerhafte Hormonproduktion wegen der bestehenden Korrelationen auf viele andere Teile des neuroendokrinen Systems auswirken. Somit bleibt die Störung nie auf eine Inkretdrüse beschränkt, sondern zieht alle übrigen Drüsen mehr oder weniger stark in Mitleidenschaft. Hier liegt ein ganz wesentlicher Unterschied zu dem Tierversuch. Nachahmen können wir wohl die Minder- oder Überproduktion eines Hormons, aber im Tierversuch trifft dies auf ein an sich intaktes System der neuroendokrinen Regulation und kann sich infolgedessen gar nicht in völlig derselben Weise auswirken wie beim Menschen.

Wir kommen also zu der Schlußfolgerung, daß eine *Labilität der neuroendokrinen Regulationen Voraussetzung für die Entstehung endokriner Krankheiten ist*. Es scheint sogar möglich, daß in den Regulationen das primäre Moment gelegen ist, insofern, als auch erst die Entwicklung eines Adenoms oder einer Atrophie ein derart mangelhaft funktionierendes Regulationssystem zur Voraussetzung hat.

Endokrine Krankheiten kennen wir nur vom Menschen. Je höher ein Lebewesen organisiert ist, desto größere Bedeutung gewinnen die vegetativen Korrelationen, aber auch desto empfindlicher, komplizierter und lebensnotwendiger werden sie. Die endokrinen Erkrankungen spielen sich an dem ab, was E. J. KRAUS die „vegetative Person“ genannt hat. Das vegetative System und seine Zentren sind phylogenetisch der älteste Hirnabschnitt. Sie sind dem Bewußtsein entzogen, das Bindeglied zwischen Körper und Seele und diejenige Stelle, an der die von außen kommenden Einflüsse ihre notwendigen Rückwirkungen auf die vegetative Person ausüben. Der Mensch ist im Gegensatz zu den Tieren mit dem Danaergeschenk des Bewußtseins und des Verstandes gesegnet. Er hat beides dazu ausgenutzt, sich im Laufe der Jahrhunderte die Natur zu unterwerfen und dienstbar zu machen und sich selbst ein Dasein zu schaffen, das sich heute in einer Übertechnisierung, losgelöst von allen natürlichen Bindungen, in einer künstlichen Umwelt abspielt. Er schuf sich dadurch eine Unabhängigkeit, die seinen Verstand Eroberungen ungeahnten Ausmaßes machen ließ, aber diese Entwicklung führte auch zu einer völligen Entwurzelung. Seine vegetative Person hielt mit dieser Entwicklung nicht Schritt und ist den Aufregungen, Existenzkämpfen, politischen Wirren und dem Einfluß der vielseitigen Schädigungen, welche die Zivilisation mit sich brachte, nicht mehr gewachsen. Seine vegetative Person hat den Anschluß an die völlig veränderten Daseinsbedingungen nicht mehr vollzogen. So resultiert der nervöse Mensch von heute mit seiner besonderen Disposition zu Störungen der neuroendokrinen Regulation. Die Krankheiten, die wir hier zu behandeln haben, sind also, wenn nicht ausschließlich, so doch vorwiegend Zivilisationskrankheiten.

Diese Feststellung führt uns bezüglich der Ätiologie der innersekretorischen Erkrankungen noch einen Schritt weiter. Voraussetzung für die Entstehung dieser Krankheiten ist nach der hier dargelegten Anschauung also die Labilität und Empfindlichkeit der neuroendokrinen Regulationen. Diese machen aber zum Teil das aus, was wir als *Konstitution* bezeichnen. Wenn wir weiter daran denken, daß die Hormone auch das Wachstum, die Körperform und Gestalt beherrschen, so liegt dies ohne weiteres auf der Hand. Diese Zusammenhänge wurden schon lange erkannt und finden z. B. in dem Ausdruck R. STERNs von der „Blutdrüsenformel“ ihren Niederschlag. Wir dürfen dabei aber nicht übersehen, daß die Blutdrüsenformel nicht die Konstitution bestimmt, sondern nur ein allerdings wesentlicher Faktor dessen ist, was wir heute als Konstitution bezeichnen: Die Gesamtheit der Einzelpersönlichkeit, ihren äußeren Habitus, ihre psychisch-physische Regulationsweise und ihre geistige und körperliche Struktur. Bei der Besprechung der einzelnen Krankheiten werden wir immer wieder die Feststellung machen, daß bestimmte Konstitutionstypen für bestimmte Erkrankungen prädestiniert sind. Zwischen den ausgeprägten endokrinen Krankheitsbildern und der Norm bestehen fließende Übergänge, und wir sprechen von einer thyreotischen, einer akromegaloiden oder tetanoiden Konstitution.

Die Konstitution und der für die Gestaltung des Phänotyps so wichtige Anteil der Blutdrüsenformel sind aber erblich determiniert. Daraus erhellt die große Bedeutung *erblicher Faktoren* für die Entstehung endokriner Krankheiten. Eine beschränkte Zahl dieser Erkrankungen zeigt einen klar erkennbaren Erbgang. Hierher gehört z. B. die idiopathische Form des Diabetes insipidus,

bei dem die Familienforschung einen dominanten Erbgang klar erkennen läßt. Ebenso ist hier die LAURENCE-MOON-BIEDLSche Krankheit zu nennen als ein Beispiel für die Koppelung von Bildungsdefekten (Polydaktylie) mit Fehlern der endokrinen Drüsen. Es ist aber nur die Minderzahl der hierher gehörenden Krankheiten, die einen derart klar erkennbaren Erbgang zeigt. Bei der Mehrzahl deutet das gehäufte Vorkommen von Stoffwechselstörungen und endokrinen Erkrankungen in den Familien unserer Patienten auf die erb- und anlagemäßig bedingte Schwäche des endokrinen Systems und seiner Regulatoren hin. Es gibt nur sehr wenige hierher gehörige Erkrankungen, bei denen derartige Zusammenhänge vermißt werden. Die hohe Bedeutung der Vererbung für den Funktionszustand des endokrinen Systems ergibt sich auch eindrucksvoll aus Tierversuchen. Hierfür einige Beispiele! So konnte z. B. RIDDLE drei Taubenrassen züchten mit verschiedener Thyreoideafunktion, gemessen am Grundumsatz. Die Höhe des Grundumsatzes ließ sich für eine neue Generation vor dem Brüten auf Grund der Beobachtungen an den Eltern genau voraussagen. Wir kennen auch einen erblichen Zwergwuchs der Maus, der auf einem angeborenen Mangel der Hypophyse an eosinophilen Zellen beruht.

B. Diagnose.

Die Mehrzahl der endokrinen Störungen ruft charakteristische Änderungen der äußeren Gestalt und des Gesichtsausdruckes sowie des Wesens der Kranken hervor. Es gibt wohl kaum ein Gebiet medizinischer Diagnostik, auf dem die klinischen Untersuchungsmöglichkeiten in diagnostischer Hinsicht weniger ausschlaggebend und der geschulte Blick des Arztes wichtiger wären als auf dem der Diagnose endokriner Störungen. Unsere diagnostischen Bemühungen beginnen wie immer mit dem Erheben der *Anamnese*. Es ist selbstverständlich, daß wir uns durch entsprechende Fragen nach kleinen oder übermäßig großen, nach dünnen oder sehr mageren Familienmitgliedern, nach abnormen Behaarungen und Pigmentationen, nach Stoffwechselkrankheiten und endokrinen Erkrankungen in der Familie unserer Patienten sehr eingehend erkundigen. Für die spezielle Vorgeschichte des Kranken interessiert uns seine bisherige körperliche und geistige Entwicklung von der Kindheit an. Man beachte, daß es endokrine Störungen gibt, die kongenital sind und solche, die bereits in der Kindheit beginnen. Die Umstellungen und Belastungen des endokrinen Systems, wie sie durch den Eintritt der Pubertät, durch Gravidität, Geburt und Stillperiode und schließlich durch das Klimakterium gegeben sind, stellen Lebensphasen dar, deren normaler Ablauf für ein intaktes endokrines System spricht, die aber häufig die auslösende Ursache für die Entwicklung endokriner Störungen darstellen. Bei der Erforschung des Beginns der derzeitigen Erkrankung achte man darauf, daß sich endokrine Störungen häufig in einzelnen Schüben und nur relativ selten kontinuierlich entwickeln.

Die Symptome und Klagen des Kranken brauchen nicht immer unmittelbar auf das erkrankte Organ hinzuweisen. Das Gefühl, herzkrank zu sein, steht nicht selten z. B. im Mittelpunkt des autoplastischen Krankheitsbildes des Basedowikers. Die Symptome endokriner Erkrankungen sind so variabel, daß sich schwer etwas Allgemeines über sie aussagen läßt. Man beachte, daß immer die gesamte Persönlichkeit affiziert ist, daß sehr häufig psychische und charakterliche Änderungen vorkommen und daß ein starkes subjektives Krankheitsgefühl die Regel ist. Nach Feststellung der subjektiven Empfindung des Kranken müssen wir durch weiteres Befragen versuchen, uns auch über evtl. vorhandene Stoffwechselstörungen ein Bild zu verschaffen.

Die *Untersuchung* erstreckt sich zunächst auf die Feststellung des äußeren Habitus, bei Betrachtung des völlig unbedeckten Patienten. Es ist zu achten auf Größe und Körperbautyp, auf die Körperproportionen, die Art des Fettpolsters und die Fettverteilung, die Beschaffenheit der Haut, die Körperbehaarung und den Behaarungstyp. Größe und Körpergewicht müssen festgestellt und mit den für die Norm geltenden Zahlen verglichen werden. Von den innersekretorischen Drüsen sind die Schilddrüse, die Hoden und auch die Ovarien einer Palpation und Beurteilung direkt zugänglich. Sie sollte nie unterlassen werden. Auch die Größenverhältnisse der äußeren Genitalien sind von Wichtigkeit. An die Feststellung dieser Verhältnisse würde sich eine allgemeine Untersuchung der inneren Organe in der üblichen Weise anschließen, wobei im Hinblick auf endokrine Störungen die Kreislauf- und Blutdruckverhältnisse besonders interessieren. Bei Verdacht auf hypophysäre Erkrankungen, bei Erkrankungen der Parathyreoidea, ist auch eine neurologische Untersuchung unerlässlich.

Von den üblichen klinischen Untersuchungsmethoden sei die Vornahme einer *Röntgenuntersuchung*, des *Elektrokardiogramms*, die *Untersuchung des Blutes* in morphologischer und chemischer Hinsicht und die Grundumsatzbestimmung noch besonders hervorgehoben. Die Röntgenuntersuchung des Skelettsystems kann uns mancherlei Aufschluß geben. Bei Wachstumsstörungen ist das Verhalten der Knochenkerne und Epiphysenfugen von Bedeutung. Des weiteren können der Kalkgehalt des Skeletes und die gestörten Größenverhältnisse (Akromegalie) uns wichtige Aufschlüsse geben. Das Elektrokardiogramm hat bei den Erkrankungen der Schilddrüse besondere Bedeutung erlangt. Die morphologische Beschaffenheit des Blutes kann uns Störungen zeigen, besonders in der Leukocytenformel, die für bestimmte Erkrankungen endokriner Drüsen charakteristisch sind. Die chemische Blutuntersuchung gibt einen Einblick in die Stoffwechselverhältnisse. Dasselbe gilt für eine Analyse des Harns.

Die Stoffwechselverhältnisse werden heute vielfach durch besondere Belastungsmethoden geprüft, die gerade in der Erkennung latenter Störungen eine große Bedeutung erlangt haben. Der unmittelbare Nachweis der Hormone in den Körperflüssigkeiten kann in diagnostischer Hinsicht wesentlich weiter führen. Doch stehen wir hier erst an dem Anfang einer sicher sehr aussichtsreichen Entwicklung. Näheres über die hierfür in Frage kommenden Methoden findet sich im Anhang.

C. Therapie.

I. Allgemeine Therapie.

Die Therapie endokriner Erkrankungen läßt sich in spezifische und unspezifische Maßnahmen einteilen. Gemäß der hier vertretenen Auffassung über Wesen und Art endokriner Störungen ist es eine Selbstverständlichkeit, daß erstere sich immer auf letztere aufbauen. Die Basistherapie, von der hier zunächst die Rede sein soll, hat die gesamte Persönlichkeit des Kranken zu berücksichtigen. Wenn endokrine Erkrankungen zu einem gut Teil eine Insuffizienz der vegetativen Person, der Ausdruck eines Mißverhältnisses zwischen den geistig-körperlichen Anforderungen und der Leistungsfähigkeit des neuroendokrinen Systems sind, so muß sich der Arzt um die geistige Situation des Kranken, um die beruflichen und seelischen Anforderungen seiner Kranken kümmern und für seinen Teil dazu beitragen, für Hilfe und Besserung zu sorgen. Wenn schwere und ausgeprägte Krankheitsbilder diese Forderung häufig hinter

den unmittelbar notwendigen Maßnahmen zurücktreten lassen, so gelten sie insbesondere für alle die vielen Störungen, die auf der Grenze zwischen Normalem und Gesundem stehen, bei Menschen, die nicht weniger krank sind als andere, die zu behandeln aber häufig mehr Arzttum und Können verlangt! Verständnisvolles Eingehen auf die Klagen des Kranken, die Herstellung einer Atmosphäre des Vertrauens sind die Basis, auf der der Heilplan aufgebaut werden muß. Eine Psychotherapie ist in gewissen Fällen ratsam, doch gehört diese zu den Ausnahmen. Des weiteren müssen wir dafür Sorge tragen, daß Umwelt und Milieu des Patienten so beschaffen sind, daß sie die Heilung fördern.

Unsere weitere Sorge gilt der *Ernährung*. Für viele der hier zu behandelnden Krankheiten können wir ganz bestimmte Ernährungsvorschriften geben, die bei den einzelnen Erkrankungen Erwähnung finden. Von diesen speziellen Maßnahmen abgesehen, haben wir aber in den letzten Jahren zur Genüge gelernt, welcher günstigen Einfluß gerade auf Krankheiten, die mit einer Regulationsstörung einhergehen, völlige Umstellungen in dem ganzen Ernährungsregime haben, so daß auch in der Behandlung endokriner Krankheiten vegetarische Kost und Rohkost, Rohsäfteuren nach den heute geltenden Grundsätzen mit Überlegung und Verstand angewandt Gutes zu leisten vermögen. Je nach Lage des Falles lassen sich diese Maßnahmen noch unterstützen durch eine sinnvoll geleitete physikalische Therapie. Wenn die wirtschaftlichen Verhältnisse und die Lage des Kranken es gestatten, ist sicherlich auch durch eine Klimatherapie, durch Bad- und Sanatoriumsaufenthalt Gutes zu erwarten. Die Vorteile derartiger Maßnahmen liegen überwiegend in ihrem psychischen Effekt, insofern, als sie die ganze Umwelt des Kranken ändern und durch Schaffung eines sorglosen, umhüteten Daseins schädliche seelische Einflüsse fernhalten und des weiteren in der ganzen Umstellung der Lebensweise und Ernährung. Doch muß andererseits betont werden, daß Bad- und Kuraufenthalt bei keiner der hier zu behandelnden Krankheiten mehr leisten als eine verständig geleitete hausärztliche oder klinische Therapie.

Wir müssen uns die Heilwirkungen derartiger Maßnahmen wohl so vorstellen, daß durch die Umstellung, die sie in jeder Hinsicht bewirken, die neuroendokrinen Regulationen in einer ganz anderen Weise beeinflußt und beansprucht werden, als dies in der früheren Lebensweise des Kranken der Fall war. Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß wir in allen leichteren oder auch als latent bezeichneten Fällen endokriner Störungen durch derartige therapeutische Maßnahmen allein zum Ziele kommen.

II. Spezielle Therapie.

a) Operation und Röntgenbestrahlung.

Unter den *spezifischen Maßnahmen* verstehen wir diejenigen, welche die Funktion der Drüse herabsetzen oder sie fördern bzw. für entsprechenden Ersatz bei Funktionsminderung sorgen. Medikamentöse Maßnahmen, welche die Funktion einer Drüse herabsetzen, kennen wir nur in sehr bescheidenem Umfange (z. B. Jod bei Basedow). Im wesentlichen erschöpft sich unser ärztliches Tun in der *operativen Beseitigung* der erkrankten Drüse oder in der Funktionseinschränkung durch *Röntgenstrahlen*. Über beide Maßnahmen findet sich das Nötige bei den betreffenden Krankheiten. Von dem etwas weiteren Gesichtspunkt aus, von dem wir hier die Erkrankungen betrachten, erscheinen beide Maßnahmen relativ primitiv, und darin ist sicher auch ihr gelegentliches Versagen begründet, für das wir bei einer rein anatomischen und lokalen Auffassung keine Erklärung finden. Es soll hiermit jedoch keineswegs verkannt

werden, daß gerade die operative Beseitigung hyperfunktionierender Drüsen zu den schönsten therapeutischen Erfolgen führen, die wir überhaupt kennen.

b) Hormontherapie.

Wesentlich zahlreicher sind heute die Möglichkeiten, die wir haben, eine *fehlende Hormonproduktion* zu ersetzen. Es steht uns die orale Gabe frischer, tierischer Drüsen, die Implantation und die Hormontherapie zur Verfügung.

Die in früherer Zeit vielfach geübte Ersatztherapie durch orale Gabe der betreffenden Drüse, spielt praktisch heute keine Rolle mehr, da, soweit überhaupt eine orale Therapie in Frage kommt, entsprechend gereinigte und exakt dosierte Präparate genügend zur Verfügung stehen.

Die *Implantation* tierischer oder, soweit erreichbar, auch menschlicher Drüsen wurde in den Anfängen der Behandlung endokriner Störungen bereits versucht. Es wurde und wird über mancherlei Erfolge auf diesem Gebiet berichtet, doch fand letzten Endes doch die allgemein biologische Erfahrung, daß artfremdes Gewebe nicht anwächst, auch hier wieder seine Bestätigung. Die Erfolge sind meist nur vorübergehend und schwinden in dem Maße, in dem die implantierte Drüse zugrunde geht. In vielen Fällen genügt aber dieser einmalige, offenbar sehr kräftige Impuls, da wir zunächst mit einer gewissen Funktion des Implantates rechnen können, um die vorhandene Störung zu beheben. Die Implantationstherapie feiert jetzt durch die Erfolge von EHRHARDT, KYLIN, v. BERGMANN u. a. auf dem Gebiet der Hypophysenvorderlappentherapie erneut eine Auferstehung. KYLIN hat die bemerkenswerte Feststellung gemacht, daß artfremdes Vorderlappengewebe einheilt und funktionstüchtig bleibt. Es bleibt abzuwarten, wie weit diese Beobachtung, die zunächst mit allem, was wir über heteroplastische Transplantationen wissen, im Widerspruch steht, auch anderweitig bestätigt wird. Die praktischen Erfolge stehen außer Zweifel, doch spricht dies nicht unbedingt für das Einheilen und die dauernde Funktion der Transplantate. Unspezifische Effekte sind ebenso gut möglich.

Am meisten geübt wird heute der Ersatz durch Zufuhr der ausgefallenen Hormone. Zur *Hormontherapie* stehen uns heute entweder aus tierischen Drüsen oder aus dem Harn von Mensch und Tier angefertigte Präparate oder die chemisch reinen synthetisierten Hormone zur Verfügung. Da die Drüsen relativ klein und die Hormonausbeute keineswegs immer gut sind, wurde es als wesentlicher Fortschritt begrüßt, daß es gelang, eine Reihe der Hormone synthetisch darzustellen. Es fehlt aber nicht an Stimmen, die behaupten, zum mindesten in manchen Fällen mit den aus Drüsen hergestellten Präparaten mehr zu erreichen als mit den synthetischen Hormonen, trotz des großen Unterschiedes in dem Hormongehalt. Die Möglichkeit kann nicht von der Hand gewiesen werden, daß in den Drüsen außer den Hormonen noch Schutz- oder Begleitsubstanzen vorhanden sind, die wesentlich zu der Wirkung beitragen. Es sei hier nur an die dem synthetisch hergestellten Thyroxin so überlegene Wirkung der Schilddrüsensubstanz bei oraler Gabe erinnert. Die Frage ist einstweilen noch offen, man wird ihre Berechtigung keinesfalls abstreiten können.

Wir verlangen heute von einem für therapeutische Zwecke auf den Markt kommenden Präparat, daß es einen konstanten Gehalt an wirksamer Substanz aufweist. Für die Hormonpräparate ist diese Forderung zum Teil schwer zu erfüllen. Da wir mit Ausnahme des Adrenalins zur quantitativen Bestimmung der Hormone auf biologische Auswertungsmethoden angewiesen sind, müssen wir mit einer Fehlerquelle der *Standardisierung* von 20—25% und mehr rechnen. Hier hat die Einführung internationaler Standardpräparate einen wesentlichen

Fortschritt gebracht. Die Genauigkeit einer biologischen Auswertung steigt erheblich, wenn sie vergleichsweise durchgeführt wird. Die Schaffung der internationalen Standardpräparate bringt den weiteren Vorteil mit sich, daß auch Produkte verschiedener Herkunft in ihrem Hormongehalt unmittelbar miteinander verglichen werden können. Man muß daher heute verlangen, daß, soweit es einen internationalen Standard gibt, — dies ist zur Zeit der Fall für die Keimdrüsenhormone, das Insulin und die Hormone des Hypophysenhinterlappens —, kein Präparat mehr auf dem Markt erscheint bzw. von dem Arzt benutzt wird, für das nicht der Hormongehalt in internationalen Einheiten angegeben ist. Aber auch von den übrigen Präparaten wird man heute eine biologische Testierung verlangen. Da die einzelnen zur Verfügung stehenden Auswertungsmethoden noch nicht international festliegen, wird durch sie nur die Gewähr gegeben, daß ein Präparat derselben Firma in seiner Wirkungsstärke gleich bleibt. Wie überhaupt auf dem Gebiet der medikamentösen Therapie, so gilt auch hier die Regel, daß der Arzt mit einem Präparat einer bestimmten Firma Erfahrungen sammelt und in Zukunft sich nur dieses Präparates bedient.

Über die *Dosierung* der Hormone lassen sich allgemeine Angaben nicht machen. Es ist nicht möglich, auf Grund von Tierversuchen etwas über die Dosis auszusagen, diese muß durch Erfahrungen erprobt werden und unterliegt außerdem nicht unerheblichen individuellen Schwankungen. „Die Dosierung richtet sich nicht nach der Pharmakopoe, also einer Quantität als Dosis, sondern einzig und allein nach der Wirkung“ (v. BERGMANN).

Auch über die Verabfolgungsform lassen sich keine allgemeinen Regeln aufstellen. Eine Reihe der Hormone wird durch die Fermente des Magens und Darmes zerstört, so daß ihre orale Verabfolgung nicht in Frage kommt. Aber man erlebt auch hier immer wieder Überraschungen. Ein gutes Beispiel dieser Art ist die Therapie mit Hypophysenvorderlappenhormonen. Wir kennen kein Vorderlappenhormon, das sich im Tierversuch als oral wirksam erwiesen hätte, und doch stehen die therapeutischen Erfolge mit oraler Vorderlappentherapie außer Frage. Es ist also auch hier nicht angängig, lediglich auf Grund des Tierversuchs Schlußfolgerungen zu ziehen. Auch hier gibt lediglich die Erfahrung am Krankenbett den Ausschlag. Das Ideal einer Hormontherapie, das den physiologischen Verhältnissen am nächsten käme, wäre die kontinuierliche Dauerinfusion kleinster Mengen. Die Erfahrungen auf dem Insulingebiet haben gelehrt, daß man auf diese Weise mit sehr viel geringeren Gesamtdosen auskommt als bei der ein- bzw. mehrmaligen Gabe größerer Mengen. Einen wesentlichen Fortschritt bedeutet die Einführung des Depotinsulins, durch das eine kontinuierliche und langsame Abgabe des Hormons ermöglicht wird. Es ist anzunehmen und zu hoffen, daß sich dieses Prinzip der Depotwirkung auch auf andere Hormone erfolgreich anwenden läßt. Soweit dies noch nicht der Fall ist, müssen wir *als allgemeine Regel* die Forderung aufstellen, wenn technisch durchführbar, lieber häufigere kleine als einmalige große Dosen zu geben.

Die Durchführung einer erfolgreichen Hormontherapie verlangt Kenntnisse der hormonalen Störungen wie der Zusammenhänge im ganzen inkretorischen System. Wir müssen uns darüber klar sein, daß jede Hormonzufuhr in irgendeiner Form einen Eingriff in dieses System bedeutet und daß wir unter Umständen Reaktionen auslösen können, die durchaus unerwünscht sind. Die Injektion von Follikelhormon hat z. B. die spezifischen und erwünschten Effekte an der Uterusschleimhaut, an der Brustdrüse und im ganzen Organismus zur Folge, unterdrückt aber auch gleichzeitig die Follikulinproduktion in dem betreffenden Organismus und hemmt die Bildung des gonadotropen Hormons der Hypophyse. Sie kann also die ganzen Vorgänge, die in der Norm den Ablauf des Zyklus steuern, zerstören. So sind also auch Schädigungen durch eine unrichtige

und falsch dosierte Hormontherapie möglich. Es handelt sich hier allerdings meistens um Schädigungen, die nur der aufmerksame Arzt und der Kenner endokriner Zusammenhänge sieht. Über all diese Möglichkeiten muß sich der Arzt bei einer Hormontherapie im Klaren sein. Besitzt er die nötigen Kenntnisse, so sind ihm schöne Erfolge beschieden und therapeutische Anwendungen, die heute noch lange nicht voll erkannt und ausgeschöpft sind, möglich. So schlug z. B. DUNN vor, den Morbus Cushing auf Grund der experimentellen Tatsache, daß Oestron die Tätigkeit der basophilen Hypophysenzellen unterdrückt mit Follikelhormon zu behandeln und berichtete über Erfolge, die zweifellos zu den besten gehören, die bisher in der Behandlung dieser endokrinen Erkrankung erzielt wurden.

Zu den Reaktionen, die die Hormone in dem Organismus auslösen, gehört auch die Bildung von Stoffen im Blut, die die Hormonwirkung hemmen bzw. ganz aufheben. COLLIP hat von „Antihormonen“ gesprochen. Es hat sich aber gezeigt, daß es sich hier nicht um einen physiologischen Vorgang, sondern lediglich um die Bildung von Immunkörpern gegenüber begleitenden Eiweißkörpern handelt (s. S. 23). Beim Menschen ist bis heute die Bildung derartiger Antikörper noch nicht nachgewiesen worden, obwohl wir gerade von dem gonadotropen Hormon, mit dem im Tierversuch Antikörper ohne Schwierigkeiten zu erzielen sind, ausgiebigen therapeutischen Gebrauch machen. Wir brauchen bei der Hormontherapie also zunächst nicht mit einer derartigen Antikörperbildung zu rechnen, doch müssen wir die Möglichkeit im Auge behalten, daß derartige Vorgänge auch beim Menschen eine gewisse Rolle spielen. Dafür spricht die Beobachtung, daß wir zur Erzielung gleicher Effekte bei demselben Patienten, z. B. bei der Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsentherapie, häufig zu einer Steigerung der Dosis gezwungen werden. Bis jetzt ist aber noch kein Fall bekannt geworden, bei dem eine Hormontherapie an der „Antihormonbildung“ gescheitert wäre.

Zum Schluß sei noch darauf hingewiesen, daß es neben einer spezifischen Hormontherapie, in der wir uns also bemühen, Ersatz für den Ausfall einer Hormondrüse zu schaffen, auch noch eine *unspezifische Hormontherapie* gibt, bei der wir, ohne daß ein direkter Hormonmangel vorliegt, von den durch die Hormonzufuhr zu erwartenden Reaktionen therapeutischen Gebrauch machen. Auch hier befinden wir uns sicher erst am Anfang, und auch hier sind die therapeutischen Möglichkeiten sicher noch nicht erschöpft. Unspezifische Hormontherapie bedarf in demselben Maße genauer Kenntnisse auf dem Gebiet der Endokrinologie wie die spezifische, soll nicht Schaden gestiftet werden. Über die speziellen Erfordernisse der Hormontherapie wird am Ende eines jeden Kapitels berichtet, und dort werden auch die Möglichkeiten einer unspezifischen Therapie erörtert.

Das Hypophysen-Zwischenhirnsystem und seine Krankheiten.

A. Anatomie.

Die Hypophyse füllt die Grube des Türkensattels beim Erwachsenen völlig aus, so daß die im Röntgenbild darstellbaren Konturen dieses Sattels ungefähr der Größe der Hypophyse entsprechen. Seitlich wird der Hirnanhang von den Sinus cavernosi und der Carotis interna begrenzt. Nach oben steht die Hypophyse durch den Stiel mit dem Zwischenhirn in Verbindung. Die Hauptmasse des

Chiasma opticum liegt dorsal von der Hypophyse, so daß das Chiasma nur in seinen vordersten Abschnitten unmittelbar an die Hypophyse grenzt.

Bei Vergrößerungen dehnt sich das Organ kranial-, dorsal- oder kaudalwärts aus und zerstört die angrenzenden Abschnitte, das sind die Processi clinoidi, die Nervi optici oder das Chiasma. Auch der Boden des Türkensattels wird bei Tumoren häufig zerstört. Nur die vorderen Abschnitte leisten lange Zeit Widerstand. Ebenso bleiben auch der Sinus cavernosus und die Arteria carotis immer lange intakt.

Die Hypophyse selbst, deren Gestalt meist, obwohl nicht ganz zutreffend, mit einer Bohne verglichen wird, ist von einer derben, bindegewebigen Kapsel umgeben, die mit dem Sinus cavernosus verwachsen ist. Nach BENDA ist die Hypophyse ähnlich wie der Sinus longitudinalis in einer Durafalte eingebettet.

Das *Hypophysengewicht* schwankt zwischen 0,6 und 0,8 g. BERBLINGER berechnet es auf durchschnittlich 0,616 g auf Grund eigener Messungen wie Angaben der Literatur. Das Hypophysengewicht ist bei Frauen größer als bei Männern und nimmt mit dem Alter etwas ab. Bekannt ist auch die von ERDHEIM und STUMME erstmalig festgestellte Gewichtszunahme in der Gravidität. Wir unterscheiden zwei entwicklungsgeschichtlich völlig verschiedene Abschnitte, den Vorder- und Hinterlappen oder die Adeno- und die Neurohypophyse.

An der *Adenohypophyse* können wir weitere drei Abschnitte unterscheiden, den Hauptlappen, den Tuberalisteil und den Zwischenlappen. Der Hauptlappen besteht aus drei verschiedenen Zellarten epithelialer Herkunft. Die einzelnen Zellen liegen in durch Bindegewebszüge gegeneinander abgegrenzten Strängen. Auf Grund des Verhaltens gegenüber Farbstoffen unterscheiden wir die Hauptzellen oder Chromophoben und die Chromophilen. Letztere wieder zerfallen in Eosinophile und Basophile. Das zahlenmäßige Verhältnis gibt RASMUSSEN auf Grund eingehender Zählung wie folgt an:

Tabelle 2.

	Hauptzellen	Eosinophile	Basophile
Mann	52% (34—66)	37% (23—59)	11% (5—27)
Frau, 42 Jahre (nicht gravide) . .	49—50	43—49	7
Nicht über 50	53—54	39—40	9

Nach BERBLINGER und BURGDORF ist das Verhältnis Eosinophile: Hauptzellen : Basophile = 30,8 : 45,8 : 23,4.

Die Anordnung der Zellarten erscheint beim Menschen bei oberflächlicher Betrachtung ziemlich regellos, doch läßt sich bei systematischen Untersuchungen doch eine gewisse typische Anordnung feststellen. Die Eosinophilen finden sich meist in den hinteren seitlichen Partien, die Basophilen vorzugsweise in den vorderen Randabschnitten, im Mittelfeld und mit einigen Zügen in der Grenzzone zum Hinterlappen, die Hauptzellen vorzugsweise in den Abschnitten zum Zwischenlappen.

Die allgemein üblich gewordene Unterscheidung in chromophobe und chromophile Zellen geht auf FLESCH zurück, der damit das verschiedene Verhalten gegenüber Chrom meinte. Erstere Gruppe enthält keine färbaren Substanzen in ihrem Protoplasma, letztere hingegen färbare und auch am ungefärbten Schnitt bereits sichtbare, stark lichtbrechende Granula. Die weitere Unterscheidung in acidophile und basophile Zellen ist streng genommen unrichtig, da sich weder erstere nur mit sauren, noch letztere nur mit basischen

Farbstoffen färben (BENDA). Das verschiedene färberische Verhalten beruht also nicht auf den chemischen Differenzen, auf welche die Namensgebung schließen läßt.

In der anatomischen Literatur ist die Frage, wieweit es sich bei den drei Zellarten nur um verschiedene Entwicklungsstadien ein und derselben Zelle handelt, auch heute noch nicht endgültig entschieden; doch geht die Ansicht der meisten Untersucher dahin, daß die Hauptzellen eine undifferenzierte Vorstufe darstellen, aus der sich die eosinophilen und basophilen Zellen entwickeln. Von französischen Autoren wurde die Anschauung vertreten, daß nur eine Zellart vorliegt und eine kontinuierliche Entwicklungsreihe — Hauptzellen — Eosinophile — Basophile — besteht. Dagegen spricht, daß sich die Basophilen und Eosinophilen immer in denselben Abschnitten der Hypophyse finden, nicht nur beim Menschen, sondern auch beim Tier (Soós). Beide Zellarten treten als völlig selbständige Adenombildner auf, gemischtzellige Adenome sind unbekannt. SEVERINGHAUS hat weiter gezeigt, daß auch die Struktur des Golgi-Apparates in beiden Zellarten verschieden ist. Die eosinophilen Zellen zeigen eine filamentöse Netzform, die basophilen Zellen eine Ringform. Die chromophoben Mutterzellen weisen bereits beide Formen des Golgi-Apparates auf, der auch bei Adenomen erhalten bleibt.

Auf Grund der Beobachtungen beim Tier darf es auch für die menschliche Hypophyse als sicher gelten, daß die histologische Struktur, insbesondere das zahlenmäßige Verhältnis der drei verschiedenen Zellarten zueinander, in den verschiedenen Entwicklungsstadien nicht konstant ist. Es liegt in der Natur der Sache, daß wir über diese Dinge beim Menschen noch wenig wissen. Beim Neugeborenen fehlen die basophilen Zellen fast völlig. Im Kindesalter findet eine allmähliche Reifung statt. Mit der Pubertät nehmen die Chromophilen an Zahl zu. In der Gravidität treten die als Schwangerschaftszellen bezeichneten Zellen auf, die durch große, blasige Kerne und ein helles Protoplasma mit einer feinen eosinophilen Granulierung gekennzeichnet sind. Änderungen im Involutionssalter sind nicht bekannt, obwohl in der Kastrationshypophyse auch beim Menschen die Vermehrung der eosinophilen Zellen nach BERBLINGER ein charakteristischer Befund ist. Im Greisenalter nehmen die basophilen Zellen zu. Außerdem erfährt die Hypophyse bei Erkrankungen anderer endokriner Drüsen Strukturänderungen, die auf ihre zentrale Stellung im endokrinen System hinweisen und bei den jeweiligen Erkrankungen erwähnt werden (s. auch Tabelle S. 36).

Als weiteren Abschnitt der Adenohypophyse kennen wir schon seit der ersten Beschreibung von LUSCHKA (1860) den *Processus infundibularis*, der vom Hauptteil mit breiter Basis ausgehend sich dem Stiel überwiegend frontal anlagert. Er besteht aus zwei Zellarten, die Ähnlichkeit mit den Hauptzellen aufweisen. Ob sie mit ihnen identisch sind, ist noch eine strittige Frage, die aber von den meisten Autoren verneint wird. Es handelt sich nach der Auffassung dieser Autoren (GUIZZETTI, PIETSCH, BENDA) nicht um eine Fortsetzung des Hauptlappens, sondern um einen besonderen Abschnitt. Diese Autoren lehnen auch die Auffassung von ASCHOFF und CAMERON ab, daß es sich um einen Teil der Pars intermedia handelt. Vom klinischen Gesichtspunkt aus ist die Kenntnis dieses Abschnittes wichtig, da sich gezeigt hat, daß er im Tierexperiment nach Hypophysenexstirpation, wie bei Zerstörung der Hypophyse durch Tumoren, vikariierend wuchert und in diesen Fällen sicher als Hormonproduzent in Frage kommt.

Der *Zwischenlappen* entwickelt sich nach den grundlegenden Studien von HOCHSTETTER aus den hinteren Abschnitten der RATHKESchen Tasche. Er legt sich schon sehr früh an den sich entwickelnden Neuralteil an, mit dem er auch später immer enge Beziehungen beibehält. Bei den niederen Tieren (Fisch, Amphibien) zeigt dieser Abschnitt die stärkste Ausbildung. Bei den Vögeln besteht er nur aus einem schmalen Gewebstreifen oder wird völlig vermißt, bei den Säugetieren wird er mit höherer Entwicklungsstufe immer weiter zurück-

gebildet. Bei Orang-Utan, Schimpanse und Mensch ist er nur noch als ein rudimentäres Gebilde vorhanden.

Nur beim menschlichen Embryo wie beim Neugeborenen ist dieser Hypophysenabschnitt noch nachweisbar. Beim Erwachsenen finden wir eine Zone, für die PEREMESCHKO die Bezeichnung „Marksubstanz“ eingeführt hat. Sie enthält Bindegewebe, vereinzelt, meist basophile Zellen, sowie mit Kolloid gefüllte Cysten. Es ist eine auch heute noch nicht mit Sicherheit entschiedene Streitfrage, ob wir berechtigt sind, beim Menschen noch von einem Zwischenlappen zu sprechen, der eine selbständige Funktion hat. Die überwiegende Mehrzahl namhafter Hypophysenforscher, wie ERDHEIM, KRAUS, BENDA und BERBLINGER, lehnen die Existenz eines Zwischenlappens ab. BIEDL, ASCHOFF, GUIZZETTI, MARBURG und RASMUSSEN sprechen auch beim Menschen noch von einem selbständig funktionierenden Abschnitt. Für die tierische Hypophyse kennen wir den Zwischenlappen nur als den Produzenten des Pigmenthormons. Für die menschliche Hypophyse ist der Nachweis erbracht worden, daß das Pigmenthormon in den basophilen Vorderlappenzellen entsteht. Dies entspricht der Auffassung BERBLINGERS, daß die Funktion des Zwischenlappens beim Menschen von den basophilen Zellen des Vorderlappens übernommen wurde.

Die *Neurohypophyse* steht durch den Stiel in unmittelbarer Verbindung mit dem Zwischenhirn. Das Gewebe dieses Abschnittes besteht aus großen, plasma-reichen, spindelförmigen und verzweigten Zellen, sog. Pituicyten, dazwischen gelagert findet sich ein feinverteilt Glianetz, das sich gegenüber Farbstoffen etwas anders verhält als die Neuroglia. CAJAL hat zuerst gezeigt, daß der Hinterlappen außerdem noch reichlich Nervenfasern ohne Markscheiden aufweist. Heute wissen wir durch die Untersuchungen von GREVING und PINES, daß aus dem Zwischenhirn stammende Nervenfasern durch den Hypophysenstiel zum Hypophysenhinterlappen gelangen, sich hier eng durchflechten und an der Grenzzone ihr Ende zu finden. Beim Tier gehen sie Beziehungen zum Zwischenlappen ein, beim Menschen zur Markschiebt. Im Vorderlappen werden sie nicht mehr gefunden. Ganglienzellen sind im Hinterlappen nicht beobachtet worden.

Der *Infundibularteil* oder Hypophysenstiel zeigt neben den oben erwähnten Nervenfasern kernarme Gliafasern. In seinem oberen Abschnitt findet sich der mit Ependymzellen ausgekleidete Fortsatz des 3. Ventrikels. Durch neuere Untersuchungen haben wir gelernt, daß dieser vielfach verzweigte Ausläufer des 3. Ventrikels, der bei Tieren (z. B. Katze) direkt in die Hypophysenhöhle einmündet, auch beim Menschen tiefer greift, als bisher angenommen wurde. So läßt eine aus Serienschnitten rekonstruierte Darstellung von POPA (s. Abb. 1 B) erkennen, daß es sich um eine fingerförmige, tiefe Ausbuchtung mit mannigfaltigen Verzweigungen handelt.

Das *Hypophysenkolloid* findet sich in allen Abschnitten der Hypophyse und auch in den Gefäßen. Es ist von manchen Autoren als das spezifische Sekretionsprodukt der Hypophysenzellen angesprochen worden, obwohl sich Hormone in ihm nie haben nachweisen lassen. Besonders reich an Kolloid ist die Region des Zwischenlappens. Es ist auch im Hypophysenstiel und im Zwischenhirn vorhanden. Im Hinterlappen wird es als Endprodukt der untergegangenen basophilen Zellen angesprochen.

Die *Gefäße der Hypophyse* stammen aus zwei Arterien, die aus der Carotis interna entspringen. Der Vorderlappen ist besonders gefäßreich, und allenthalben finden sich engste Beziehungen zwischen den Zellen und den zum Teil sinusartig erweiterten Blutgefäßen. Der Zwischenlappen ist sehr gefäßarm und auch der Hinterlappen nur spärlich mit Blutgefäßen versorgt. Die Untersuchungen von POPA und FIELDING haben erst endgültige Klarheit über

die feinere Gefäßverteilung gebracht. Die Verhältnisse werden durch die Abb. 1 dargestellt. Die Arterie tritt an der Grenze des Stieles zur Drüse hin an das Organ heran und teilt sich im Vorderlappen in erweiterte Sinus,

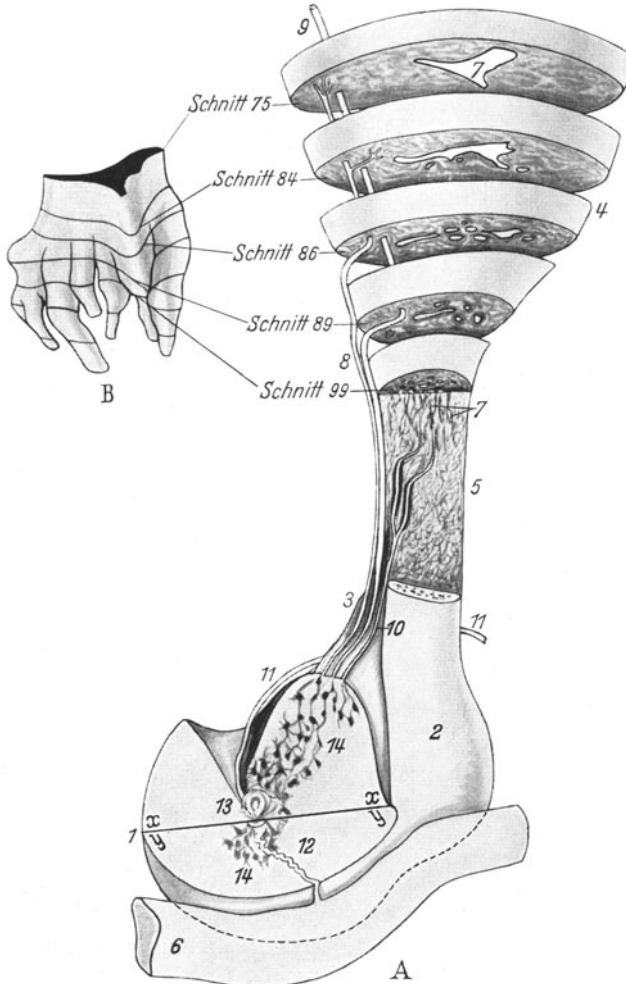


Abb. 1. Gefäßversorgung der Hypophyse und Verzweigungen des 3. Ventrikels. (Schematisch nach POPA.) 1 Vorderlappen, 2 Hinterlappen, 3 Pars tuberalis, 4 Infundibulum, 5 Hypophysenstiel, 6 linker Sinus cavernosus, 7 3. Ventrikel mit verzweigtem Recessus, 8 Hypophysenportalgefäß des Nucleus paraventricularis, 9 Hypophysenportalgefäß des Nucleus supra-opticus, 10 Hypophysenportalgefäße, die in engem Kontakt mit den Verzweigungen des Recessus infundibuli stehen, 11 rechte Hypophysenarterie, 12 Hypophysenvene zum Sinus cavernosus, 13 rechtes Gefäßzentrum der Hypophyse, 14 Venensinus des Vorderlappens, x-x Vertikalschnitt, y-y Horizontalschnitt.

im Hinterlappen in Capillaren auf (7, 15). Von hier gibt es zwei Abflussmöglichkeiten (4 und 5). Die eine führt zum Sinus cavernosus, die andere durch das Hypophysenportalsystem zum Zwischenhirn. Die Venen dieses Systems ziehen, ohne untereinander Verbindungen einzugehen oder weitere Abzweigungen aufzunehmen, den Stiel entlang in Glia eingeschichtet zu einem weiteren Venensinus (18) in nächster Nähe des Kerngebietes des Zwischenhirns. Diese Region erhält noch eine weitere Gefäßversorgung (9, 10) durch kleine Äste der Carotis.

Die Nerven der Hypophyse stammen aus dem Plexus caroticus und gelangen zusammen mit den Gefäßen zu ihr. Entsprechend der besseren Gefäßversorgung des Hypophysenvorderlappens ist auch die Versorgung dieser Abschnitte mit Nervenfasern sehr viel reichlicher als die des Hinterlappens. Diese dem sympathischen Nervensystem angehörenden Fasern sind, wie wir durch eine Reihe experimenteller Untersuchungen wissen, in der Lage, die

Tätigkeit der gesamten Hypophyse zu beeinflussen. Nach Reizung des obersten Halsganglions des Sympathicus lassen sich die Hinterlappenhormone vermehrt in dem Liquor nachweisen.

Besonders wichtig ist die nervöse Verbindung, die GREVING und PINES zwischen Hypophyse und Zwischenhirn gefunden haben. Die zur Hypophyse gelangenden Nervenfasern nehmen ihren Ursprung vom Ventrikelboden, dem Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis. Sie zeigen eine zentri-

fugale Richtung. Sie sollen nach Entfernung des Hinterlappens degenerieren, doch konnten diese Befunde in neuerer Zeit nicht bestätigt werden (GAGEL und MAHONEY). Die Beziehungen der Hypophyse zu den vegetativen Kernen und dem Opticus zeigt Abb. 2 nach SCHARREER. Sie läßt erkennen, daß eine direkte nervöse Verbindung — Opticus — Nucleus supraopticus — Hypophysenstiel — Hypophysenhinterlappen besteht. Auch diese Fasern zeigen zentripetale Richtung, da sie nach Enucleation des Auges degenerieren (EDINGER).

Der Vollständigkeit halber sei noch kurz die von ERDHEIM gefundene *Rachendachhypophyse* erwähnt. HABERFELD, ein Schüler ERDHEIMS, hat den Nachweis erbracht, daß, entsprechend der entwicklungsgeschichtlichen Entstehung, sich auch beim Erwachsenen am Ende des Canalis craniopharyngeus konstant der Rest einer Hypophysenanlage findet. Dieser Hypophysenrest kann vikarierend bei Entwicklungsstörungen, Erkrankungen und bei Ausfall des Organs eintreten.

Im Anschluß an die Darstellung der Anatomie der Hypophyse muß noch die Frage des *Hormontransports* erörtert werden. Im Gegensatz zu anderen innersekretorischen Drüsen gelangen die Hypophysenhormone nicht nur in das Blut, sondern auch in den Liquor und die nervösen Zwischenhirnzentren. Von anatomischer Seite ist immer betont worden, daß sich keinerlei interstitielle Spalträume finden, die mit dem Zwischenhirn in Verbindung stehen

(BENDA). Die Anwesenheit von Kolloid in den Zwischenhirnzentren kann heute, nachdem SCHARREER auch für den Menschen gezeigt hat, daß Zwischenhirnzellen in der Lage sind, Kolloid zu bilden, nicht mehr als Stütze dieser Hypothese gelten. Der Weg, den die Hormone zurückzulegen haben, ist infolge der großen Ausdehnung der Verzweigungen des 3. Ventrikels sehr viel kürzer als früher angenommen. Auf der anderen Seite gibt es aber eine Fülle von experimentellen wie klinischen Befunden, die eine Diffusion der Hormone durch den Hypophysenstiel bis zum Zwischenhirn als sicher annehmen lassen. Neben dieser „Neurokrinie“ besteht besonders für die Vorderlappenhormone der als „Hämokrinie“ bezeichnete Weg durch das Hypophysenportalsystem (s. auch S. 33).

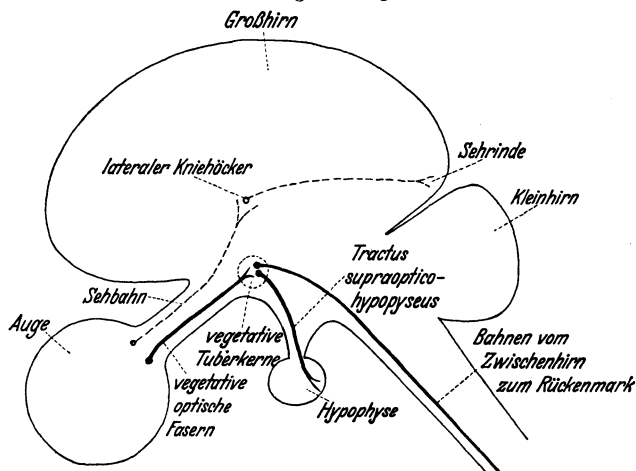


Abb. 2. Schema des vegetativen optischen Systems auf einem Sagittalschnitt durch das Säugerhirn. Sehbahn gestrichelt, vegetative Bahnen ausgezogen. Die vegetativen optischen Fasern liegen im Opticus dorsal (dorsale hypothalamische Wurzel FREYS); sie wurden zur Vereinfachung im Schema ventral eingezeichnet. (Nach SCHARREER.)

B. Physiologie.

I. Die Wirkungen der Hypophysektomie.

Die Grundlagen der physiologischen Forschung sind die Beobachtungen am hypophysektomierten Tier. Die nach Hypophysenentfernung beim Säugtier beobachteten Ausfallserscheinungen sind besonders deutlich, wenn die Hypophyse beim jugendlichen Tier entfernt wird. Die Folge ist ein Stillstand des Wachstums (s. Abb. 3), ein Offenbleiben der Epiphysenfugen, ein rauhes Haarkleid, eine fehlende Sexualentwicklung, ein niedriger Grundumsatz und

eine Neigung zur Hypoglykämie. Histologisch findet sich eine Atrophie der gesamten innersekretorischen Drüsen (s. Abb. 4a—h). Das erwachsene Tier zeigt dasselbe Bild, nur daß die Veränderungen am Skelet ausbleiben. Die nach Hypophysektomie gelegentlich beobachtete länger andauernde Polyurie oder Fettsucht ist durch Verletzung des Hypophysenstiels bzw. der Hirnbasis bedingt. Bei technisch einwandfreier Entfernung der gesamten Hypophyse

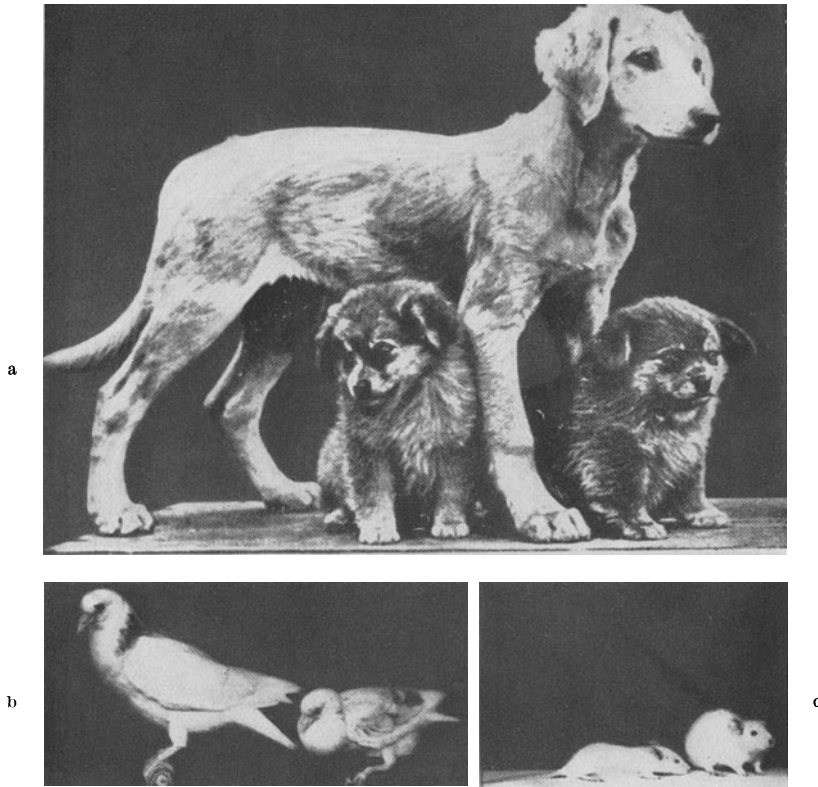


Abb. 3. Der Einfluß der Hypophysektomie auf das Körperwachstum. (Nach KAPRAN und RIDDLE.) a Hunde desselben Wurfes. 2 Tiere wurden 4 Tage nach der Geburt hypophysectomiert. Aufnahme nach 4 Monaten. b 2 Tauben desselben Geleges. Die kleinere wurde vor 22 Tagen hypophysectomiert. c 2 Ratten desselben Wurfes. Das kleinere Tier wurde im Alter von 35 Tagen hypophysectomiert. Die Aufnahme erfolgte nach 90 Tagen.

bleiben diese Störungen aus. Auch die Kachexie, die wir von der menschlichen Pathologie her kennen, tritt nur auf, wenn die Mittelhirnbasis bei der Operation verletzt wird. Findet eine derartige Verletzung nicht statt, so bleiben die Tiere über Jahre lebensfähig. Es stellt sich offenbar ein neuer Gleichgewichtszustand im innersekretorischen System ein. Wir müssen auch mit einer vikariierenden Hormonproduktion in der dem Hypophysenstiel anliegenden Pars tuberalis oder in dem Zwischenhirn rechnen (TRENDELENBURG, SATO, SCHARRER, GAUF). Beim Menschen führt die völlige Zerstörung des Hypophysenvorderlappens, von wenigen Ausnahmen abgesehen, zu einem schweren, unaufhaltsam zum Tode führenden Krankheitsbild, wie es zuerst von SIMMONDS beschrieben wurde. Die Tatsache, daß unsere Laboratoriumstiere den völligen Hypophysenausfall überleben, der Mensch aber nur sehr selten, hängt mit der höheren Organisation des Menschen zusammen. Wie

später noch auszuführen sein wird, liegt die Hauptfunktion der Hypophyse in der Aufrechterhaltung der Korrelationen. Je höher ein Organismus steht, desto wichtiger sind diese Korrelationen für die Aufrechterhaltung seines Lebens.

II. Die Hypophysenhormone.

Nachdem 1921 LONG und EVANS das erste Hypophysenhormon — das Wachstumshormon — und 1927 ASCHHEIM und ZONDEK das von ihnen als Prolan bezeichnete gonadotrope Hormon fanden, hat die Experimentalforschung der letzten Jahre eine Gesamtzahl von 19 verschiedenen Hypophysenwirkstoffen gefunden. Ob es sich bei diesen 19 verschiedenen Stoffen wirklich um verschiedene Hormone handelt, muß sehr bezweifelt werden. Diese heute bekannten bzw. vermuteten Hypophysenhormone zeigt die folgende Tabelle 3. Sie folgt in ihrer Anordnung der anatomischen Einteilung der Hypophyse in Vorder-, Hinter- und Zwischenlappen, die auch vom funktionellen Gesichtspunkt aus ihre Berechtigung hat. Es soll aus diesem Grunde in der Darstellung der Funktionen der Hypophyse dieser Einteilung gefolgt werden.

a) Die Hormone des Vorderlappens.

Die chemische Konstitution ist von keinem der Hypophysenhormone bekannt. In großen Zügen läßt sich über ihr physikalisches und chemisches Verhalten das Folgende sagen. Die Vorderlappenhormone sind fast alle hitzeunbeständig (mit Ausnahme des corticotropen Hormons) und finden sich in neutralen oder schwach alkalischen Auszügen. In bezug auf ihre Ultrafiltrierbarkeit wie ihre Fällbarkeit mit Alkohol und ihre Adsorbierbarkeit liegen Unterschiede vor, die im wesentlichen zu ihrer Trennung geführt haben. Das Pigmenthormon unterscheidet sich von den übrigen durch seine große Stabilität. Es ist hitzebeständig und gegenüber Säuren und Alkali resistent. Es ist wie die Gruppe der Hinterlappenhormone leicht adsorbierbar. Mit diesen teilt es die Eigentümlichkeit, daß es

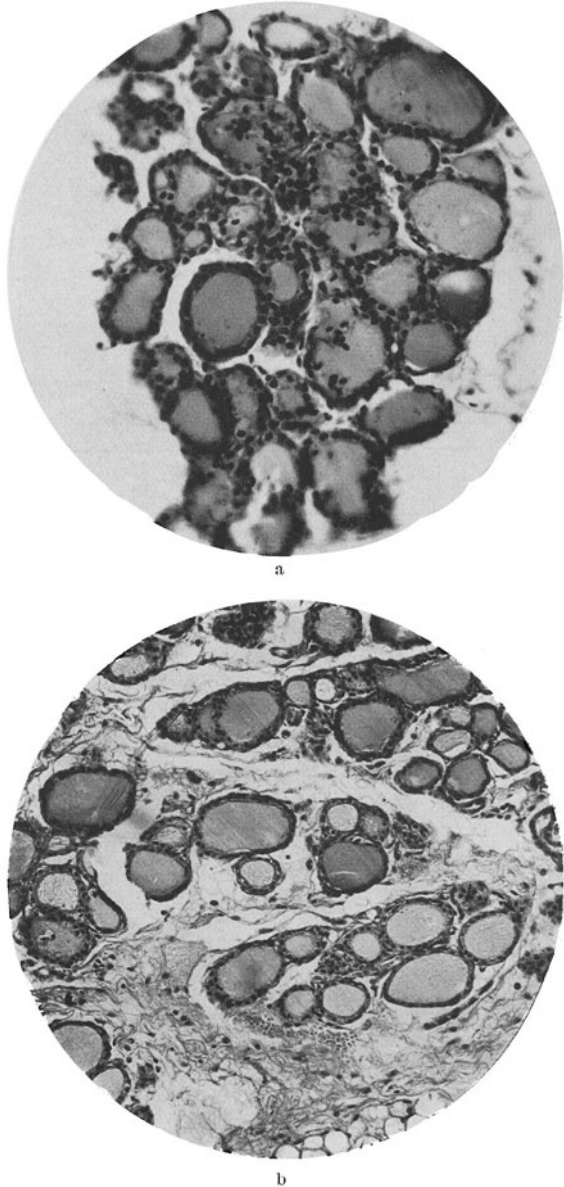


Abb. 4a und b. a Normale Rattenschilddrüse. b Schilddrüse 10 Tage nach Hypophysektomie. Bindegewebsvermehrung, schmales Epithel.

durch ultraviolettes Licht zerstört wird. Die Hinterlappenhormone sind hitzebeständig. Sie lassen sich am besten durch schwach saure Auszüge gewinnen. Gegenüber Alkali sind sie in hohem Maße empfindlich.

Vom funktionellen Gesichtspunkt aus lassen sich die Vorderlappenwirkstoffe in zwei Gruppen einteilen, in die glandotropen Hormone, welche die endokrinen Drüsen und die Milchdrüse stimulieren und in die Stoffwechselformone.

1. Die glandotropen Hormone.

Die Hypophyse produziert eine Reihe von Hormonen, welche die Eigenschaft haben, die peripheren endokrinen Drüsen in ihrer Tätigkeit zu stimulieren. Diese bezeichnen wir als die glandotropen oder adenotropen Hormone. Für die Schilddrüse, die Keimdrüsen und die Nebennierenrinde darf die Existenz dieser Hormone heute als absolut gesichert gelten. Die Existenz des adrenalotropen, des parathyreotropen und pankreatotropen Hormons (ANSELMINO und HOFFMANN) ist noch fraglich. Beim hypophysektomierten Tier beobachten wir keineswegs mit Regelmäßigkeit Änderungen der Nebenschilddrüse und des Nebennierenmarkes, wie es bei der Schilddrüse, den Keimdrüsen und der Nebennierenrinde der Fall ist. Dasselbe gilt für die Inselzellen des Pankreas, die durch das pankreatrope Hormon stimuliert werden sollen, dessen Existenz aber von einer Reihe von Autoren nicht bestätigt werden konnte. Als sicher feststehend dürfen wir demnach die Existenz des thyreo-

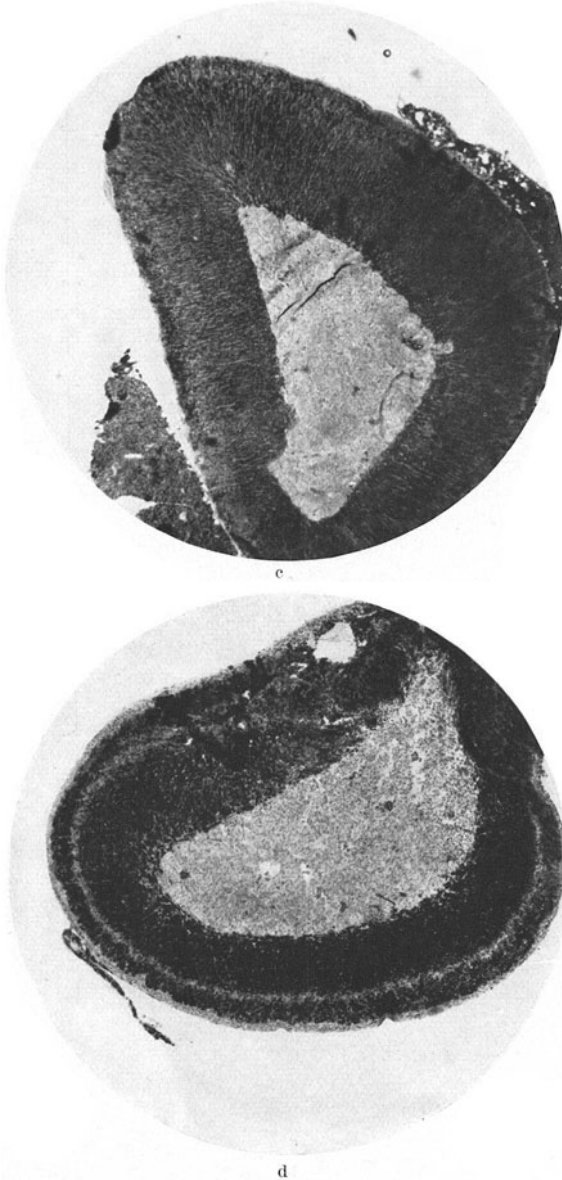


Abb. 4 c und d. c Normale Rattennebenniere (Fettfärbung). d Nebenniere 10 Tage nach Hypophysektomie. Verschmälerung der Rindenzone. „Sudanophobe Zone“ als heller Ring deutlich sichtbar.

tropen, des gonadotropen und des corticotropen Hormons betrachten. Diese Hormone zeigen in ihren Wirkungen gewisse Gemeinsamkeiten. Sie regen die Tätigkeit der entsprechenden Inkretdrüsen an. Diese Anregung läßt sich anatomisch und funktionell eindeutig nachweisen. Die Hormone gelangen auf dem Blutwege zu den Drüsen und entfalten ihre Wirkungen durch einen

unmittelbaren Angriff an den Zellen. Die Wirkungen des thyreotropen Hormons ließen sich sogar an dem überlebenden Gewebe *in vitro* nachweisen. Nach Exstirpation der

Erfolgsorgane bleibt jede Wirkung dieser Hormone aus. Bei länger dauernder Verabfolgung erreicht im Tierversuch die Tätigkeit der Erfolgsdrüse einen gewissen Höhepunkt, um dann langsam wieder abzusinken. Es folgt dann ein Zustand, in dem das Erfolgsorgan in seiner Funktion abgeschwächt ist und nur noch auf eine sehr stark vermehrte Zufuhr des glandotropen Hormons anspricht (LOESER).

COLLIP hat in dem Blut solcher Versuchstiere Substanzen gefunden, die in der Lage sind, auch andere Tiere vor den Wirkungen des Hormons zu schützen. Er bezeichnet diese Substanzen als „Antihormone“. Neuere Arbeiten lassen jedoch erkennen, daß es sich bei diesen Antihormonen nur um die Ausbildung einer Immunität gegenüber fremdem Eiweiß handelt. Die glandotropen Hormone gehören in die Gruppe der Proteohormone, d. h., sie haben eiweißartige Struktur bzw. sind an Eiweißkörper gebunden. Die Antihormonbildung erfolgt gegenüber diesen Eiweißkörpern. Körper-eigene glandotrope

Hormone führen, wie aus Parabioseversuchen geschlossen werden muß, nicht zur Bildung dieser Antihormone. Praktisch wichtig ist auch die Feststellung, daß sich bei Menschen, die mit Vorderlappenhormonen behandelt wurden, keine Antikörperbildung nachweisen ließ. Es handelt sich bei der Antihormonbildung nicht um einen physiologischen Vorgang.

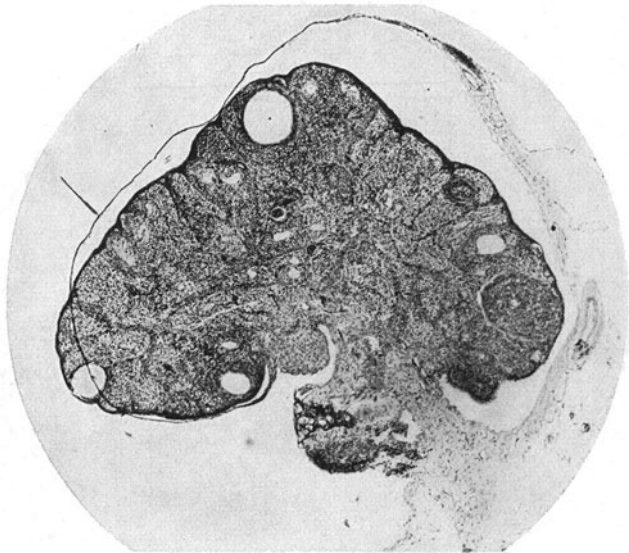
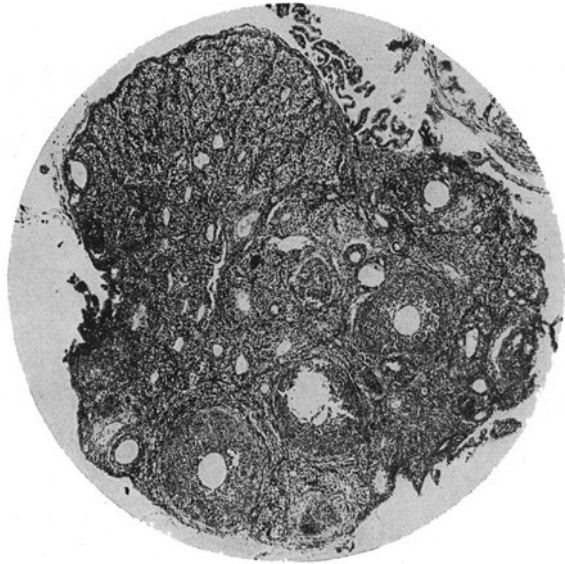


Abb. 4e und f. e Normales Rattenovar. f Ovar 10 Tage nach Hypophysektomie. Bindegewebsvermehrung, nur vereinzelte, kleine Follikel.

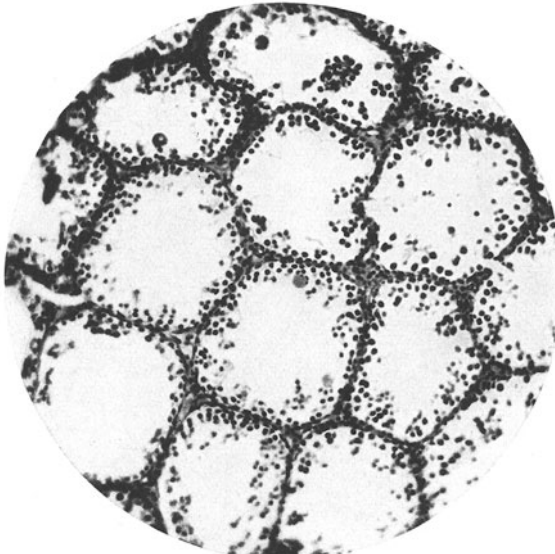
Die Bildung der glandotropen Hormone unterliegt einer Selbstregulation durch die Hormone, deren vermehrte Produktion durch erstere angeregt wird. Das

thyreotrope Hormon bewirkt z. B. die vermehrte Ausschüttung von Thyroxin. Thyroxin dämpft seinerseits die Bildung des thyreotropen Hormons. Auf diese Weise entwickelt sich zwischen dem glandotropen Hormon und dem entsprechenden Hormon der peripheren Inkretdrüse ein Gleichgewichtszustand, auf dessen große Bedeutung in der Frage der Regulation im endokrinen System später noch eingegangen werden soll.

Die gonadotropen Hormone. Hypophysenextrakte, die das gonadotrope Hormon enthalten, bewirken bei infantilen weiblichen Tieren eine Reifung der Follikel sowie die Bildung von Corpora lutea. Die lang umstrittene Frage, ob diese zweifache Wirkung auch durch zwei verschiedene gonadotrope Hormone ausgelöst wird, wird heute von der Mehrzahl der Untersucher bejaht. EVANS und Mitarbeitern gelang kürzlich auch eine chemische Trennung zwischen beiden Faktoren. Wir unterscheiden also heute ein follikelstimulierendes Hormon (Prolan A) und ein Luteinisierungshormon (Prolan B). Beim erwachsenen Tier löst die Zufuhr der gonadotropen Hormone einen Daueroestrus aus. Die Ovarien zeigen reichlich Follikel und bestehen schließlich nur noch aus Gelbkörpern. Wird die übermäßige Zufuhr dieser Hormone fortgesetzt, so finden sich schließlich ein kleiner und atrophischer Uterus



g



h

Abb. 4 g und h. g Normaler Rattenhoden. h Hoden 10 Tage nach Hypophysektomie. Schmäler Epithelsaum der Hodenkanälchen, keine Spermio-genese.

und cystisch degenerierte Ovarien, es kommt zu einer „hormonalen Sterilisierung“. Beim männlichen Tier bewirken die gonadotropen Hormone eine Reifung der Hoden und eine Spermatogenese. Der follikelstimulierende Faktor wirkt auf den generativen Apparat, der Luteinisierungsfaktor auf

Tabelle 3.

Hormon	Autoren	Funktion	Bildungsort und Vorkommen
<i>1. Vorderlappen.</i>			
1. Gonadotrope Hormone			
a) Follikelreifungshormon (Prolan A)	EVANS und LONG (1921)	Lang dauernde Zufuhr von Hypophysenvorderlappensextrakten führt zur Gelbkörperbildung	Basophile Zellen des Vorderlappens
b) Luteinisierungshormon (Prolan B)	ZONDEK und ASCHHEIM (1927)	Follikelreifung beim weiblichen und Spermatogenese beim männlichen infantilen Tier	
2. Thyreotropes Hormon	LOEB und ARON, UHLENHUT (1929)	Gelbkörperbildung beim weiblichen und Vermehrung der Zwischenzellen des Hodens beim männlichen Tier	Schwangerenarn, Placenta (mit Hypophysenvorderlappen nicht ganz identisch)
3. Adrenotrope Hormone	COLLIP, ANDERSON und THOMSON (1933)	Basedowifizierung der Schilddrüse. Steigerung des O ₂ -Verbrauches infolge Aktivierung der Schilddrüse	Eosinophile Zellen ?
a) Corticotropes Hormon	ANSELMINO, HOFFMANN und HEROLD (1933)	Vergrößerung der Nebennierenrinde	Basophile Zellen ?
b) Adrenaltropes Hormon	ANSELMINO, HEROLD und HOFFMANN (1934)	Verbreiterung der Nebennierenrinde. Von JORES im Blut von Hochdruckkranken vermehrt gefunden (1936)	
4. Parathyreotropes Hormon	ANSELMINO, HOFFMANN und HEROLD (1934)	Vermehrte Vakuolenbildung und verminderte Chromierbarkeit des Nebennierenmarkes als Zeichen einer Adrenalinausschüttung	Unbekannt
5. Pankreatotropes Hormon	ANSELMINO, HEROLD und HOFFMANN (1933)	Vergrößerung der Epithelkörperchen, Erhöhung des Kalkspiegels infolge Ausschüttung des Parathormons	Unbekannt
6. a) Prolaktin	RIDDLE und Mitarbeiter (1932)	Vergrößerung der Inseln des Pankreas. Blutzuckersenkung infolge Insulinausschüttung	Unbekannt
b) Mammatropes Hormon	GOMEZ und TURNER (1937)	Vermehrte Milchsekretion der durch Follikulin aufgebauten Milchdrüse. Auch beim Menschen erfolgreich angewandt	Unbekannt
7. Wachstumshormon	EVANS und LONG (1921)	Bewirkt ein Wachstum der Brustdrüse, kommt in der Hypophyse gravider Tiere vor	Eosinophile Zellen des Vorderlappens
8. Stoffe, die den Kohlehydratstoffwechsel regulieren:			
a) Diabetogenes Prinzip	HOUSSAY und Mitarbeiter (1929)	Stoffwechsellormone. Wachstumsförderung. Bei Überproduktion Akromegalie bzw. Riesenwuchs. Bei Mangel Zwergwuchs	---
		Nach mehrtägiger Verabfolgung Blutzuckeranstieg; durch dauernde Gabe Diabetes (YOUNG)	

Tabelle 3 (Fortsetzung).

Hormon	Autoren	Funktion	Bildungsort und Vorkommen
b) Kohlehydratstoffwechselhormon	Nach ANSELMINO und HOFFMANN (1931)	Kurz dauernder Blutzuckeranstieg und Verminderung des Leberglykogens. Soll beim Diabetiker vermehrt vorkommen	Nichts bekannt
c) Kontrainsuläres Hormon	LUCKE (1932)	Wirkt antagonistisch zum Insulin durch Stimulierung der Nebennieren	Eosinophile Zellen?
9. Stoffe, die den Fettstoffwechsel regulieren:			
a) Lipotritin	RAAB (1925)	Senkung des Blutfettes; zentraler Angriffspunkt	Kommt in Vorderlappen- wie in Hinterlappenextrakten vor, ebenso im Zwischenhirn und Liquor
b) Fettstoffwechselhormon	ANSELMINO und HOFFMANN (1931)	Steigerung der Blutketonkörper und der Ketonausscheidung, Erhöhung der ungesättigten Fettsäuren der Leber. Soll beim Diabetes vermehrt vorhanden sein	—
10. Pigmenthormone:		2. <i>Zwischenlappen.</i>	
a) Melanophorenhormon	HOGBen und WINTON (1921) JORES, A. DIETEL (1933)	Die Ausbreitung der Melanophoren des Frosches hängt mit einem Hypophysenhormon zusammen Isolierung des Hormons, Beschleunigung der Dunkeladaptation beim Menschen. Wanderung des Netzhaupigmentes bei niederen Tieren	Beim Menschen basophile Zellen des Vorderlappens
b) Intermedin	ZONDEK und KROHN (1932)	Ausbreitung der Erythrophen der Elritze	Identität beider Hormone fraglich. Kommt im Liquor und Zwischenhirn vor
Hinterlappenhormone		3. <i>Hinterlappen.</i>	
	SCHÄFER (1895)	Blutdrucksteigerung	Hinterlappen
	MAGNUS und SCHÄFER (1901), DALE (1908), v. D. VELDEN (1913)	Diureseförderung (am narkotisierten Tier) Kontraktion des Uterus, Diureschemmung beim Diabetes insipidus-Kranken wie beim normalen Menschen. Förderung der Chlorausscheidung	
11. Oxytocin	KAMM und Mitarbeiter (1928)	Chemische Trennung in Oxytocin und Vasopressin	Kommen im Liquor und Zwischenhirn vor
12. Vasopressin	—	—	—
13. Adiuretin	BÖRTGER (1935)	Isolierung des die Diurese und Kochsalzausscheidung fördernden Anteils (?)	—

den interstitiellen Apparat des Hodens. Praktische Bedeutung hat heute die Tatsache gewonnen, daß die gonadotropen Hormone beim männlichen Tier den Descensus des Hodens in einer noch nicht näher bekannten Weise auslösen.

Die Sexualfunktionen werden durch diese beiden Faktoren gesteuert.

Die gonadotropen Hormone lassen sich in der Hypophyse, im Blut und im Harn nachweisen. Die während der Schwangerschaft beim Menschen in erhöhtem Maße auftretenden Hormone sind mit den gonadotropen Hormonen des Hypophysenvorderlappens nicht identisch. Die Einzelheiten der hormonalen Sexualvorgänge werden im Zusammenhang an anderer Stelle besprochen (s. wie hormonale Geschlechtlichkeit).

Das thyreotrope Hormon. Durch die Zufuhr des thyreotropen Hormons wird die Schilddrüse stimuliert. Es treten histologisch alle die Kriterien auf, die wir heute als Zeichen einer Aktivitätssteigerung der Schilddrüse ansprechen (s. S. 119). Im Tierversuch wie beim Menschen lassen sich Basedow-Symptome bzw. eine echte BASEDOWSche Krankheit provozieren. Der Sauerstoffverbrauch steigt an, der Jodgehalt der Schilddrüse nimmt ab, der Jodgehalt des Blutes zu, und die Leber verarmt an Glykogen. Wird das Hormon thyreotoxischen Tieren verabfolgt, so bewirkt es eine starke Verschlechterung des Zustandes.

Das Hormon kommt im Hypophysenvorderlappen vor und ist auch im Zwischenhirn, Liquor, Blut und Harn nachgewiesen worden. Im Blut ist es nur in sehr kleinen Mengen vorhanden und verschwindet sehr rasch, wenn es in die Blutbahn injiziert wird (LOESER). Auch die Befunde über das Vorkommen im Harn sind umstritten. Nach Kastration nimmt der Gehalt der Hypophyse an diesem Hormon zu. Es ist wahrscheinlich, daß der Basedow bei Akromegalie sowie der postklimakterische Basedow mit einer Überproduktion dieses Hormons im Zusammenhang stehen.

Senkungen des Grundumsatzes, wie sie besonders bei der SIMMONDSSchen Krankheit zur Beobachtung kommen, hängen wahrscheinlich mit einer Minderproduktion dieses Hormons zusammen. Auch in therapeutischer Hinsicht ist von dem thyreotropen Hormon in solchen Fällen mit Erfolg Gebrauch gemacht worden.

Das corticotrope Hormon. Corticotrope Extrakte bewirken bei unseren üblichen Laboratoriumstieren eine deutliche Verbreiterung der Nebennierenrinde. Die Atrophie der Nebennierenrinde beim hypophysektomierten Tier läßt sich durch dieses Hormon verhindern bzw. wieder aufheben. REISS vermutete kürzlich Beziehungen zwischen dem corticotropen Hormon und dem Fettstoffwechsel und eine Identität mit dem Lipotrin, das von RAAB beschrieben wurde. Das corticotrope Hormon ist im Hypophysenvorderlappen, in kleinen Mengen auch im Hinterlappen vorhanden und läßt sich im Blut von Kranken mit Morbus Cushing sowie bei gewissen Formen von essentieller Hypertonie nachweisen (JORES, WESTPHAL). Auch in der Gravidität wird es mit dem Harn ausgeschieden.

In dem Krankheitsbild des Morbus Cushing sprechen viele Symptome für die Bedeutung einer Hyperfunktion der Nebennierenrinde. Auch bei Akromegalie wurden pathologisch-anatomisch sehr häufig große Nebennieren gefunden. Die SIMMONDSSche Krankheit weist eine Reihe von Symptomen auf, die denen der ADDISONschen Krankheit ähnlich sind und auf eine Atrophie der Nebennierenrinde, d. h. auf einen Ausfall des corticotropen Hormons, bezogen werden müssen.

Das parathyreotrope Hormon. Das parathyreotrope Hormon, dessen Existenz noch nicht als absolut sicher gelten kann, bewirkt eine Vergrößerung der Epithelkörperchen und

einen Anstieg des Blutkalkgehaltes. Bei Akromegalie und bei Morbus Cushing beobachten wir eine Kalkarmut des Skelets, die an Beziehungen zwischen der Hypophyse und dem Knochenabbau denken läßt, doch ist es fraglich, ob diese Beziehungen über die Nebenschilddrüse laufen, da die Skeletveränderungen durchaus nicht dem Bild bei Nebenschilddrüsenadenomen gleichen.

Das pankreatrope Hormon. Das pankreatrope Hormon soll nach seinen Autoren eine Vergrößerung der Inseln im Pankreas bewirken. Nachuntersucher haben gefunden, daß die Pankreasinseln bei normalen Tieren so großen Schwankungen in ihrer Größe und Zahl unterworfen sind, daß diese Befunde nicht als beweisend gelten können. Änderungen des Pankreas und der Pankreasinseln nach Hypophysektomie oder bei hypophysären Erkrankungen sind größte Seltenheit.

Das Prolactin. 1928 fanden STRICKER und GRUETER, daß sich durch alkalische Vorderlappenextrakte bei ovariektomierten Kaninchen mit Pseudogravidität eine Milchsekretion auslösen läßt. Diese Befunde wurden später von zahlreichen Autoren bestätigt. Es wurde weiter festgestellt, daß die Hypophysektomie bei Tieren zur Zeit der Geburt die Milchsekretion zum Versiegen bringt. RIDDLE und Mitarbeitern gelang die Darstellung des betreffenden Hormons, das sie Prolactin nannten. Prolactin bringt die Milchsekretion der entwickelten Brustdrüse in Gang und fördert gleichzeitig die Mutterinstinkte, d. h. den ganzen Komplex von Instinkthandlungen, die mit der Pflege und Aufzucht der Jungen zusammenhängen. Nach GOMEZ und TURNER ist aber außer Prolactin auch noch die Anwesenheit des corticotropen Hormons erforderlich, um beim hypophysektomierten Tier die Milchsekretion aufrechtzuerhalten. Dieselben Autoren fanden in der Hypophyse gravidier Tiere einen mammotropen Faktor, der die Brustdrüse zur Entwicklung bringt. Man hatte bis dahin angenommen, daß der Aufbau der Milchdrüse lediglich eine Funktion des Follikulins und des Luteins sei (s. Abschnitt über die Sexualhormone). Das Prolactin beansprucht auch in therapeutischer Hinsicht Interesse, es wurde von amerikanischen Autoren bereits mit Erfolg bei Hypogalaktie angewandt.

2. Die Stoffwechselhormone.

Die Stoffwechselwirkungen des Hypophysenvorderlappens sind sehr viel weniger klar und in vielen Befunden widersprechend. Bei ihrer Beurteilung müssen wir uns darüber klar sein, welchen starken indirekten Einfluß bereits die glandotropen Hormone auf den Stoffwechsel ausüben. Es muß daher als fraglich gelten, ob es sich bei all den beschriebenen Effekten um selbständige Hormone handelt.

Das Wachstumshormon. Die Wachstumsstörung nach Hypophysenexstirpation bei jugendlichen Tieren ist ein sehr markantes Symptom, das durch Zufuhr des Wachstumshormons völlig beseitigt werden kann. Amerikanischen Autoren gelang auch die Erzeugung einer Akromegalie beim Dachshund durch lange Zufuhr dieses Hormons (EVANS) (s. Abb. 5). Das Hormon baut in erster Linie Eiweiß an. Die Stickstoffausscheidung mit dem Harn sinkt ab. Sein Hauptangriffspunkt liegt im Skeletsystem in der Verknöcherungszone des Knorpels. Die Existenz eines einheitlichen Wachstumshormons wird neuerdings bezweifelt, da sich Wachstumswirkungen bei den verschiedenen Tieren mit den verschiedensten Vorderlappenfraktionen haben auslösen lassen. Es hat den Anschein, als ob es sich bei dem Wachstumshormon mehr um eine Komplexwirkung verschiedener Hormone, als um ein spezifisches Hormon handelt.

Die Kohlehydratstoffwechselhormone. Das hypophysenlose Tier zeigt einen erniedrigten Blutzucker und im Hungerzustand eine starke Neigung zur Hypoglykämie (HOUSSAY und Mitarbeiter). Die Todesursache vieler hypophysenloser Tiere ist der hypoglykämische Shock. Die Empfindlichkeit gegenüber Insulin ist erhöht, die Reaktion des Blutzuckers auf Adrenalin verstärkt, ohne

daß es zur Glykosurie kommt. Die Toleranz gegenüber Kohlehydraten ist also erhöht. Durch Zufuhr eines alkalischen Vorderlappenextraktes läßt sich beim Hund ein Diabetes auslösen (HOUSSAY, EVANS), der auch nach Sistieren der Injektionen bestehen bleiben kann (YOUNG). Wird beim pankreasdiabetischen Tier die Hypophyse entfernt, so geht die Glykosurie erheblich zurück. Der Blutzucker wird annähernd normal, die Ketonurie und Azidose schwinden fast völlig, und es tritt wieder eine Neigung zur Hypoglykämie auf. Der Diabetes bessert sich, die Lebensdauer der Tiere ist ohne Hypophyse erheblich verlängert. Durch die Hypophysenentfernung wird, wie LONG und LUKENS zeigten, bei diesen Tieren die Ausnutzung der Kohlehydrate nicht verbessert, sondern die Bildung der Kohlehydrate aus Eiweiß stark reduziert. Es ist interessant, daß die Entfernung der Nebennieren genau dieselbe Wirkung zur Folge hat. Die Reimplantation von Hypophysen oder die Injektion Vorderlappenextrakt lassen den Diabetes wieder in der früheren Schwere zur Ausbildung kommen. Mit Nebennierenrindextrakt ist dies nur bei der Ratte möglich. Es scheint so, als ob ein Teil der Wirkungen der Hypophyse auf den Kohlehydratstoffwechsel über die Nebennierenrinde verläuft. Die übrigen Befunde sprechen dafür, daß der Einfluß der Hypophyse auf den Kohlehydratstoffwechsel in dem Sinne erfolgt, daß die Hypophyse die Bildung von Kohlehydraten aus Eiweiß fördert.

Insgesamt sind von den verschiedenen Autoren (s. Tabelle 3) drei verschiedene in den Kohlehydratstoffwechsel eingreifende Wirkstoffe beschrieben worden.

Die *diabetogene Substanz* nach HOUSSAY bewirkt bei dem normalen Tier einen Blutzuckeranstieg, der am 6. Tag seinen Höhepunkt erreicht und dann zur Norm zurückkehrt. Gleichzeitig tritt eine Glykosurie auf. Diese Wirkung bleibt nach Entfernung der verschiedenen Inkretdrüsen und Nervendurchschneidung völlig erhalten. Der Angriffspunkt wird daher von HOUSSAY unmittelbar in dem Leber- bzw. Muskelglykogen vermutet. Dieses zeigt nach Injektion des Extraktes eine Verminderung. YOUNG ist es jetzt mit diesem diabetogenen Faktor gelungen, einen dauernden Diabetes beim Hund auszulösen. Das *Kohlehydratstoffwechsellormon* bewirkt nach ANSELMINO und HOFFMANN eine sofortige Steigerung des Blutzuckers. Es vermindert das Leberglykogen sowie die gesättigten und ungesättigten Fettsäuren der Leber. Es ist im Blut nach einer kohlehydratreichen Mahlzeit und auch im Blut und Harn von Diabetikern nachgewiesen worden. Das *kontra-insuläre Hormon* nach LUCKE bewirkt beim normalen Tier eine kurz dauernde, geringgradige

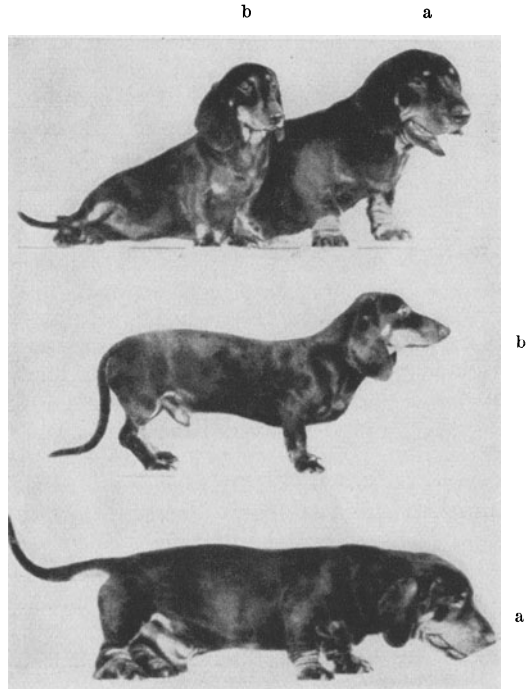


Abb. 5. a und a akromegaler Riesenwuchs eines Dackels und b und b normales Kontrolltier. (Nach H. M. EVANS und Mitarbeitern.)

Blutzuckererhöhung. Es hat einen zentralen Angriffspunkt, indem es auf nervösem Wege eine Adrenalin ausschüttung auslöst. Es ist also mehr eine adrenalo-trop wirksame Substanz als eine kontrainsuläre.

Aus der experimentellen Forschung läßt sich so heute noch kein klares Bild gewinnen. Die Klinik lehrt uns, daß bei fast allen hypophysären Erkrankungen Störungen des Kohlehydratstoffwechsels zur Beobachtung kommen. Bei der Akromegalie ist ein sich ungewöhnlich verhaltender Diabetes, der in seinem Bild häufig durchaus von dem insulinären Diabetes abweicht, recht oft beschrieben worden. Bei Zwergwuchs und bei SIMMONDSScher Kachexie finden wir ein ähnliches Verhalten wie bei dem hypophysektomierten Tier. Der Nüchternblutzucker ist erniedrigt, die Kohlehydrattoleranz und ebenso die Empfindlichkeit gegenüber Insulin sind stark erhöht. Es besteht eine Neigung zur spontanen Hypoglykämie.

Die Fettstoffwechselhormone. Nach Entfernung der Hypophyse kommt es nur in einem kleinen Teil der Fälle zur Entwicklung einer Fettsucht. REISS hat bei der Ratte gefunden, daß dies bei unvollständiger Entfernung häufiger ist als bei vollständiger. RAAB teilte 1925 mit, daß die Injektion von Extrakten aus Hypophysenvorderlappen wie Hinterlappen beim Tier und Menschen eine Senkung des Blutfettspiegels bewirkt. Er bezeichnete diesen Stoff als Lipoitrin. Der Fettgehalt der Leber nimmt unter den Wirkungen dieses Hormons zu. Das Lipoitrin hat nach RAAB auch einen zentralen Angriffspunkt und bewirkt wahrscheinlich auf nervösem Wege eine Regulierung des Fettstoffwechsels.

BURN und LING beschrieben eine Substanz, welche die Ketonkörperausscheidung und den Gehalt des Blutes an Ketonkörpern steigert. ANSELMINO und HOFFMANN sprechen von einem „*Fettstoffwechselhormon*“, das eine beträchtliche Erhöhung der ungesättigten Fettsäuren der Leber bewirkt. Das Maximum der Reaktion tritt etwa 6 Stunden nach der Injektion ein. Nach Fettbelastung ist diese Substanz im Blut und Harn des Menschen nachweisbar. REISS vermutet, daß die Fettsucht partiell hypophysektomierter Tiere mit einer vermehrten Bildung des corticotropen Hormons im Zusammenhang steht, also indirekter Natur ist!

Klinisch kennen wir zwei Formen hypophysärer Fettsucht: die Dystrophia adiposogenitalis und den Morbus Cushing. Beide sind durch besondere Lokalisationen der Fettansammlungen ausgezeichnet, die dafür sprechen, daß sie nicht rein hormonaler Natur sein können, sondern daß nervöse bzw. trophische Einflüsse außer dem hormonalen Faktor eine Rolle spielen. Bei Hypophysenminderfunktion entwickelt sich eine charakteristische Abmagerung, die wir wohl als Ausdruck des allgemeinen Darniederliegens des Stoffwechsels auffassen dürfen.

Das Eiweißstoffwechselhormon. Unsere Kenntnisse über die Beziehungen der Hypophyse zu dem Eiweißstoffwechsel sind noch relativ gering. Aus den tierexperimentellen Untersuchungen ergibt sich, daß vorwiegend der endogene Eiweißumsatz von der Hypophyse beeinflußt wird. Die Stickstoffausscheidung hypophysenloser Hunde verhält sich bei normaler Kost wie die gesunder Tiere. Im Hunger ist sie um etwa 30% geringer als die der Kontrollen (HOUSSAY, BRAUER). Das Eiweißgleichgewicht stellt sich auf ein tieferes Niveau ein. Der endogene Eiweißumsatz ist herabgesetzt. Das Gewebe hypophysektomierter Ratten verarmt an Eiweiß, während Fett in stärkerem Maße als in der Norm retiniert wird.

Beim Menschen ist die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung bei Insuffizienz des Vorderlappens herabgesetzt. Dieser Befund wird nicht mit Regelmäßigkeit erhoben, ist aber doch so häufig, daß er diagnostisch verwertet werden kann. Beim hypophysenlosen Tier ist die spezifisch-dynamische Wirkung normal.

Bei verminderter spezifisch-dynamischer Wirkung beim Menschen führt Zufuhr von Vorderlappenpräparaten zu einer Normalisierung.

b) Die Hormone des Zwischenlappens.

Obwohl es beim Menschen einen sicher funktionierenden Zwischenlappen nicht mehr gibt, ist es wohl statthaft, im Hinblick auf die Befunde beim Tier, von Zwischenlappenhormonen zu sprechen. In dem Zwischenlappen des Tieres werden zwei chemisch sicher sehr nahe verwandte, vielleicht auch identische Hormone gebildet, die wir als Intermedin oder Erythrophorenhormon und als Melanophorenhormon bezeichnen. Diese Bezeichnungen knüpfen an die Funktionen im tierischen Organismus an. Das Erythrophorenhormon bewirkt bei der Elritze eine Ausbreitung der roten Farbstoffzellen und führt zu der Ausbildung des Hochzeitskleides. Das Melanophorenhormon bewirkt insbesondere bei Amphibien eine Ausbreitung der Melanophoren, wie sie in physiologischer Weise bei Anpassung der Tiere an einen dunklen Untergrund stattfindet. Beide Hormonwirkungen lassen sich mit den Extrakten sämtlicher Säugetierhypophysen und auch menschlicher Hypophysen auslösen. Auf die wahrscheinliche Funktion dieser Hormone soll später noch eingegangen werden. Beziehungen zu krankhaften Vorgängen beim Menschen sind zur Zeit noch nicht bekannt. Die Befunde über eine vermehrte Ausscheidung des Melanophorenhormons in der Schwangerschaft bei Migräne oder bei BASEDOWScher Krankheit halten einer strengen Kritik nicht stand (s. Anhang). Im menschlichen Blut läßt sich eine Substanz nachweisen, die dieselben Reaktionen wie das Melanophorenhormon auslöst und ihm in seinen chemischen Eigenschaften, so wie sie bis jetzt bekannt sind, gleicht.

c) Die Hormone des Hinterlappens.

1. Oxytocin und Vasopressin.

Obwohl heute die Trennung der Hinterlappenextrakte in drei Komponenten gelungen ist, zeigen die drei Hormone doch eine Reihe gemeinsamer chemischer wie physiologischer Eigenschaften. In chemischer Hinsicht gleichen sie sich darin, daß sie alle hitzebeständig und beständig gegenüber Säuren sind. Durch Alkali werden sie rasch zerstört, sie sind außerdem sehr leicht adsorbierbar. Ihr Hauptangriffspunkt ist die glatte Muskulatur. Sie bewirken eine Tonussteigerung der Capillaren, des Uterus, des Darmes, der Gallenblase und der Ureteren. Sie lassen sich chemisch in zwei Fraktionen spalten, die als α - und β -Hypophamin oder als Oxytocin und Vasopressin bezeichnet werden. Das Oxytocin enthält denjenigen Wirkstoff, der den Uterus des nicht graviden Tieres und den Uterus unter der Geburt zur Kontraktion bringt. Der Uterus des graviden Tieres wird wahrscheinlich durch die Anwesenheit des Gelbkörperhormons vor den Wirkungen des Oxytocins geschützt. Obwohl der Nachweis des Oxytocins im Blut unter der Geburt noch nicht einwandfrei geglückt ist, ist es doch im höchsten Maße wahrscheinlich, daß eine Ausschüttung dieses Hormons für das Einsetzen der Wehen verantwortlich gemacht werden muß. Den ersten experimentellen Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung erbrachten jetzt FISHER und Mitarbeiter. Nach Zerstörung der Verbindung zwischen Hypophyse und Zwischenhirn atrophiert der Hinterlappen und enthält nur noch sehr geringe Mengen Oxytocin. Waren die Versuchstiere (Katzen) gravide, so waren sie nicht in der Lage, die Früchte normal auszustoßen oder zeigten zum mindesten ungewöhnlich lange Geburtsdauer.

Die zweite Komponente, das Vasopressin, enthält einen Stoff, der auf die Capillaren kontrahierend einwirkt und dadurch eine Blutdrucksteigerung zur Folge hat. Die dritte Komponente bewirkt eine Einschränkung der Wasserausscheidung und wird als Adiuretin bezeichnet. Ob diese beiden Wirkungen von demselben Körper oder von zwei chemisch verschiedenen Substanzen ausgelöst werden, ist noch strittig. Über die physiologische und pathologische Bedeutung des vasopressorischen Anteils ist noch wenig bekannt. Auf die vermutete Rolle dieses Hormons in der Genese der Eklampsie soll später noch

hingewiesen werden. Am besten orientiert sind wir über die Wirkungen des Adiuretins, die einer etwas näheren Erörterung bedürfen.

2. Adiuretin und die Steuerung des Wasserhaushaltes.

Das *Adiuretin* wirkt hemmend auf die Wasserausscheidung nach Wasserbelastung, dabei ist es gleichgültig, auf welchem Wege das Wasser vorher zugeführt wird. Ohne voraufgehende Wasserbelastung sind kleine Dosen ohne Einfluß, größere Dosen haben einen diuretischen Effekt. Letzterer ist beim narkotisierten Tier besonders ausgeprägt. Neben der Wasserausschwemmung bewirkt das Hormon eine starke Ausschwemmung von Kochsalz. Diese ist unabhängig von der Wasserausscheidung und auch beim kochsalzarm ernährten Tier nachweisbar. Der Blutwassergehalt ist auf der Höhe der Adiuretinwirkung stark vermehrt.

Für die Pathologie ist die Frage des Angriffspunktes des Hormons von größter Bedeutung. Theoretisch sind drei Möglichkeiten gegeben:

1. Der Angriffspunkt liegt direkt an der Niere, das Hormon gelangt auf dem Blutwege dorthin. — 2. Der Angriffspunkt liegt an den nervösen Zentren. — 3. Der Angriffspunkt liegt im Gewebe.

Wenn wir zunächst die experimentellen Versuche betrachten, so geben uns diese eine scheinbar recht eindeutige Antwort. Der Angriffspunkt muß in erster Linie direkt an der Niere gelegen sein. Im Herz-, Lungen-Nierenpräparat besteht nach Ausschaltung des Kopfes eine dem Diabetes insipidus vergleichbare Polyurie, die normalen Verhältnissen Platz macht, wenn in den Kreislauf ein Kopf eingeschaltet wird. Ein hypophysenloser Kopf bleibt ohne Wirkung (VERNEY). Nervöse Einflüsse spielen keine Rolle. Die Hormonwirkung tritt in der Tierreihe erst dann auf, wenn sich der enge Teil der HENLEschen Schleife ausgebildet findet. Frösche und Fische sprechen aus diesem Grunde nicht an. Erst beim Alligator und den Vögeln ist der Effekt nachweisbar (MARSHALL). Neue Einblicke in den Mechanismus der Diuresehemmung nach Wasserbelastung und der Diureseförderung beim narkotisierten Tier ergeben die Untersuchungen von FREY, der die Gefäßweite in der Niere durch Tuscheinjektionen studierte. Bei Konzentrierungsarbeit der Nieren sind die Glomeruli und die dazu gehörigen Gefäße gut gefüllt, schlecht bei der Verdünnungsarbeit. Eine dicht unter dem Mark gelegene Schicht verhält sich gerade entgegengesetzt. Hinterlappenextrakte bewirken eine Umschaltung der Durchblutung auf den Glomerulusapparat, d. h. Konzentrierung. Derselbe Vorgang findet sich beim narkotisierten Tier. Hier hat jedoch die Umschaltung auf den Glomerulus eine „Glomerulusdiurese“ zur Folge, d. h. Produktion eines Harnes, dessen spezifisches Gewicht dem des Blutes gleicht. Aus diesen Versuchen würde sich ergeben, daß der Angriffspunkt des Adiuretins an den den Glomerulus versorgenden Gefäßen gelegen ist. Diese Wirkung ist beim normalen wie narkotisierten Tier völlig gleich. Der Unterschied beruht also nicht auf einem verschiedenen Angriffspunkt des Hormons, sondern auf einer verschiedenen Reaktionsweise der Tiere. Die Niere steht dauernd unter der Zügelung dieses Hormons. Eine Harnflut erfolgt, wenn weniger Hormon zu der Niere gelangt. Es wird auf dem Blutwege dorthin transportiert. Der Nachweis einer Substanz im Blut, die in ihren Eigenschaften dem Adiuretin weitgehend ähnelt, ist gelungen (MARX u. a.).

Beim Menschen liegen die Verhältnisse jedoch sehr viel komplizierter. Der eben entwickelte Weg wird in dieser reinen Form nur beschritten, wenn wir künstlich Hinterlappenextrakte zuführen. Beim Menschen wie beim intakten Tier spielen die nervösen Zentren und ein nervöser Angriffspunkt des Hormons

eine wichtige Rolle. Bei Hypophysenexstirpationen entwickelt sich nur dann mit einiger Konstanz ein Diabetes insipidus, wenn Teile des Vorderlappens zurückbleiben oder nur der Hypophysenstiel unterbunden wird. Des weiteren läßt sich ein Diabetes insipidus durch Verletzung des Tuber cinereum auslösen. Die Zentren üben einen Reiz auf die Hormonbildung aus, die bei Zerstörung der entsprechenden Kerngebiete unterbleibt. Auf zentralem Wege läßt sich eine Ausschüttung des Adiuretins bewirken.

Es ist weiterhin möglich, daß der Wasserhaushalt durch das Gegenspiel einer diuretisch wirkenden Vorderlappenssubstanz reguliert wird. Diese diuretische Vorderlappenssubstanz ist allerdings bis heute noch nicht nachgewiesen, doch ist es eine auffallende Tatsache, daß im Tierexperiment am sichersten dann ein Diabetes insipidus zu erzielen ist, wenn Reste des Vorderlappens nach völliger Entfernung des Hinterlappens erhalten bleiben (RICHTER).

Für einen Angriffspunkt des Hormons im Gewebe spricht die Tatsache, daß das Wasserbindungsvermögen unter der Hormonwirkung zunimmt. In demselben Sinne sprechen auch die oben bereits erwähnten Änderungen in der Blutzusammensetzung, doch ist es nicht möglich, alle Erscheinungen der Hormonwirkung auf diese Weise zu erklären.

Ein wirklich klares Bild über die Wirkungen des Adiuretins kann noch nicht gegeben werden. Der menschliche Diabetes insipidus beruht sicher nicht auf einem bloßen Hormonmangel. Die Verhältnisse liegen hier vielleicht ähnlich wie bei dem Diabetes mellitus, der auch in den meisten Fällen nicht die Folge eines Insulinmangels ist. Die Tatsache, daß dem Hormon als Pharmakon ein rein peripherer Angriffspunkt an der Niere ohne Vermittlung des Nervensystems zukommt, steht im Widerspruch zu den klinischen Beobachtungen über die wichtige Rolle der Mittelhirnzentren. Die Regulationsverhältnisse des Wasserhaushaltes beim Menschen sind wahrscheinlich anders als bei unseren Laboratoriumstieren. Auch die Cytoarchitektonik des Zwischenhirns der verschiedenen Tierarten und des Menschen differieren erheblich. Während beim Tier hohe Rückenmarksdurchtrennung die Hormonwirkung nicht aufhebt, liegen beim Menschen Beobachtungen vor, die zeigen, daß bei einer Unterbrechung in Höhe von C 2—C 4 die Pituitrinwirkung aufgehoben war. Nach Lösung dieser Unterbrechung sah SILBERMANN in einem entsprechenden Fall das Wiederauftreten der Pituitrinwirkung. Auch die klinischen Beobachtungen, daß bei Zerstörung der Zentren ein therapeutischer Erfolg der Hormontherapie des Diabetes insipidus beim Menschen ausbleibt, weisen auf die überragende Bedeutung des zentralen Angriffspunktes des Adiuretins hin.

Für den Menschen kommen wir demnach zu der Anschauung, daß die Wasserausscheidung ständig unter der Kontrolle des Adiuretins steht und bei Einsetzen einer Diurese die Hormonproduktion zurückgeht. Der Angriffspunkt des Hormons ist beim Menschen nicht rein peripher. Hier spielt die Beeinflussung der Regulationsstellen des Wasserhaushaltes im Zwischenhirn eine wichtige, wenn nicht die ausschlaggebende Rolle. Die sicher vorhandene Gewebswirkung ist von untergeordneter Bedeutung. Die Rolle einer weiteren diuretisch wirkenden Substanz des Vorderlappens ist einstweilen noch hypothetisch.

d) Hormonbildung und Hormontransport.

Für die Bildung der Vorderlappenhormone stehen nur zwei Zellarten, die eosinophilen und die basophilen Zellen zur Verfügung. Die Hauptzellen stellen die Mutterzellen für die erstgenannten Zellarten dar. Bei Adenomen der Hauptzellen kennen wir kein Symptom, das für eine spezifisch hormonale Leistung spricht. Dies ist der Hauptgrund, warum diese Zellart als Hormonbildner

ausscheidet. Es ist kaum vorstellbar, daß alle heute bekannten Vorderlappenhormone von zwei Zellarten gebildet werden. Die Versuche, die Bildungsstätte bestimmter Hormone, wie z. B. des gonadotropen in die basophilen oder des Wachstumshormons in die eosinophilen Zellen zu verlegen, sind einstweilen noch hypothetisch, obwohl es gewisse Argumente gibt, die in diesem Sinne sprechen. Vielleicht bilden die Vorderlappenzellen nicht die fertigen Hormone, sondern nur gewisse Vorstufen. Eine derartige Vorstufe ist z. B. für das Melanophorenhormon, dessen Bildung beim Menschen auch in den Vorderlappenzellen erfolgt, nachgewiesen worden. Unter bestimmten Bedingungen schonend gewonnene Hypophysenextrakte ergeben nur eine sehr geringe Melanophorenwirksamkeit, die nach Behandlung mit Alkali sehr stark zunimmt. Die Zunahme beruht auf der chemischen Umwandlung einer inaktiven Vorstufe. Vielleicht, daß dieser Befund in der Lage ist, den schwer zu lösenden Widerspruch zwischen der Vielzahl der Hormone und der Zweizahl der vorhandenen Zellen, die als Produzenten in Frage kommen, zu klären.

Die Bildung der Hinterlappenhormone findet nach neueren Befunden in dem Hinterlappen selbst statt. Allenfalls können wir noch die Pars tuberalis, über deren Funktion noch recht wenig bekannt ist, als Bildungsstätte ansprechen. Die Vorstellung, daß neurogenes Gewebe, wie es im Hinterlappen vorliegt, sekretorisch tätig ist, ist uns heute nicht mehr fremd. Auch für das Adrenalin nehmen wir eine Bildungsstätte in einem Gewebe an, das histologisch nicht die Kriterien für Drüsenzellen aufweist. Außerdem hat es sich gezeigt, daß Hinterlappenhormone auch in dem Zwischenhirn selbst gebildet werden können. Zuerst haben TRENDELENBURG und SATO nachgewiesen, daß Aduretin bei hypophysenlosen Hunden im Zwischenhirn vorhanden ist. SCHARER und GAUP haben bei einer großen Zahl von Tieren und kürzlich auch beim Menschen im Zwischenhirn Zellen gefunden, die sie als sekretorisch tätig ansprechen.

Der Hypophysenvorderlappen ist ein außerordentlich gut mit Blut versorgtes Gewebe, und es ist daher naheliegend und im höchsten Maße wahrscheinlich, daß ein Teil der in ihm gebildeten Hormone direkt in das Blut übertritt und so in den gesamten Kreislauf kommt. Außerdem gibt es aber, wie in der anatomischen Einleitung dargelegt wurde, ein Gefäßsystem, das sich in wenigen Gefäßen am Hypophysenstiel sammelt und im Zwischenhirn wieder in ein weit verzweigtes Netz ausläuft (Hypophysenportalsystem). Auf diese Weise muß ein Teil der Hypophysenhormone in engste Berührung mit den Zwischenhirnzentren kommen. Des weiteren hat man einen unmittelbaren Hormontransport durch den Hypophysenstiel zu den Zwischenhirnzentren angenommen, ein Vorgang, den COLLIN als „Neurokrinie“ bezeichnet. Besonders die Hinterlappenhormone haben sich in nicht unerheblicher Menge in den Zwischenhirnzentren und in dem 3. Ventrikel nachweisen lassen. Da der Hinterlappen nicht besonders gut von Blutgefäßen versorgt wird, bleibt kaum eine andere Möglichkeit als diejenige, daß durch die Spalträume des Hypophysenstiels ein direkter Hormontransport stattfindet. Für die Richtigkeit dieser Vorstellung sprechen auch eine große Zahl experimenteller Befunde. Eine besondere Bedeutung als Trägersubstanz für die Hormone hat man dem Kolloid beigelegt, doch spricht gegen seine Funktion, daß sich Hormone in ihm nicht haben nachweisen lassen. Wie dem auch sei, an der Tatsache, daß ein Teil der Hypophysenhormone und besonders diejenigen des Hinterlappens, teils durch „Hämo-
krinie“, teils durch Neurokrinie zu den Zwischenhirnzentren gelangen, ist heute kein Zweifel.

C. Die Funktionen der Hypophyse und ihre Stellung im endokrinen System. Die endokrinen Korrelationen.

Experimentelle Forschung und klinische Beobachtung haben in den letzten Jahren eine Unzahl von neuen Erkenntnissen über die Funktionen der Hypophyse erbracht, so daß der Versuch gerechtfertigt ist, diese Erkenntnisse nach einheitlichen Gesichtspunkten zu verarbeiten. Dieser Versuch soll in dem folgenden unternommen werden:

I. Die Funktionen des Vorderlappens.

a) Die Funktionen der glandotropen Hormone.

Wenn man in den Handbüchern und größeren Lehrbüchern die Kapitel, die sich mit der Frage der Korrelationen im endokrinen System befassen, durchliest, so stößt man auf eine verwirrende Fülle von Tatsachen eines scheinbar regellosen Synergismus und Antagonismus. Es ist kaum möglich, einheitliche Gesichtspunkte in diesen, sich zum Teil widersprechenden Einzelbeobachtungen zu erkennen.

Bei der Darstellung der endokrinen Korrelationen wird viel zu wenig und viel zu selten daran gedacht, daß wir zunächst unterscheiden müssen zwischen einem echten Antagonismus bzw. Synergismus und unspezifischen Wirkungen. Es soll dabei nicht verkannt werden, daß es manchmal schwer, wenn nicht unmöglich ist, zu entscheiden, ob in einem bestimmten Fall unmittelbare Wirkungen der Inkrete aufeinander vorliegen oder nur unspezifische Rückwirkungen. Die endokrinen Erkrankungen führen zum Teil zu sehr schweren Störungen des gesamten Organismus, und es gibt kaum ein Organ bzw. eine Organfunktion, die durch das krankhafte Geschehen nicht irgendwie in Mitleidenschaft gezogen wird. Damit brauchen nicht alle Symptome und gestörten Funktionen die unmittelbare Folge der erkrankten innersekretorischen Drüsen zu sein. Das gilt natürlich auch für die Funktion der nicht erkrankten endokrinen Drüsen. Wie wir aus anderen Beobachtungen wissen, reagieren z. B. die Keimdrüsen leicht mit einer verminderten Hormonproduktion auf alle Schädigungen, die den Körper treffen. So spricht das Ausbleiben der Menstruation oder der Rückgang von Libido und Potenz beim Morbus Basedow, beim Morbus Addison oder auch beim Diabetes nicht unbedingt dafür, daß zwischen der Schilddrüse, den Nebennieren oder den Inselzellen Korrelationen zu den Keimdrüsen bestehen. Bei allen drei erwähnten Erkrankungen kann die Keimdrüsenminderfunktion ebensogut nur die Folge der schweren Affektion des gesamten Organismus sein, ähnlich wie wir es z. B. bei vielen anderen schweren Krankheiten beobachten.

Ein weiterer Fehler, der vielfach gemacht wird, ist die Annahme, daß bestimmte Hormone nach dem bekannten und sonst vielfach im Organismus verwirklichten Prinzip die Organfunktionen und Stoffwechselforgänge im synergistischen oder antagonistischen Sinne beeinflussen. Auf dem Gebiet der endokrinen Korrelationen trifft das nicht zu. Eine Durchsicht des bekannten Tatsachenmaterials ergibt, daß es höchstens eine Regulation gibt, die in dem oben gekennzeichneten Sinne gesteuert wird, das ist der Auf- bzw. Abbau des Leberglykogens durch Insulin und Adrenalin. Doch auch dieser Antagonismus ist heute erschüttert, nachdem wir den wichtigen Einfluß der Hypophyse, die hier mit ihren Hormonen in einer noch nicht näher bekannten Weise regulierend eingreift, kennen. Viele Widersprüche und Unklarheiten haben ihre Ursache

darin, daß man sich immer wieder bemüht hat, dieses Prinzip auf die hormonale Steuerung der Organfunktionen und Stoffwechselfvorgänge anzuwenden.

In dieses verwirrende Gefüge von Einzeltatsachen, die sich nicht nach einem einheitlichen Gesichtspunkt ordnen lassen, fällt durch die erweiterten Kenntnisse über die Tätigkeit der Hypophyse neues Licht, und es ist heute möglich, eine Anschauung über die endokrinen Korrelationen zu begründen, die in dem einen Satz gipfelt: *Die gesamten Korrelationen im endokrinen System verlaufen über die glandotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens.* Es soll versucht werden, diese Anschauung näher zu begründen.

Betrachten wir zunächst einmal das Verhalten des Hypophysenvorderlappens in anatomischer Hinsicht bei funktionellen Störungen in dem endokrinen System! Die wichtigsten diesbezüglichen Tatsachen aus der experimentellen Forschung und der menschlichen Pathologie sind in der beigefügten Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4. Die histologischen Veränderungen der Hypophyse bei Funktionsstörungen des endokrinen Systems.

		Tier	Mensch
Schilddrüse	+	Verminderung der B.Z. Vermehrung der E.Z.	Verminderung der E.Z. und B.Z. Degenerationszeichen an den chromophilen Zellen
	—	Thyreoidektomiezellen. Verminderung der E.Z. Vermehrung der B.Z.	Vermehrung und Hypertrophie der H.Z. Thyreoidektomiezellen ähnlich den Schwangerschaftszellen. (Bei Kropf keine einheitlichen Befunde.)
Nebenniere	+	Vermehrung der E.Z. Verminderung der B.Z.	—
	—	Keine Änderungen beim Hund	Verminderung der E.Z. Schwund der B.Z. mit degenerativen Veränderungen
Keimdrüse	+	Vergrößerung der H.Z. Zunahme der E.Z. Verminderung der B.Z. Verlust der Granula der B.Z. und E.Z.	—
	—	Vermehrung der B.Z. Auftreten der Siegelringzellen oder Kastrationszellen	Zunahme der E.Z. Verminderung der B.Z. Zunahme der B.Z.
Epithelkörperchen	+	—	Basophilenvermehrung?
	—	Keine sicheren Befunde	Keine sicheren Befunde
Inselzellen	+	Keine sicheren Befunde	—
	—	Schwund des Zwischenlappens. Verminderung der E.Z.	Verminderung der E.Z.

In der Tabelle 4 sind die Thymusdrüse und die Zirbeldrüse fortgelassen, da wir über die Funktionen dieser Organe noch zu wenig orientiert sind und die Frage, ob wir sie überhaupt dem endokrinen System zuordnen dürfen, noch zur Diskussion steht.

Die Tabelle 4 zeigt, daß es keine Störung in der Tätigkeit einer endokrinen Drüse gibt, die nicht von einer morphologisch faßbaren Änderung in der Struktur der Hypophyse gefolgt ist. Der Umstand, daß für manche dieser Rückwirkungen

noch Widersprüche in der Literatur vorliegen und daß die tierexperimentellen Untersuchungen sich mit den Beobachtungen beim Menschen nicht immer völlig decken, scheint mir in diesem Zusammenhang von untergeordneter Bedeutung. Die Hypophyse nimmt in dieser Hinsicht eine Sonderstellung ein. Bei endokrinen Erkrankungen sind histologische Änderungen der übrigen selbst nicht unmittelbar betroffenen Drüsen höchst selten. Wir können also aus diesen anatomischen Befunden schließen, daß jede Funktionsstörung einer Inkretdrüse von Umstellungen in der Hormonproduktion der Hypophyse — denn in diesem Sinne dürfen wir die morphologischen Befunde deuten — gefolgt sind.

Die Regulation des endokrinen Systems erfolgt von seiten der Hypophyse durch die glandotropen Hormone (s. S. 22). Die Mehrproduktion eines Hormons drängt die Bildung des entsprechenden glandotropen Hormons zurück, die Minderproduktion fördert sie. Wir sehen also, daß das Prinzip der Förderung und Hemmung, von dem eingangs die Rede war, in überaus sinnvoller Weise an diesem Punkt der endokrinen Korrelationen verwirklicht ist.

Für das zur Rede stehende Problem kommt nun noch ein weiterer Umstand hinzu, der Berücksichtigung erfordert. Die Zahl der uns bekannten Vorderlappenhormone beträgt heute schon mindestens 10. Selbst wenn wir annehmen, daß sich diese Zahl mit fortschreitender Kenntnis vermindern wird, so wird sie doch so hoch bleiben, daß wir notwendig zu der Annahme gezwungen sind, daß jede als Hormonproduzent in Frage kommende Zellart mehrere Hypophysenhormone bilden muß. Wenn wir also, wie eben gezeigt, als Folge von Funktionsstörungen einer endokrinen Drüse morphologisch faßbare Änderungen in der Hypophyse feststellen und weiter finden, daß das entsprechende glandotrope Hormon vermehrt bzw. vermindert gebildet wird, so müssen mit Notwendigkeit auch andere Hypophysenhormone in irgendeiner Form in diese Funktionsstörung miteinbezogen werden. Daß dies richtig ist, lehrt uns die Klinik. Wir kennen keine Erkrankung der Hypophyse, die mit der Fehlproduktion nur eines einzigen Hormons in Zusammenhang gebracht werden könnte. Es handelt sich immer um Störungen in der Produktion von Hormongruppen, und das ist auch die Ursache, warum die entsprechenden Krankheitsbilder so außerordentlich vielgestaltig sind. Es ist eine reizvolle, aber zur Zeit noch sehr schwer lösbare Aufgabe, festzustellen, wieweit in diesen Hormongruppen, denen sicher ein sinnvoller Bauplan zugrunde liegt, Gesetzmäßigkeiten vorhanden sind, die dann Rückschlüsse auf den Bildungsort zulassen.

Dieses, sich aus den anatomischen Besonderheiten der Hypophyse ergebende Gesetz der Hormonverkettungen ist auch auf dem Gebiete der glandotropen Hormone verwirklicht. Dafür einige Beispiele! Der Rückgang der Keimdrüsentätigkeit im Klimakterium führt zu erhöhter Bildung des gonadotropen Hormons und des thyreotropen (LOESER), einer Feststellung, aus der sich der klimakterische Basedow zwanglos erklärt. Nach Thyroxin fanden CAMPBELL und Mitarbeiter verminderte gonadotrope Wirkung des Vorderlappens. Die Korrelation Keimdrüse \rightleftharpoons Schilddrüse läuft also über die glandotropen Hormone der Hypophyse. Nach experimenteller Hyperthyreoidisierung findet sich häufig eine Hypertrophie der Nebennierenrinde. Auch beim Basedow spricht manches für eine gleichzeitig vorhandene Überproduktion der Nebennieren, obwohl eine anatomische Rindenverbreiterung seltener gefunden wird. Die Rindenverbreiterung nach Thyroxininjektion bleibt beim hypophysenlosen Tier aus (OEHME und Mitarbeiter). Der Gehalt der Hypophyse an gonadotropem und thyreotropem Hormon sinkt beim nebennierenlosen Tier ab. Nach Zufuhr von Nebennierenrindenextrakt ist der Gehalt an thyreotropem Hormon erhöht. Die Korrelation Nebenniere \rightleftharpoons Schilddrüse läuft also über die glandotropen Hypophysenhormone.

Aus den Darlegungen ergibt sich eine Auffassung über die endokrinen Korrelationen, die am besten durch vorstehendes Schema (s. Abb. 6) verdeutlicht wird. Die Plus- und Minuszeichen und die entgegengesetzt gerichteten Pfeile an den Verbindungslinien zwischen der Hypophyse und den übrigen endokrinen Drüsen sollen das antagonistische Verhältnis zwischen den Hormonen der einzelnen Drüsen und den glandotropen Hormonen der Hypophyse darstellen. Normalerweise besteht zwischen diesen beiden Komponenten ein wohl äquilibrierter

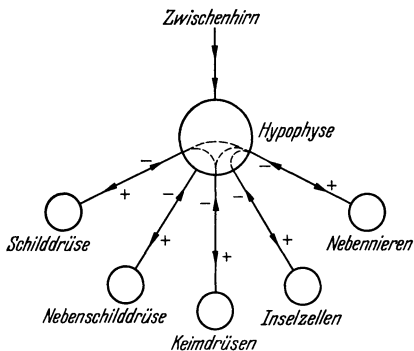


Abb. 6. Schematische Darstellung der endokrinen Korrelationen.

Gleichgewichtszustand. Soweit bekannt, sind die Verbindungen zwischen den einzelnen Inkretdrüsen über die Hypophyse als Schaltstelle eingezeichnet. Es ist wahrscheinlich, daß außer den eingezeichneten Verbindungen noch eine große Zahl weiterer Verbindungen besteht. Wahrscheinlich werden auf dem Wege über die glandotropen Hormone Verbindungen von einer Inkretdrüse zu allen übrigen hergestellt.

Bei der eben gegebenen Darstellung sind die nervösen Verbindungen, die auf dem Gebiet der Korrelationen eine weitere wichtige Rolle spielen, noch unberück-

sichtigt geblieben. Wenn wir auch diese in die Betrachtung einschalten, so läßt sich das oben gegebene Schema durch ein weiteres Schema ergänzen. Aus dieser Darstellung ist zunächst ersichtlich, daß nervöse und hormonale Regulationen nebeneinander und sicher, zum Teil auch unabhängig voneinander, einherlaufen. Die hormonale, über die glandotropen Hormone laufende Regu-

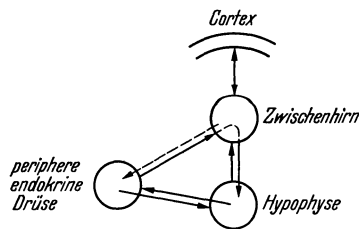


Abb. 7. Schema der neuro-hormonalen Regulation der peripheren endokrinen Drüsen.

lation bedarf zu ihrer Wirkung nicht der Vermittlung des Nervensystems, die nervöse nicht der Vermittlung der Hormone. Es gibt allerdings einige Befunde, die dafür sprechen, daß der Angriffspunkt der Hormone der peripheren Drüsen nicht unmittelbar an der Hypophyse, sondern an dem Zwischenhirn erfolgt. Die gegenseitige Verkettung zwischen Hypophyse und Zwischenhirn sichert die Zusammenarbeit. Der Hypophysenvorderlappen ist eine der Umschlagsstellen, in der nervöse auf hormonale Reize umgeschaltet werden können und um-

gekehrt. Die zwischen dem Zwischenhirn und der peripheren Inkretdrüse eingezeichnete direkte Verbindung bedarf noch einer besonderen Begründung, da es sich hier um einen strittigen Punkt handelt.

Das Thyroxin hat nach unserer heutigen Auffassung neben seiner peripheren oxydationssteigernden Wirkung auch einen zentralen Angriffspunkt. Die Mehrzahl der nervösen und toxischen Symptome des Morbus Basedow werden damit in Zusammenhang gebracht. Eine Reihe von klinischen Beobachtungen, deren Bedeutung besonders in neuerer Zeit wieder erkannt und unterstrichen wird, zeigt auch die umgekehrte Möglichkeit einer rein nervösen Entstehung einer Thyroxinüberproduktion. Für die Regulation der Keimdrüsen ist die Frage der Existenz eines „Sexualzentrums“ lange Jahre umstritten gewesen. Es lag eine Reihe von Befunden vor, die in diesem Sinne sprach, es fehlte aber an einem schlüssigen Beweis. Dieser ist jetzt durch die Befunde von WESTMAN und JACOBSON erbracht worden, die zeigten, daß, wenn man beim

Kaninchen Hypophyse und Zwischenhirn durch Elektrokoagulation voneinander trennt, die bei diesen Tieren post coitum auftretende Ausschüttung des den Follikelsprung bewirkenden gonadotropen Hormons ausbleibt. Der von der Peripherie ausgehende Reiz läuft also über das vegetative Nervensystem und wird von diesem zur Hypophyse geleitet und dort auf den hormonalen Weg umgeschaltet.

Betrachten wir nun noch einmal das eben gegebene Schema! Es läßt uns die Stellung des Hypophysenvorderlappens in einem etwas anderen Licht erscheinen. Man hat bisher von dem Vorderlappen als von dem „Motor“ gesprochen. Unter einem Motor versteht man ein dauernd treibendes Agens. Diese Vorstellung ist nicht richtig. Wir sind eher berechtigt, die peripheren Drüsen als Motore anzusprechen. Die Hypophyse hat lediglich die Aufgabe, die Tätigkeit der peripheren Drüsen aufeinander abzustimmen und zu regulieren. Die glandotropen Hormone in ihrer Wechselwirkung mit den jeweiligen spezifischen Hormonen der übrigen Drüsen entsprechen mehr dem Bilde von zwei ineinandergreifenden Zahnrädern. Die periphere Inkretdrüse läuft nicht einfach unter dem Antrieb des zentralen Motors, sondern hat einen hohen Grad von Selbständigkeit. Der beste Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung sind die Verhältnisse im Klimakterium. Die Ovarien stellen aus Gründen, die wir zur Zeit noch nicht kennen, ihre Tätigkeit ein. Obwohl sich der Hypophysenmotor heißläuft und schließlich dadurch, daß hier ein Rad aus dem Getriebe herausgebrochen ist, völlig in Unordnung gerät, vermag er die Keimdrüsen nicht zu neuer Tätigkeit anzuregen. Wenn wir schon bei einem technischen Vergleich bleiben, so müssen wir sagen: Der Hypophysenvorderlappen ist die Schalttafel, die zum Teil eine Autoregulation enthält, zum Teil von den vegetativen Zentren bedient wird.

Das gegebene Schema läßt die vielfachen Sicherungen und Koppelungen, die getroffen sind, um die Tätigkeit der endokrinen Drüsen zu überwachen, erkennen. Keine Drüse steht in einer restlosen Abhängigkeit, sondern nur in einem Gleichgewichtszustand mit den nervösen und hormonalen Faktoren. Diesen Gleichgewichtszustand wird man sich nicht als ein ruhendes, sondern als ein ständig in Bewegung befindliches System vorstellen müssen, etwa in der Art eines chemischen Gleichgewichtszustandes, den wir gewöhnlich durch zwei entgegengesetzt gerichtete Pfeile darstellen. Dieses System ist so vielfach gesichert, daß es die geregelte Funktion während des Lebens garantiert. Man muß sich unwillkürlich die Frage vorlegen, durch welche Bedingungen es überhaupt zu einer Störung der inneren Sekretion kommen kann. Bei der Mehrzahl der endokrinen Erkrankungen erkennen wir heute immer mehr die Bedeutung der Konstitution (s. S. 8). Die Schwäche einer endokrinen Konstitution findet sicher ihren Ausdruck in einer mangelhaften und fehlerhaften Funktion dieses Regulationssystems. Bei einer guten Funktion ist es kaum vorstellbar, daß dieses System einer mehrfachen Sicherung durchbrochen wird. Die zwischen dem Gesunden und dem Kranken bestehenden Zwischenstufen, wie sie als thyreotische Konstitution, als Addisonismus usw., bezeichnet werden, würden unter diesem Gesichtspunkt so zu deuten sein, daß sich der Gleichgewichtszustand der Regulationen nicht in der Mitte, sondern zur Peripherie bzw. zu den Zentren hin verschoben einspielt.

Auch bezüglich des primären Sitzes einer endokrinen Erkrankung lassen sich aus dem Schema drei Möglichkeiten ableiten. Die Störung kann in der Drüse (z. B. durch Adenome), in den Zentren (z. B. Morbus Basedow) oder in der Hypophyse (Klimakterium) ihren Sitz haben. Die resultierende Erkrankung wird sich, gleichgültig wo der primäre Krankheitsherd gelegen ist, immer in ihrem klinischen Bild weitgehend ähneln.

Nach dieser Auffassung findet also das konstitutionelle Moment seinen Ausdruck in der Stabilität bzw. Labilität der Regulationen. Dasselbe psychische Trauma, das bei A. einen Basedow auslöst, wirkt auch bei B. ein, der aber nicht erkrankt, da seine Regulationen ausreichend arbeiten, den sicher auch bei ihm erfolgenden Hormonstoß abzufangen.

b) Die Funktionen der Stoffwechselhormone.

Die Stoffwechselwirkungen des Hypophysenvorderlappens sind sehr viel weniger klar und in vielen Befunden widersprechend. Bei der Beurteilung der Stoffwechselwirkungen müssen wir uns vergegenwärtigen, welch starken indirekten Einfluß bereits die glandotropen Hormone auf den Stoffwechsel ausüben. Daher ist die Frage sehr berechtigt, wieweit es überhaupt spezifische Stoffwechselhormone gibt und ob alle diese Stoffwechselwirkungen nicht nur indirekter Natur sind. Gerade für das schon am besten erforschte Gebiet der Wirkungen der Hypophyse auf den Kohlehydratstoffwechsel liegen eine ganze Reihe Befunde vor, die in diesem Sinne sprechen. Das kontrainsuläre Hormon LUCKES wirkt über das Nebennierenmark. Es ist also gar kein kontrainsuläres, sondern ein adrenalotropes Hormon, wenn es auch über das Nervensystem das Mark stimuliert. Der Pankreasdiabetes bessert sich nach Entfernung der Nebennieren in quantitativer wie in qualitativer Hinsicht in derselben Weise wie nach Entfernung der Hypophyse (HOUSSAY, LONG). Nach Injektion von Vorderlappenextrakten oder Implantation von Hypophysen treten bei diesen Tieren Glykosurie und Acetonurie wieder auf. Dies ist auch nach Injektion von Rindenextrakten der Fall, wenn die Dosen genügend hoch gewählt werden (LUKENS und DOHAN). Die diabetogene und ketogene Wirkung von Vorderlappenextrakten ist bei Ratten nach Entfernung der Nebennieren nicht mehr nachweisbar, bleibt hingegen bei Hunden und Katzen unter diesen Versuchsbedingungen erhalten. Wenn diese Befunde auch noch nicht eindeutig dafür sprechen, daß hier im Grunde genommen corticotrope Wirkungen vorliegen, so zeigen sie doch, daß zum mindesten ein Teil der diabetogenen und ketogenen Wirkungen der Vorderlappenextrakte über die Nebennierenrinde verlaufen.

Die Klinik lehrt, daß bei Störungen des Fettstoffwechsels, die wir mit einer Erkrankung der Hypophyse in Zusammenhang bringen, das Zwischenhirn immer mitbeteiligt ist (Dystrophia adiposogenitalis). Hier liegt also keine rein hypophysäre Fettsucht vor. Die eigentümliche Fettanordnung, wie sie den Morbus Cushing charakterisiert, kommt bei Nebennierenrindenadenomen in derselben Form zur Beobachtung. Die Magersucht bei Schwund des Hypophysenvorderlappens kann nicht auf den Ausfall eines den Fettansatz fördernden Hormons zurückgeführt werden. Der erniedrigte Grundumsatz, die Minderfunktion der Keimdrüsen und die Adynamie dieser Kranken zeigen deutlich den Mangel an glandotropen Hormonen. Infolge Minderfunktion des gesamten endokrinen Systems liegt demnach hier ein in jeder Hinsicht herabgesetzter Stoffwechsel vor, der zwangsläufig auch zu einer Abmagerung führen muß und zu seiner Erklärung nicht erst einer Minderproduktion eines spezifischen, auf den Fettstoffwechsel gerichteten Hormons bedarf.

Auch die Existenz des am längsten bekannten Hypophysenhormons, des Wachstumshormons nach EVANS, muß nach neueren Befunden bezweifelt werden (RIDDLE und Mitarbeiter). Der angeborene Zwergwuchs der Maus, der mit einem Mangel an eosinophilen Zellen des Vorderlappens zusammenhängt, läßt sich durch thyreotropes Hormon beheben. Die besten Resultate erzielten T. KEMP und L. MARX bei Kombination von thyreotropem Hormon mit Prolactin und Wachstumshormon. Bei der Taube ist das thyreotrope Hormon

ohne Wirkung auf das Wachstum, hingegen sind weitgehend gereinigte Pro-lactinpräparate sehr wirksam. Es scheint so, als ob die Wachstumswirkung des Hypophysenvorderlappens dem Zusammenarbeiten verschiedener glandotroper Hormone zuzuschreiben ist, und nicht einem spezifischen Produkte. Die Klinik hat bisher immer die Unterschiede in der Wachstumsstörung bei Hypophysen-, Schilddrüsen- und Keimdrüsenausfall betont und herausgearbeitet. Vielleicht ist es einmal an der Zeit, auf die Gemeinsamkeiten hinzuweisen. Allen drei Wachstumsstörungen ist das Offenbleiben der Epiphysenfugen bei Mangel an den betreffenden Hormonen und ein verstärktes Längenwachstum bei Überproduktion gemeinsam. Die Wachstumswirkungen des Thyroxins erfolgen nur im Zusammenklang mit der Tätigkeit der Hypophyse. Kürzlich hat LUCKE über Wachstumsstörungen bei Entnervung der Nebennieren berichtet und weist dabei auf die Analogie zu den hypophysären Wachstumsstörungen hin.

Zusammenfassend können wir also sagen: *Der Hypophysenvorderlappen ist die Zentralstelle der hormonalen Korrelationen und die Umschlagsstelle für nervöse in hormone Impulse.* Es ist fraglich, ob er überhaupt eine Stoffwechsellrüse ist. Die Mehrzahl der heute bekannten Stoffwechselwirkungen sind sicher indirekt.

II. Die Funktionen des Zwischenlappens.

Beim Tier ist der Zwischenlappen die Bildungsstätte des Pigmenthormons. Es bestehen keinerlei Anhaltspunkte dafür, daß in diesen Abschnitten der Hypophyse die Hinterlappenhormone gebildet werden. Züchtet man Zwischenlappengewebe in der Gewebeskultur, so läßt sich nur das Pigmenthormon in den Kulturen nachweisen. Die Frage, ob wir noch berechtigt sind, beim Menschen von einem Zwischenlappen zu sprechen, ist umstritten. Das Pigmenthormon ist in der menschlichen Hypophyse jedoch in recht beträchtlichen Mengen nachweisbar; es wird offenbar zum Teil von den Vorderlappenzellen gebildet. Ebenfalls ist die Frage, ob zwei verschiedene pigmentwirksame Hormone, ein Erythrophoren-hormon oder Intermedin und ein Melanophoren-hormon existieren, zur Zeit noch ungeklärt und in diesem Zusammenhang von untergeordneter Bedeutung.

Über die Funktionen des Pigmenthormons beim Säugetier und insbesondere beim Menschen wissen wir noch wenig. Eine Reihe von Autoren glaubt, daß es sich bei diesem Hormon um ein entwicklungsgeschichtliches Überbleibsel handelt, dem eine Funktion nicht mehr zukommt. Ich kann mich dieser Auffassung nicht anschließen. Das Pigmenthormon gehört neben dem Adrenalin zu den phylogenetisch ältesten Hormonen, die wir kennen. Neuere zoologische Untersuchungen haben sogar ergeben, daß bei Wirbellosen Farbwechselhormone vorkommen, die bei Wirbeltieren dieselben Reaktionen auslösen wie das Pigmenthormon der Hypophyse. Gehen wir in der Tierreihe aufwärts, so stellen wir fest, daß nur noch für die Amphibien eine klare Funktion dieses Hormons nachweisbar ist. Für die Vögel und Säugetiere können wir eine bestimmte Funktion nicht angeben. Trotzdem ist das Hormon in den Hypophysen dieser Tiere zum Teil in nicht unerheblichen Mengen vorhanden. Während wir sonst immer beobachten, daß Organe, die im Laufe der Entwicklung ihre Funktion einbüßen, verkümmern und zurückgebildet werden, ist dies für den Zwischenlappen nicht nachweisbar. Nur beim Menschen und bei den höheren Affen sind diejenigen Hypophysenabschnitte, denen beim Tier die Bildung des Hormons zukommt, sehr mangelhaft ausgebildet, dafür haben aber Vorderlappenzellen die Produktion des Hormons übernommen. Es ist schlecht vorstellbar, daß der sonst so ökonomisch arbeitende Organismus sich hier den Luxus der Bildung eines Hormons leistet, das keine Funktionen mehr hat.

Bei den Kaltblütern hängt die Bildung und Ausschüttung des Pigmenthormons mit den Lichtreizen, die den Opticus treffen, zusammen. Dieselbe anatomische Verbindung zwischen Opticus, Zwischenhirn und Hypophyse findet sich auch bei allen Säugetieren und beim Menschen (s. Abb. 2). Die Säugetiere und der Mensch sind in einem viel höheren Maße, als wir es bisher angenommen haben, von dem Licht und dem Lichtwechsel wie auch den großen Jahresperioden in der Belichtung abhängig. Die umfangreichen Untersuchungen von BISSONETTE und BENOIT haben den eindeutigen Nachweis erbracht, daß die jahresperiodische Tätigkeit der Keimdrüsen bei Vögeln und bei einem Säugetier, dem Frettchen, von der Zunahme bzw. Abnahme des Lichtes mit den Jahreszeiten gesteuert wird. Die Steuerung erfolgt über das Sehorgan und die Hypophyse.

Es gibt noch eine große Zahl weiterer Perioden, für die eine Abhängigkeit von dem Lichtwechsel sehr wahrscheinlich ist, hierher gehören die gesamten tagesperiodischen Vorgänge. Bei diesen handelt es sich um Phänomene, die von den niedersten bis zu den höchsten Tieren nachweisbar sind. Der Gehalt der Hypophyse an Pigmenthormon zeigt auch bei Säugetieren einen deutlichen Wechsel in der Abhängigkeit von dem Licht. Nachts tritt in dem Blut des Menschen eine Substanz in vermehrtem Maße auf, die in ihrem chemischen Verhalten dem Pigmenthormon gleicht, also wahrscheinlich mit ihm identisch ist. Beim Menschen sinkt die Körpertemperatur in der Nacht ab, und der Blutzucker steigt an. Die intracerebrale Injektion von Pigmenthormon bewirkt beim Kaninchen einen Blutzuckeranstieg und Temperaturabfall (JORES). Aus allen diesen Beobachtungen möchte ich schließen, daß das Pigmenthormon auch beim Säugetier und Menschen der Überträger von Lichtreizen auf das hormonale System ist. Die oben zitierten Beobachtungen von BISSONETTE und BENOIT zeigen, daß die Wirkungen der Lichtreize nicht nur das Pigmenthormon betreffen, sondern zum mindesten auch die Bildung des gonadotropen Hormons beeinflussen. Außerdem ist es wahrscheinlich, daß zwischen Auge und Melanophorenhormon noch eine direkte funktionelle Verbindung besteht. Bei niederen Tieren wird ein Teil der Dunkelanpassung des Auges durch eine Wanderung des Netzhautpigmentes von der Hell- zur sog. Dunkelstellung bewirkt. Diese Wanderung läßt sich beim Frosch experimentell durch Melanophorenhormon unter bestimmten Bedingungen erzeugen. Beim Menschen bewirkt das Einträufeln einer Lösung des Hormons eine Verkürzung der Adaptationszeit. Beim Kaltblüter wie Warmblüter ist der Gehalt der Hypophyse an Melanophorenhormon von der Belichtung unmittelbar abhängig. Diese Befunde sprechen eindeutig für die engen Beziehungen zwischen dem Sehorgan und dem Melanophorenhormon.

Zusammenfassend kommen wir zu dem Schluß: *Der Hypophysenzwischenlappen* bzw. diejenigen Abschnitte, die beim Menschen vikariierend für dessen Funktion eingetreten sind, *ist die Umschlagsstelle, an der Lichtreize in hormonale Reize verarbeitet werden.* Während sehr viel über die äußeren Einwirkungen des Lichtes auf den Menschen, insbesondere die Haut, bekannt ist, zeigen diese Befunde zum erstenmal den Weg, auf dem das Licht in das endokrine System und damit in viele Lebensvorgänge eingreift.

III. Die Funktionen des Hinterlappens und die Beziehungen der Hypophyse zum Zwischenhirn.

Die Entstehung der Hinterlappenhormone in dem neurogenen Gewebe, die enge anatomische Verbindung zwischen Hinterlappen und dem Zwischenhirn, der Nachweis der Hormone im Liquor sowie deren starke Wirkungen bei intracerebraler Applikation, sprechen eindeutig dafür, daß ihr Angriffspunkt an den Zwischenhirnzentren gelegen ist. CUSHING hat durch sehr eindrucksvolle

Versuche am Menschen gezeigt, daß die Hinterlappenhormone in erster Linie auf die Vaguszentren einwirken. Dies läßt die schon alte Vermutung, daß zwischen den Hinterlappenhormonen und dem Vagus ähnliche Beziehungen wie zwischen dem Adrenalin und dem Sympathicus vorliegen, wieder neu aufleben. Wir müssen uns nur dabei bewußt bleiben, daß eine strenge Scheidung zwischen Vagus- und Sympathicuszentren nicht durchführbar ist und daher weder die zentrale Applikation von Hinterlappenhormonen noch die von Adrenalin in diesem Sinne „reine“ Versuchsergebnisse zeitigt.

Die Beziehungen zwischen der Hypophyse und den Zwischenhirnzentren erschöpfen sich aber nicht in den Wechselwirkungen der Hinterlappenhormone mit diesen Zentren, sondern sie sind zweifellos sehr viel universeller. Experiment und Klinik haben gezeigt, daß das Zusammenspiel der Hypophyse mit dem Zwischenhirn für die Regulation sämtlicher Stoffwechselforgänge von Bedeutung ist. Hypophysäre Stoffwechselstörungen können entstehen, wenn die experimentelle Läsion oder die krankhaften Prozesse ihren Sitz in der Hypophyse, in den Zentren oder auf dem Wege zwischen Hypophyse und Zentren haben. Das klinische Bild kann sich in diesen Fällen vollständig gleichen. Aus Gründen, die sich unserer Kenntnis entziehen, braucht jedoch die obenerwähnte Läsion eine Stoffwechselstörung nicht notwendig zur Folge zu haben. Unklar bleibt ferner, aus welchem Grunde sich bei für unsere Begriffe völlig gleicher anatomischer Lokalisation das eine Mal eine Polyurie, das andere Mal eine Fettsucht entwickelt. Die Abhängigkeit zwischen Hypophyse und Zwischenhirn ist wechselseitig. Die Zentren benötigen den Reiz durch die Hormone, und die Hypophyse bedarf einer nervösen Stimulierung durch die Zentren. Daß diese Zentren auch für die Wirkung der glandotropen Hormone und damit für die Korrelation im endokrinen System von großer Bedeutung sind, wurde bereits dargelegt. So sind wir heute gewohnt, die Hypophyse mit dem Zwischenhirn als eine funktionelle Einheit zu betrachten. Störungen in der Tätigkeit des endokrinen Anteils haben mit Notwendigkeit solche des nervösen Anteils dieses einheitlichen Systems zur Folge, wie auch umgekehrt.

Zum Schluß muß noch die Frage erörtert werden, ob der Zusammenlagerung der drei Hypophysenabschnitte auch ein gewisses funktionelles Zusammenspiel entspricht, oder ob es sich mehr um eine anatomische Zufälligkeit handelt, wie sie z. B. für die Zusammenlagerung von Nebennierenmark und -rinde vermutet wurde. Für die Hypophyse trifft dies ganz sicher nicht zu. Die Zwischenhirnzentren haben einen Einfluß auf alle Teile der Hypophyse. Wie oben gezeigt wurde, erfolgt z. B. die Abgabe des gonadotropen Hormons nach der Begattung bei dem Kaninchen nur bei intaktem Hypophysenstiel. Die Lichtreize, die den Opticus treffen, werden im Zwischenlappen und auch im Vorderlappen von einer Änderung in der Hormonproduktion beantwortet. Aus Tierversuchen ergibt sich, daß ein Diabetes insipidus nur dann zur Entwicklung kommt, wenn Reste des Vorderlappens erhalten bleiben.

IV. Zusammenfassung.

Wenn wir das Gesagte noch einmal zusammenfassend überblicken, so kommen wir zu dem Schluß, daß die Hypophyse in allen ihren Teilen die *Regulationsdrüse* oder — wenn wir in dem technischen Vergleich bleiben wollen —, die Schalttafel ist, die zum Teil in selbständiger Funktion, zum Teil in Abhängigkeit von den nervösen Zentren arbeitet und ihre Impulse ausschickt. Diese zentrale Stellung erklärt zwanglos, daß es kaum einen Vorgang in unserem Organismus gibt, für den nicht schon Einflüsse der Hypophyse nachgewiesen sind, sei es nun die Blutbildung, der Eiweißstoffwechsel oder die Höhe des Blutdruckes.

Diese Auffassung enthebt uns auch der Notwendigkeit, für alle die verschiedenen Wirkungen von Hypophysenextrakten jedesmal ein gesondertes Hormon verantwortlich zu machen. Die in der Tabelle 3 aufgeführten verschiedenen Hormone schrumpfen so auf einen Bruchteil zusammen. Die Auffassung der Hypophyse als einer Regulationsdrüse stimmt gut mit der Tatsache überein, daß bei den niederen Tieren ihre Entfernung kaum eine merkbare Störung hervorruft, bei Säugetieren schon schwerer ertragen wird und beim Menschen zum Tode führt. Je höher ein Lebewesen organisiert ist, desto größere Bedeutung gewinnen die Regulationen für die Aufrechterhaltung des Lebens.

Auch die klinischen Beobachtungen lassen sich mit dieser Auffassung in Einklang bringen. Bei allen hypophysären Krankheiten überrascht immer wieder die Vielgestaltigkeit der Symptome wie die Zahl der gestörten oder abwegig verlaufenden Funktionen. Besonders kompliziert werden die klinischen Bilder, wenn auch die Zentren in den Krankheitsprozeß mit einbegriffen werden.

D. Die Krankheiten des Hypophysenzwischenhirnsystems.

I. Allgemeines.

Die Krankheiten der endokrinen Drüsen lassen sich meist zwanglos unter dem Schema der Hyper- und Hypofunktion darstellen. Bei den Erkrankungen des Hypophysenzwischenhirnsystems ist dies aus mancherlei Gründen nicht möglich. Wir kennen wohl Hyperfunktionszustände, aber diese beruhen immer nur, wie die Akromegalie, auf einem partiellen Hyperpituitarismus und sind häufig kombiniert mit einer Hypofunktion in bezug auf die Produktion anderer Hormone, wie z. B. der gonadotropen bei Akromegalie. Bei der großen Zahl der Hypophysenhormone ist dieser Sachverhalt ohne weiteres verständlich. Es ist durchaus vorstellbar, daß diese Hormone in ihrer Bildung voneinander abhängig sind und daß die vermehrte Produktion einer Gruppe mit verminderter einer anderen verbunden ist. Des weiteren läßt sich das Schema der Hyper- und Hypofunktionszustände auf die hypophysären Krankheiten nicht anwenden, da viele Hypophysenhormone nur im engsten Zusammenspiel mit den übergeordneten nervösen Zentren produziert werden und ihre Funktionen ausüben. Eine Erkrankung in diesem System hat nicht notwendig ein Plus oder Minus einer bestimmten Funktion zur Folge. Überblicken wir die in Frage kommenden Krankheiten, so sehen wir ein buntes Bild, in dem sich zahlreiche Symptome kombinieren und überkreuzen. Eine Systematik in diese Mannigfaltigkeit der klinischen Bilder zu bringen ist schwierig.

Die Hauptaufgabe der Hypophyse und ihrer Hormone ist, wie im vorausgehenden gezeigt wurde, die Regulation des endokrinen Systems und wichtiger Stoffwechselforgänge. Die Klinik zeigt, daß bei allen Erkrankungen der Hypophyse derartige Regulationsstörungen das Bild beherrschen. Keine dieser Störungen findet sich nur bei einer der hypophysären Erkrankungen, sondern kann bei allen vorkommen. Wir können nur sagen, für gewisse Erkrankungen ist diese Form der Regulationsstörung ein obligates, für andere ein fakultatives Symptom. Die Störung des Wasserhaushaltes in Form von Polyurie ist ein obligates Symptom derjenigen Erkrankung, die nach diesem Hauptsymptom Diabetes insipidus genannt wurde. Es findet sich als fakultatives Symptom relativ häufig bei den Hypophysentumoren, bei der Dystrophia adiposogenitalis, etwas seltener bei der Akromegalie, der Akromikrie, dem Zwergwuchs, dem Riesenwuchs und

sehr selten bei der SIMMONDSSchen Kachexie. Als Ausdruck der Korrelationsstörungen des endokrinen Systems sei als Beispiel die Keimdrüsenfunktion herausgegriffen. Über- und Unterfunktionszustände kommen vor. Für die Akromegalie, den Riesenwuchs, Zwergwuchs, die SIMMONDSSche Kachexie, die Dystrophia adiposogenitalis stellen die Keimdrüsenstörungen ein obligates, für den Diabetes insipidus wie Tumoren der Hypophyse ein fakultatives Symptom dar.

Wir können diese Regulationsstörungen als indirekte Zeichen einer hypophysären Erkrankung auffassen, indirekt insofern, als die jeweils gestörten Funktionen unmittelbar unter der Steuerung anderer endokriner Drüsen oder nervöser Zentren stehen. Der Hypophyse fällt die Aufgabe einer obersten Kontrolle zu.

Unmittelbare Hinweise auf eine hypophysäre Erkrankung erhalten wir nur, wenn Tumoren der Hypophyse durch ihre Verdrängungserscheinungen, durch die Zerstörung des Chiasma oder durch die allgemeinen Symptome des Hirntumors uns unmittelbar dokumentieren, daß eine grob anatomische Läsion vorliegt.

II. Tumoren der Hypophyse und ihrer Nachbarschaft.

Entsprechend der Existenz von drei verschiedenen Zellarten in dem Hypophysenvorderlappen kennen wir drei verschiedene Typen von Adenomen: Die eosinophilen, die basophilen und die Hauptzellenadenome. Nur die beiden ersteren führen zu einer vermehrten Hormonproduktion und zu den charakteristischen Krankheitsbildern, der Akromegalie und dem Morbus Cushing, die gesondert abgehandelt werden. Die Hauptzellen sind inkretorisch nicht tätig. Die andere, bei weitem größere Gruppe von Tumoren der Hypophyse wie ihrer Nachbarschaft löst innersekretorische Störungen nur dadurch aus, daß sie die Funktion des Hypophysenzwischenhirnsystems durch Druck schädigt oder die Verbindung zwischen Hypophyse und Zentren unterbricht. Die sich entwickelnden Symptome erklären sich durch die Verdrängung und Zerstörung der chromophilen Zellanteile des Hypophysenvorderlappens. Wir erhalten das Bild hypophysärer Ausfallerscheinungen. In Fällen, in denen diese vermißt wurden, fand BERBLINGER eine kompensatorische Hypertrophie der restlichen chromophilen Zellen. Die Tumoren der Hypophyse können Störungen des Fettstoffwechsels, des Wasserhaushaltes und, im kindlichen Alter, des Wachstums verursachen. Je nach dem Grad der Zerstörung des Vorderlappens entwickelt sich eine Hypofunktion in dem abhängigen endokrinen System. Die empfindlichste Korrelation in dieser Hinsicht ist die zu den Keimdrüsen, so daß Funktionsausfälle dieser Organe bei den Tumoren der mittleren Schädelgrube außerordentlich häufig sind. HIRSCH hat z. B. festgestellt, daß in seinem Material von Hypophysentumoren ohne Akromegalie Frauen in 93,7% Menstruationsstörungen aufweisen. Auch Zeichen einer Minderfunktion durch endokrine Drüsen, so insbesondere der Schilddrüse, können vorkommen. Der Grundumsatz ist erniedrigt, die spezifisch-dynamische Wirkung fehlt. Eine Atrophie der Nebennierenrinde würde zu einer Kachektisierung und erniedrigtem Blutdruck führen.

Die Vergrößerung der Hypophyse bzw. die Entwicklung von Tumoren in ihrer Nachbarschaft verursacht drei Gruppen von Symptomen: 1. Die Allgemeinsymptome des Tumors, 2. die röntgenologisch nachweisbaren Veränderungen in der Struktur der Sella turcica, 3. Störungen der benachbarten Nerven, insbesondere des Opticus.

a) Die allgemeinen Tumorsymptome.

Die *Allgemeinsymptome eines Hypophysentumors* unterscheiden sich sehr wenig von denen anderer Hirntumoren. Der Kopfschmerz wird häufig hinter die Augen oder in die Stirn lokalisiert. Neben den genannten Stoffwechselstörungen kommen auch solche der Wärmeregulation in Form von Untertemperaturen zur Beobachtung. Auch Schlafstörungen können vorkommen. Besonders interessant ist in dieser Hinsicht eine Beobachtung BERBLINGERS, der als Ursache einer starken Schläfrigkeit eine mangelnde Blutversorgung des Gehirns infolge Kompression der Carotiden feststellte.

b) Die röntgenologisch nachweisbaren Änderungen in der Struktur der Sella turcica.

1. Größe und Form der Sella turcica.

Die Röntgenuntersuchung ist für die Diagnose der Tumoren die wichtigste Untersuchung, die häufig auch eine genauere Lokalisation gestattet. Die Hypophyse selbst oder auch Hypophysentumoren sind allerdings in den seltensten Fällen darstellbar. Dieses gelingt nur, wenn Kalkeinlagerungen vorhanden sind oder der Tumor als Schatten in die Keilbeinhöhle hineinragt. Unter allen anderen Umständen sind wir zur Beurteilung der Verhältnisse auf die Sella turcica angewiesen (s. Abb. 8). Das Flächenprofil der Sella entspricht der Größe der Hypophyse.

Die Beurteilung der Sella wird jedoch durch eine Reihe von Umständen außerordentlich erschwert. Sie erfordert sehr viel Erfahrung und ist heute Sache des Facharztes geworden. Eine einwandfreie Aufnahmetechnik ist erste Voraussetzung. Die Aufnahme wird im Stehen oder Liegen gemacht, der Kopf muß mit seiner mittleren Sagittalebene parallel zu der Platte liegen. Ein Focusabstand von 60—70 cm wird als günstig angegeben. Genaue Zentrierung und Vornahme einer beiderseitigen Profilaufnahme und für gewisse Fälle auch eine occipito-frontale Aufnahme, auf der sich das Dorsum sellae auf das Stirnbein projiziert (s. Abb. 9), sind erforderlich. Auch stereoskopische Bilder, insbesondere zur Erkennung asymmetrischer Zerstörungen der Sella, führen in vielen Fällen weiter. Der Gebrauch einer BUCKY-Blende wird nicht von allen Autoren für erforderlich gehalten. Das Wesentliche ist eine „Standardisierung“ der Technik (FARBEROW). Die Beurteilung wird dadurch erschwert, daß es keinen Abschnitt des Skelettsystems gibt, der so viele Variationen zeigt wie die Sella turcica. So berichten selbst erfahrene Röntgenologen darüber, daß die Grundfrage „normal“ oder „pathologisch“ in vielen Fällen nicht zu entscheiden ist. Dies gilt insbesondere für die Frühdiagnostik.

Für die Beurteilung sind die Größenverhältnisse und die Strukturveränderungen maßgebend. Man hat sich bemüht, die Größenänderungen der Sella-profilfläche exakt zu fassen. Eine derartige Bestimmung wird durch Ausmessung des Tiefen- und des Querdurchmessers oder durch Bestimmung des Flächeninhaltes mittels durchsichtigen Millimeterpapiers, vorgenommen. KORNBLUM gibt als Tiefendurchmesser den Mittelwert von 8 mm und als Querdurchmesser einen solchen von 10 mm an. Abweichungen nach unten besagen nichts, die obere Grenze liegt bei 10 bzw. 12 mm. Andere Autoren wie CAMP geben 5—16 und 4—12, PANCOAST 6—12 und 5—10 mm an. Die Ausmessung der Sella führt zu den zuverlässigsten Resultaten, wenn sie vergleichend bei ein und demselben Menschen durchgeführt wird, während die absoluten Zahlen nur mit Vorsicht zu werten sind. Besonders schwierig sind diese Verhältnisse bei der Größenbeurteilung der Sella kindlicher Schädel.



Abb. 8. Normale Sella und Sinus sphenoidalis.

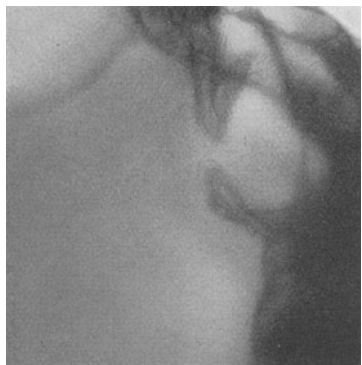


Abb. 10. Acidophiles Adenom. Dichte Wände. Hypertrophie der Proc. clin. „bec acromegalicus“: Enger Eingang.

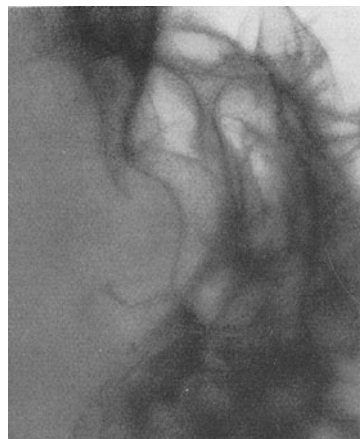


Abb. 11. Chromophobes Adenom. Ballonierte Sella. Atrophie der Wände. Verdünnung der Proc. clin. Erweitertes Sellaeingang.

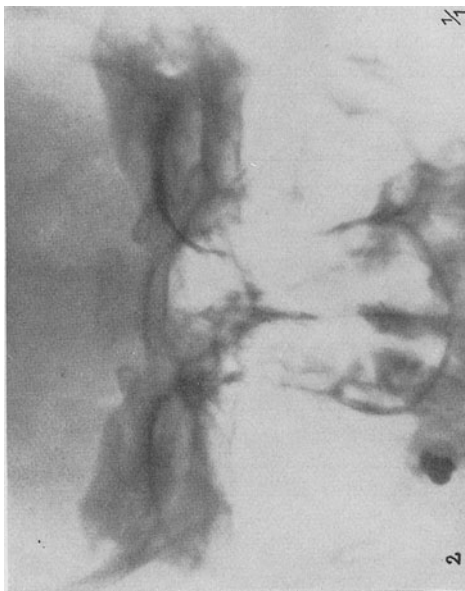


Abb. 9. Occipito-frontale Aufnahme. Das Dorsum sellae auf das Stirnbein projiziert. Die vordere und hintere Wand der Sella, sämtliche Proc. clinoides sind einzeln gut sichtbar.

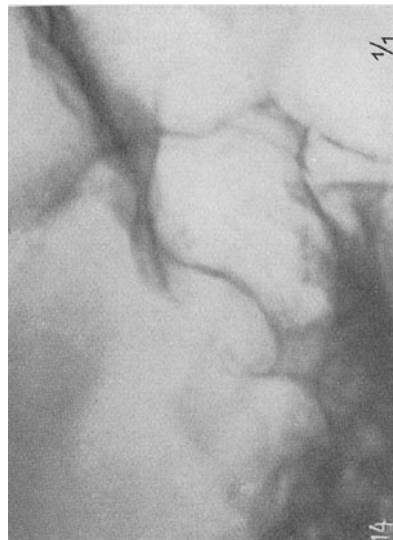


Abb. 12. Suprasellare Geschwulst. Die Erweiterung ist im Eingang und im Sagittaldurchmesser der Sella am stärksten. Verhältnismäßig stark zerstört sind die Proc. clin. post. und das Dorsum.

Vom 24. Lebensjahr ab kann mit konstanten Verhältnissen gerechnet werden. Bei Hydrocephalus int. wie bei allen Prozessen, die einen vermehrten Hirndruck verursachen, finden sich besonders bei dem noch leichter formbaren kindlichen Schädel Werte, die außerhalb der oberen Streuung liegen.

Eine kleine Sella läßt nur mit größter Vorsicht auf eine kleine Hypophyse schließen. In letzter Zeit hat jedoch **BOKELMANN** auf Grund ausgedehnter Untersuchungen festgestellt, daß eine kleine Sellaprofilfläche doch in etwa 60% aller Fälle kleinen Hypophysen, sonst mittelgroßen, niemals aber großen, entspricht. Er fand weiter, daß in den Fällen mit kleinen Sellaprofilflächen (unter 62 qmm) bei Frauen sehr häufig gleichzeitig ein Hypogenitalismus vorlag. Besonders schwierig ist die Beurteilung im kindlichen Alter. Hier trifft man häufig Varianten, die nicht als normal gelten können, obwohl Funktionsstörungen der Hypophyse sie nicht notwendig zu begleiten brauchen.

In diesem Zusammenhang müssen noch gewisse Anomalien erwähnt werden, denen gelegentlich auch eine pathologische Bedeutung zukommt: Die Brückenbildungen und Kalkeinlagerungen in den die Fortsätze verbindenden Bändern der Dura. Die Brückenbildungen fand **FARBEROW** in 10% aller seiner Schädelaufnahmen, **BOKELMANN** in 50% seiner Patientinnen mit hypophysär bedingter genitaler Dystrophie. Im allgemeinen wird man diesen Brücken keine allzu große Bedeutung zumessen dürfen. An Kalkschatten kommen vor: solche in der Hypophyse (verkalkte Nekrosen), oberhalb der Hypophyse (**ERDHEIMSche** Tumoren) und seitlich von der Hypophyse (Kalkeinlagerungen in der Carotis).

Formveränderungen und Destruktionen lassen sich mit größerer Sicherheit feststellen und spielen in der Erkennung der sellaren wie parasellaren Tumoren eine sehr wichtige Rolle. Je nach der Lokalisation des Tumors kennen wir eine Reihe von spezifischen Symptomen, die besonders im Röntgenbild ihren Ausdruck finden.

2. Die Veränderungen der Sella turcica bei Tumoren.

Die **infrasellaren Tumoren** führen, je nachdem ob ein chromophiles Adenom oder ein anderer Tumor vorliegt, zu etwas verschiedenen Änderungen der Sella. Die basophilen Adenome bleiben fast immer so klein, daß sie nicht nachgewiesen werden können. Die eosinophilen Adenome bewirken eine Erweiterung der Sella, bei der das Sellalumen im Längs- und Tiefendurchmesser zunimmt und der Sellaeingang eher eng als weit wird (s. Abb. 10). Die Sella ist gleichmäßig, ballonartig aufgetrieben, die Knochenstrukturen und -konturen bleiben erhalten und scharf. Es findet sich nur eine gleichmäßige Knochenatrophie. Auch das Dorsum sellae und die Proc. clin. post. bleiben immer sichtbar. Das Tuberculum kann ausgehöhlt werden, die Proc. clin. ant. erscheinen verlängert („bec acromégalique“ nach **PUECH** und **STUHL**). Der Boden der Sella weitet sich aus. **ERDÉLYI** hat auf periostale Knochenwucherungen am Sellaboden aufmerksam gemacht, die er bei Akromegalie wiederholt beobachtete. Hauptzellenadenome sowie Carcinome erweitern die Sella mehr im anterioposterioren Durchmesser. Die Knochenatrophie ist stärker, die Sella aufgeweitet (s. Abb. 11). Die Sehstörung ist in der typischen Form der bitemporalen Hemianopsie vorhanden, da sich der Tumor in den Chiasmawinkel hineinlegt und die medialen Teile sowie den vorderen unteren Rand des Chiasmata schädigt. Gelegentlich sind frühzeitig zentrale Skotome beobachtet worden, die von **WILBRAND-SÄNGER** durch die exponierte Lage des papillomakulären Bündels am hinteren Rande des Chiasmata erklärt werden.

Die **suprasellaren Tumoren** können von der Schädelbasis, den Hirnhäuten, den Nerven oder Arterien, dem Hypophysenstiel oder von den benachbarten Hirnpartien ausgehen. Sie verursachen eine Erweiterung des Sellaeingangs

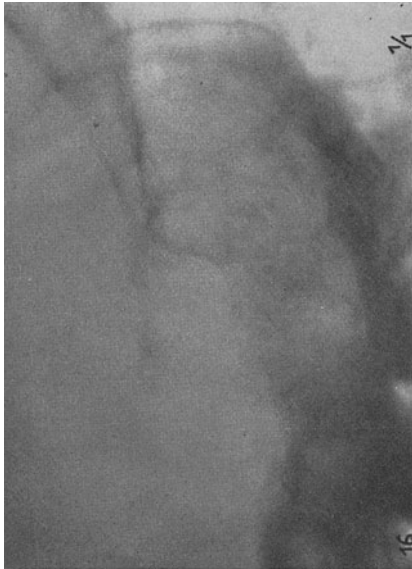


Abb. 13. Infraselare Geschwulst, welche hauptsächlich den Sinus sphen. infiltriert. Der ganze Sinus ist verschattet. Mit Ausnahme der vorderen Wand sind die Grenzen überall verwaschen. Sella normal weit. Dorsum kalkarim.



Abb. 14. Präselare Geschwulst. Sella nicht erweitert. Über dem Sulcus chiasmatis ist ein bohnenförmig, knochendichter, nach oben scharf begrenzter Schatten sichtbar. Die vorderen Proc. clin. sind nicht unterscheidbar.

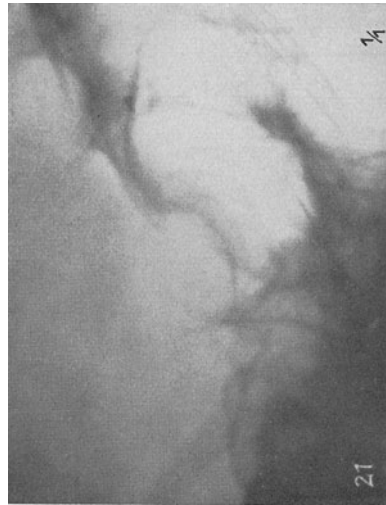


Abb. 15. Retroselare Geschwulst, welche Hydrozephalus int. verursacht. Dorsum nach vorne gebeugt, dünn, verkürzt. Die Erweiterung der Sella wird durch den Hydrozephalus int. hervorgerufen (hauptsächlich im Eingang und im Längsdurchmesser erweiterte flache Sella, Sinus sphen. frei).

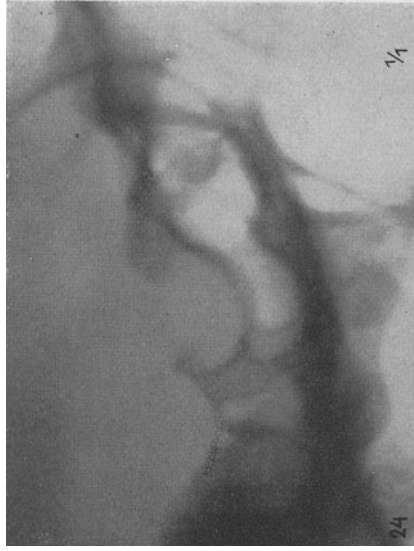


Abb. 16. Durch Hydrozephalus int. verursachte Sellaänderung. Das Dorsum ist kurz, keilartig. Die Sella ist hauptsächlich im Eingang und im Längsdurchmesser erweitert. Scharfe Konturen. Die vorderen Proc. clin. sind intakt. Sinus sphen. normal.

Abb. 8-16. Typische Röntgenbilder bei Tumoren der mittleren Schädelgrube. (Abb. 10 und 11 nach PÜRCH und STUMM, die übrigen nach ERDELYI.)

und des Sagittaldurchmessers. Der Sellaboden ist nicht ausgeweitet, und der Sinus sphenoidalis bleibt intakt. Das Dorsum und die Proc. clin. post. können stärker zerstört werden bzw. völlig fehlen (s. Abb. 12). Diese Veränderungen entstehen nur langsam, im Beginn können sie völlig fehlen. Gelegentlich entwickeln sich die ERDHEIMschen Tumoren auch in der Sella selbst. Diese behält dann ihren Sattelcharakter und zeigt eine gleichmäßige Erweiterung (ERDÉLYI). Die Proc. clin. post. sind gehoben und zugespitzt und das Dorsum sellae ist stark verdünnt. Unter diesen Bedingungen ist auch der Sinus sphenoidalis abgeflacht.

Die **suprasellaren Tumoren** verursachen das „*Chiasmasyndrom*“ (CUSHING und EISENHARDT). Es besteht in der Kombination einer bitemporalen Hemianopsie mit einer bilateralen Opticusatrophie und einer Sellaform, die entweder normal ist oder den eben beschriebenen Typ zeigt. Die Tumoren können sich zunächst nur halbseitig entwickeln und führen dann zu einer einseitigen Opticusatrophie, der erst sehr viel später eine Störung auch des anderen Sehnerven folgt. Die Meningiome verursachen nach CUSHING die reinste Form des Chiasmasyndroms. Die suprasellaren Geschwülste sind auch durch die Encephalographie darstellbar. Man findet eine Obliteration der Cisterna chiasmatica, fehlende Füllung der frontalen Arachnoidalräume, Form- und Lageveränderungen der Ventrikel.

Bei den **infrasellaren Tumoren** handelt es sich meistens um bösartige Tumoren, die von dem Epipharynx ausgehen und sehr rasch in das Keilbein einwachsen. Sie lassen sich dann als Schatten in der Keilbeinhöhle unmittelbar erkennen (s. Abb. 13). Mitunter kann der ganze Sinus verschattet sein. Die Knochenstruktur des Keilbeins wird völlig zerstört, die Hinterwand des Sinus sphenoidalis unterbrochen. Wächst die Geschwulst von unten her in die Sella, so bleiben Dorsum und Proc. clin. post. zunächst intakt. Zerstörungen der Sella und Opticus-schädigungen treten erst dann auf, wenn die Geschwulst den Sellaeingang überragt.

Parasellare Tumoren sind Adenome, die seitlich aus der Sella herauswachsen, Meningiome oder Aneurysmen. Röntgenologisch sind sie durch eine asymmetrische Zerstörung der Sella mit Zerstörung benachbarter Knochenpartien charakterisiert. Die Erkennung eines Aneurysmas als Ursache ist röntgenologisch nur dann möglich, wenn Kalkeinlagerungen vorhanden sind. Der Riechnerv sowie weitere benachbarte Hirnnerven, in erster Linie Trigeminus, Abducens und Trochlearis, werden häufig geschädigt. Auch Herdsymptome von seiten des Temporallappens, Aphasie usw. können auftreten und ermöglichen in Gemeinschaft mit hypophysären Funktionsstörungen die Diagnose.

Präsellare Tumoren gehen von der Dura oder der Lamina cribrosa aus. Sie führen zu Störungen des Geruchssinnes und zu einer primären Opticusatrophie. Auch eine Stauungspapille ist nicht selten. Röntgenologisch sind sie durch die Zerstörung der Proc. clin. anter. charakterisiert (s. Abb. 14).

Bei **retrosellaren Tumoren** kann die Sella zunächst völlig intakt bleiben. Wenn sie zerstört wird, so wird in erster Linie das Dorsum sellae nach vorne gebeugt und schwindet als Folge des Druckes ebenso wie die Proc. clin. post. (s. Abb. 15). Erstreckt sich der Tumor bis zum Chiasma, so entwickelt sich eine bitemporale Hemianopsie.

Außer den eben besprochenen Geschwülsten verursacht auch ein **Hydrocephalus internus** (Abb. 16) Änderungen an der Sella. Dorsum und Proc. clin. post. werden infolge des vermehrten Druckes atrophisch. Gleichzeitig wird der Eingang der Sella weiter. Die Sella ist insgesamt flach und seicht. Der Sinus sph. ist nicht abgeflacht.

c) Die Schädigungen der benachbarten Nerven.

Tumoren der mittleren Schädelgrube schädigen in erster Linie den Opticus und das Chiasma opticum. Je nach der Lokalisation und Ausdehnung des Tumors sind bei den engen anatomischen Beziehungen aber auch Schädigungen des Oculomotorius, des Trochlearis, des Trigeminus und des Olfactorius möglich und gelegentlich auch beobachtet worden. Praktisch spielen diese gegenüber

derjenigen des Opticus eine untergeordnete Rolle. Infolge der besonderen topographischen Beziehungen des Chiasma optici zu der Hypophyse entwickelt sich in der Mehrzahl der hier in Frage kommenden Erkrankungen eine bitemporale Hemianopsie. Sie wurde z. B. von HIRSCH in 84% aller Fälle gesehen. Es scheint überflüssig, auf die Einzelheiten ihrer Entstehung einzugehen, da die Form der Sehnervenkreuzung im Chiasma als bekannt vorausgesetzt werden darf und sich entsprechende Abbildungen in jedem einschlägigen Lehrbuch finden. Außer der bitemporalen Hemianopsie ist noch eine große Zahl anderer Störungen des Sehvermögens möglich. Die anatomischen Beziehungen des Chiasmatis zur

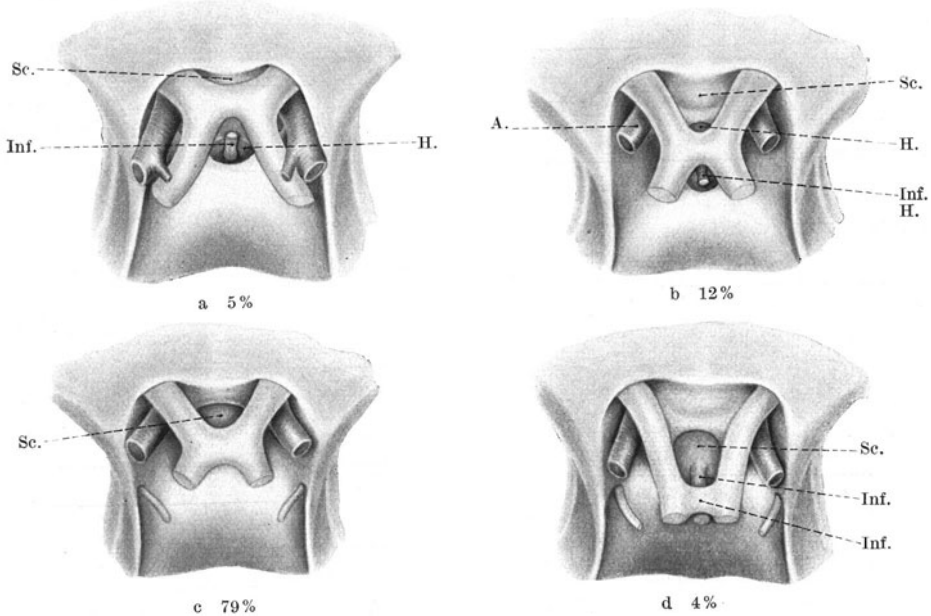


Abb. 17a—d. Die Beziehungen des Chiasmatis zu der Hypophyse. Sc. Sulcus chiasmatis. Inf. Infundibulum. H. Hypophyse. A. Art. carot. int. (Nach DE SCHWEINITZ.)

Hypophyse sind nicht konstant, und die Tumoren entwickeln sich nicht immer völlig symmetrisch. Es sind auch rein halbseitige Störungen möglich. SCHÄFFER und DE SCHWEINITZ haben in 120 Fällen Gehirn, Chiasma, Hypophyse und Schädelbasis im Zusammenhang entfernt und so die anatomischen Beziehungen, die bei der üblichen Sektionsmethode immer zerstört werden, genau studiert. Die Abb. 17 a—d nach DE SCHWEINITZ erläutern die wichtigsten Ergebnisse. In 5% der Fälle ist das Chiasma vor, in 12% direkt über, in 79% etwas hinter und in 4% völlig hinter der Hypophyse gelegen. Am häufigsten finden wir demnach das Chiasma mit den dorsalen Abschnitten dem Dorsum sellae aufliegend. Zwischen Chiasma und der Hypophyse ist ein Zwischenraum vorhanden, der bis zu 10 mm betragen kann. Der Hypophysenstiel liegt nach DE SCHWEINITZ in 83% der Fälle unmittelbar vor dem Chiasma, in 17% etwas dahinter. Auch das Diaphragma ist in seiner Stärke und die Öffnung zum Durchtritt des Hypophysenstiels in ihrer Größe erheblichen Schwankungen unterworfen. Alle diese Variationen in den topographischen Beziehungen Hypophyse-Chiasma erklären ohne weiteres die große Zahl der möglichen Varianten der Gesichtsfeldausfälle bei hypophysären Tumoren. Auch zentrale Skotome sind sogar als Frühsymptom beobachtet worden. Im Beginn derartiger

Erkrankungen kann der Opticus völlig normal sein, auch dann, wenn schon erhebliche Gesichtsfeldausfälle zu konstatieren sind. Im Laufe der Zeit entwickelt sich eine Atrophie, die auf beiden Augen verschiedene Grade erreicht. Ödeme der Papille und unscharfe Ränder sind nicht ganz selten, hingegen gehört eine Stauungspapille zu den allergrößten Ausnahmen. Das Auftreten einer Stauungspapille ist bei Hypophysentumoren immer ein Zeichen dafür, daß der Tumor größere Ausdehnungen angenommen hat und in das Gehirn eingewachsen ist. Praktisch von großer Bedeutung sind die Frühsymptome. Das Sehvermögen für Farben ist zuerst aufgehoben. Die typische bitemporale Hemianopsie entwickelt sich immer in den oberen äußeren Quadranten zuerst, schreitet dann langsam fort auf die unteren äußeren und erst später auf die inneren. Akute Verschlechterungen und gelegentlich auch Besserung des Sehvermögens kommen vor und sind die Folge von Erweichungen bzw. Blutungen. Die Prognose der Gesichtsfeldstörungen ist, selbst dann, wenn schon eine Opticusatrophie vorliegt, noch gut, wenn es gelingt, den Tumor durch Röntgenbestrahlung oder operatives Vorgehen zu beseitigen.

d) Art und Häufigkeit der verschiedenen Tumoren.

Auch über die *Art des vorliegenden Tumors* lassen sich einige Angaben machen. Die *Kraniopharyngiome* (ERDHEIMSche Tumoren) entwickeln sich vorwiegend im Jugendalter. Ihr Wachstum ist relativ langsam, es kommt häufig zu einer Cystenbildung, und röntgenologisch sind Kalkeinlagerungen nachweisbar (85% WALKER). Sie führen meistens zu Zwergwuchs oder Dystrophia adiposogenitalis. BECKMANN und KUBIE berichten über 21 derartige Fälle. In allen bestanden Klagen über Kopfschmerzen und Sehstörungen, sehr häufig waren Hirndrucksymptome. Keimdrüsenhypofunktion wurde in keinem Falle vermißt. Die *Meningiome* entwickeln sich im mittleren Lebensalter suprasellar. Sie führen zu Opticusstörungen, und zwar nicht nur in Form der bitemporalen Hemianopsie, sondern auch zu einseitiger Opticusatrophie. Die Sella bleibt zunächst intakt, ebenso stellen sich endokrine Störungen erst später ein („Chiasma Syndrom“ nach CUSHING und EISENHARDT). Die *Gliome des Chiasmas* sind häufig Teilerscheinung einer RECKLINGHAUSENSchen Krankheit. Die Sehstörungen sind nicht typisch hemianopisch, auch die endokrinen Störungen entwickeln sich erst allmählich. *Cysten* sind durch eine stärkere Arrosion des Knochens gekennzeichnet, die KORNBLUM mit der Fortleitung der Pulswelle in Zusammenhang bringt.

Die *Häufigkeit der einzelnen Tumorarten* ergibt eine Statistik von DEERY aus der Klinik von CUSHING. Unter 170 Fällen, die operativ behandelt wurden, fanden sich 54 Adenome, 47 kraniopharyngeale Cysten, 16 supraselläre Meningiome, 14 Gliome des Opticus bzw. des Chiasmas und 3 Aneurysmen. Die restlichen Fälle betrafen ungewöhnliche oder negative Befunde. Unter den Adenomen befanden sich 43 chromophobe.

e) Diagnose.

Der Nachweis der Symptome, die durch eine Vergrößerung der Hypophyse hervorgerufen werden, sichert immer die Diagnose. Deswegen wird es in allen Fällen notwendig sein, eine Röntgenaufnahme der Sella, eine Prüfung des Gesichtsfeldes sowie eine neurologische Untersuchung vorzunehmen. Der negative Ausfall besagt nichts gegen das Vorliegen einer entsprechenden Erkrankung. Hypophysentumoren können ohne Sellaveränderungen oder Druckwirkungen auf das Chiasma verlaufen. Zur Erzeugung dieser Veränderungen ist eine Tumorgroße erforderlich, die insbesondere von den Adenomen nicht immer

erreicht wird. Die Symptome als Folge einer inkretorischen Störung der Hypophyse sind sehr vielgestaltig. Das Zusammentreffen von Stoffwechselstörungen mit einer Dysfunktion mehrerer endokriner Drüsen deutet immer auf eine Erkrankung in dem Hypophysenzwischenhirnsystem hin. Von den Störungen des Stoffwechsels sind diejenigen des Wasserhaushaltes in Form der *Polyurie* und der *Oligurie* als sicheres Symptom einer hypophysär-mesencephalen Störung zu werten. Es ist nur erforderlich, die Polyurie differentialdiagnostisch zu klären und als mesencephal-hypophysären Typ sicherzustellen. Störungen des *Fettstoffwechsels* manifestieren sich durch eine bestimmte Anordnung des Fettes wie durch die Tatsache einer schweren Beeinflussbarkeit durch diätetische Maßnahmen. Störungen des *Kohlehydratstoffwechsels* in Form einer Glykosurie oder in Form eines Diabetes sind durch starke Unregelmäßigkeiten in ihrem Ablauf und vielfache Abwegigkeit von dem üblichen Diabetes gekennzeichnet. Die erwähnten Stoffwechselstörungen sind häufig nur in latenter Form vorhanden. Sie können dann durch entsprechende diagnostische Untersuchungen und Belastungsproben erkannt werden. Die *spezifisch-dynamische Wirkung* des Eiweißes ist wiederholt diagnostisch herangezogen worden. Daß auch dieses Symptom mit Vorsicht bewertet werden muß, da es gelegentlich auch bei anderen Erkrankungen vermißt wurde, ist bereits erwähnt. Eine Verminderung lenkt trotzdem immer den Verdacht auf eine hypophysäre Erkrankung, während eine normale spezifisch-dynamische Wirkung nichts besagt. Unter den Stoffwechselstörungen kommt denen des Wasserhaushaltes und des Kohlehydratstoffwechsels der größte differentialdiagnostische Wert zu.

Bezüglich der endokrinen Drüsen läßt sich sagen, daß jede *pluriglanduläre Störung* den Verdacht auf eine primär hypophysäre Ursache lenken muß. Am engsten sind die Beziehungen zwischen Hypophyse und Keimdrüse. Nur relativ selten finden wir bei hypophysären Krankheiten intakte Keimdrüsenfunktion. Die Schilddrüsenstörungen finden ihren Ausdruck in einem herabgesetzten oder auch gesteigerten Stoffwechsel. Bei hypophysärer Unterfunktion ist eine Senkung des Grundumsatzes die Regel. Die Nebennieren sind bei der CUSHINGSchen Krankheit sowie bei hypophysären Unterfunktionszuständen gestört. Der Blutdruck ist bei Morbus Cushing erhöht, bei SIMMONDSScher Krankheit erniedrigt. Das Absinken des Blutdruckes nach Aufstehen oder Aufsetzen ist nach SCHELLONG für Hypofunktionszustände der Hypophyse charakteristisch. Die Beziehungen der Hypophyse zu Thymus, Pankreas und Epithelkörperchen sind noch zu wenig geklärt, als daß sie diagnostisch verwertbar sind.

f) Therapie.

1. Strahlentherapie.

Strahlenbehandlung und operative Therapie sind dann indiziert, wenn Tumoren der Hypophyse nachweisbar sind oder aus dem klinischen Bild auf die Anwesenheit eines Tumors, insbesondere eines Adenoms, geschlossen werden kann. Gelegentlich sind hypophysäre Unterfunktionszustände, auch wenn kein Anhaltspunkt für einen Tumor vorlag, erfolgreich mit Röntgenstrahlen behandelt worden.

Die *Röntgentherapie* hypophysärer Tumoren, die seit 1925 in größerem Maßstabe Anwendung findet, kann heute bereits auf eine große Erfolgsserie zurückblicken. Es ist nicht Aufgabe dieses Abschnittes, etwas über die Technik auszusagen, da diese heute in die Hand des Spezialisten gehört. Auf Grund des vorliegenden Schrifttums ergeben sich folgende Gesichtspunkte für Indikationsstellung wie Erfolgsaussichten:

Der Versuch einer Röntgenbestrahlung ist in allen Fällen, in denen der Zustand (Drucksymptome, Sehnervenatrophie) nicht einen sofortigen Eingriff

erforderlich macht, gerechtfertigt. Doch sind die Aussichten für einen Erfolg bei den verschiedenen Arten von Tumoren sehr verschieden und im einzelnen Falle schwer vorauszusagen. Die meisten Autoren stimmen darin überein, daß die eosinophilen Adenome am besten auf die Therapie ansprechen. Die basophilen Adenome verhalten sich sehr verschieden. Neben Erfolgen, die nahezu als Heilung anzusprechen sind (CUSHING, JAMN), stehen völlige Versager. Die chromophoben Adenome sprechen bereits weniger gut an. Doch fanden HARE und DYKE unter ihren fünf besten Erfolgen mit anhaltender Besserung über 1 Jahr drei mit Dystrophia adiposogenitalis auf dem Boden eines chromophoben Adenoms. Die Besserungen bei ERDHEIM'Schen Tumoren sind schon geringer, aber auch sicher beobachtet worden. Nur cystische Tumoren, Endotheliome und Teratome sprechen auf die Röntgenbestrahlung überhaupt nicht an.

Aus der Literatur ergibt sich, daß die endokrinen Störungen auf die Bestrahlung rascher und besser reagieren als die Einschränkung des Sehvermögens, doch ist letzteres für die ganze Beurteilung ein wichtiges Symptom, da es unmittelbar von der Ausdehnung des Tumors abhängt. Die Erfolge, welche die operative Behandlung hier zu verzeichnen hat, sind zweifellos besser als die der Röntgenbestrahlung. Die Rückbildungsfähigkeit einer Störung des Sehvermögens hängt von der Dauer ihres Bestehens ab. HARE und DYKE haben gute Erfolge erzielt, wenn die Gesichtsfeldeinschränkung noch nicht länger als 1 Jahr bestand. Leider zeigt sich, daß viele Fälle erst in desolatem Zustand und nach sehr viel längerer Krankheitsdauer in die Behandlung kommen. PFAHLER und SPACKMANN berichteten z. B. über 21 Fälle, von denen 13 bereits so vorgeschritten waren, daß ein Erfolg nicht mehr erwartet werden konnte. Während und nach einer Röntgenbestrahlung ist eine ständige Kontrolle, insbesondere des Sehvermögens, erforderlich. (Etwa monatliche Untersuchungen.) Unmittelbar nach der Bestrahlung finden sich häufig kurzdauernde Verschlechterungen, die auf die Ausbildung eines Hirnödems bezogen werden. Nach Abschluß einer Bestrahlungsserie darf man in etwa 2 Monaten einen Erfolg erwarten. Bleibt dieser Erfolg aus, so ist die Operation in Erwägung zu ziehen. Im Falle der Besserung ist ständige weitere Überwachung erforderlich. Derartige Kranke müssen mindestens 1 Jahr hindurch beobachtet werden, da gerade nach Röntgenbestrahlung die Gefahr eines Rezidivs sehr groß ist. Schädigungen als Folge der Röntgenbestrahlung wurden noch nicht gesehen. Daher ist der Versuch einer Bestrahlung in der Mehrzahl der Fälle immer gerechtfertigt.

Auch die *Bestrahlung mit Radium* ist verschiedentlich erfolgreich versucht worden. HIRSCH hat Einlegen des Radiums in die Keilbeinhöhle empfohlen. CLAIRMONT und SCHINZ brachten das Radium in unmittelbare Nähe des Tumors bei der Operation. Die Radiumbehandlung ist, wie die Berichte zeigen, erfolgreich, aber nicht ungefährlich. Eine Reaktion in Form von Rhinitis, Kopfschmerzen und Fieber ist sehr häufig und meist belanglos, aber auch Knochenzerstörung und Meningitis sind als Folge der Radiumbestrahlung beobachtet worden.

2. Operative Therapie.

Bezüglich der Indikationsstellung zur Operation muß betont werden, daß es nicht gleichgültig ist, wer operiert. Wenn schon die Hirnoperationen heute Sache eines Spezialisten geworden sind, so gilt dies in noch viel höherem Maße von den Operationen der Hypophysentumoren. Die Literatur läßt erkennen, daß die Dauererfolge des operativen Vorgehens besser sind als die der Strahlenbehandlung. Doch sind die Gefahren ungleich größer; denn nicht jeder Chirurg wird wie CUSHING bei 349 Patienten mit Hypophysenadenomen, bei denen 403 Operationen erforderlich waren, eine Operationsmortalität von 6,2% und eine Fallmortalität von 7,1% zu verzeichnen haben. So fordern die meisten Autoren

zunächst eine Röntgenbestrahlung. Ein Zeitraum von 2 Monaten, in dem die Entscheidung fällt, ob die Bestrahlung Erfolg verspricht oder nicht, bedeutet für das operative Vorgehen in den meisten Fällen keinen Verlust. Die Indikation zur sofortigen Operation ist nur bei schweren Störungen des Gesichtsfeldes mit alarmierenden Hirndrucksymptomen gegeben. Bestehen Anhaltspunkte für einen cystischen Tumor, so kann eine Punktion Besserung schaffen, die aber meistens nicht von Dauer ist. Die Nachbestrahlung mit Röntgenstrahlen oder mit Radium ist angezeigt, wenn der Tumor nicht vollständig entfernt werden kann und angenommen werden muß, daß er strahlensensibel ist.

III. Die Akromegalie.

a) Vorkommen. Die Akromegalie ist eine keineswegs seltene Erkrankung. Im 20.—30. Lebensjahr häuft sich der Krankheitsbeginn deutlich. Zwischen Männern und Frauen besteht kein Unterschied.

Eine bestimmte Konstitution scheint Voraussetzung für die Krankheitsentstehung zu sein. Über Erbfaktoren ist sehr wenig bekannt. Man wird ihnen keine allzugroße Bedeutung zumessen dürfen. Immerhin liegen einige Beobachtungen vor: Die von ARNOLD, der 2 Brüder, die von FRÄNTZEL, der Vater und Tochter und die von A. FRÄNKEL, STADELMANN und BENDA, die Vater und 3 Geschwister erkrankt fanden. LEWIS beobachtete eineiige Zwillinge, die aus einer Familie mit zahlreichen großen Menschen stammten, von denen einer vielleicht als Folge eines Schädeltraumas an Akromegalie erkrankte, der andere aber gesund blieb.

b) Symptomatologie. Die Bezeichnung Akromegalie bringt das charakteristische Symptom, die Vergrößerung der gipfelnden Teile zum Ausdruck (s. Abb. 18). Diese Vergrößerung und gleichzeitig Vergrößerung findet sich im Gesicht, an den Händen und Füßen. Nase, Lippen, insbesondere die Unterlippe und Ohren werden groß und plump. Die Augenbrauengegend, die Jochbeine und besonders der Unterkiefer zeigen eine starke Ausprägung. Diese Änderungen verleihen dem Gesicht ein ganz charakteristisches Aussehen, das in ausgeprägten Fällen furchterregend wirkt, aber doch einen gewissen Zug von Gutmütigkeit verrät. Dieser Eindruck wird durch die pratsenartigen Hände (s. Abb. 19) und Füße noch unterstrichen. In der Mehrzahl der Fälle werden Hände und Füße breit, plump und grob, in einer Minderzahl, und zwar meistens dann, wenn mit der Erkrankung auch ein Hochwuchs verbunden ist, lang und schmal. Die Akromegalie ist nicht gerade selten. Der akromegale Riese spielt auch in der Mythologie eine gewisse Rolle. SCHWIND hat ihn auf seinem berühmten Rübzahlbild in charakteristischer Weise auf die Leinwand gebannt.

Die eben geschilderten Vergrößerungen und Vergrößerungen finden sich auch an der Zunge. Die Zunge wird in 95% aller Fälle groß und plump. Die Zungenpapillen sind verdickt. Infolge ähnlicher Veränderungen des Pharynx wird die Stimme rau und tief.

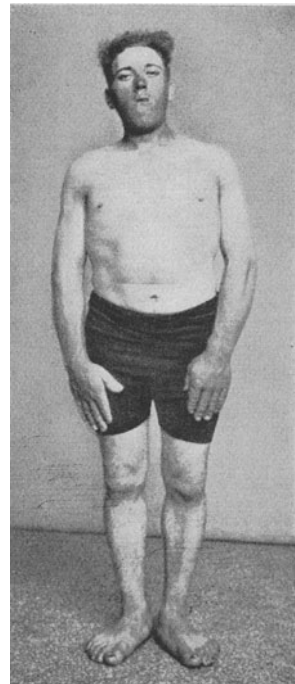


Abb. 18. Akromegalie.

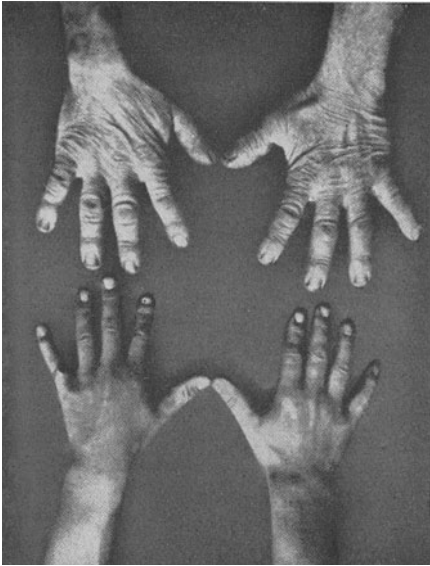


Abb. 19. Pratzenhand bei Akromegalie.
(Nach CURSCHMANN.)

istische Lordose der Brustwirbelsäule, die eine Kyphose der Lendenwirbelsäule bedingt. Nach ATKINSON hatten von 584 Fällen nur 16,4% eine normale

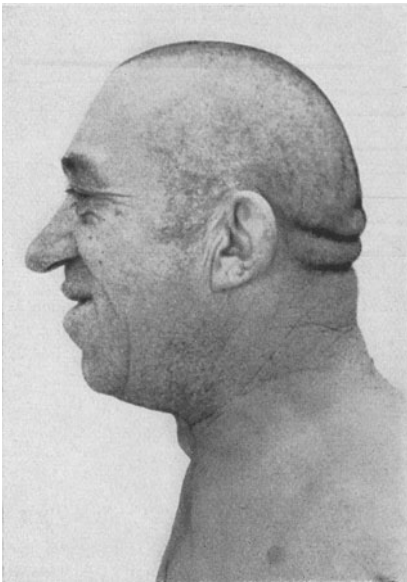


Abb. 20. Cutis verticis gyrata. (Nach ENGEL.)

nach ERDHEIM ebenfalls Knorpelwucherungsprozesse als Folge der vermehrten Bildung des Wachstumshormons. (Über das Verhalten der Sella turcica s. S. 48.)

Die *Haut* wird derb und fest und zeigt eine vermehrte Hornbildung. An der Kopfhaut kann es zur Ausbildung der *Cutis verticis gyrata* kommen (s. Abb. 20). Stärkere Behaarung und bei Frauen Umschlag in den männlichen Behaarungstyp ist häufig. Die Haut zeigt auch Durchblutungsstörungen und Akroparästhesien, die zu recht empfindlichen Schmerzen in den Fingern führen können.

Die Änderungen am *Skelettsystem* lokalisieren sich in erster Linie am Knorpel. Die Rippen sind stark verbreitert, der Thorax ist faßförmig. Die als Rest der Epiphysenfugen anzusprechenden Knorpelleisten der Wirbel zeigen ein appositionelles Wachstum (ERDHEIM) (s. Abb. 21 und 22). Es kommt zur Anlagerung von Knochen an den Wirbelkörpern und zu einer Wucherung der knorpeligen Bandscheiben. Die Folge dieser Veränderung ist die für den Akromegalen so charakteristische Lordose der Brustwirbelsäule, die eine Kyphose der Lendenwirbelsäule bedingt. Nach ATKINSON hatten von 584 Fällen nur 16,4% eine normale Wirbelsäule. Die Jochbeine, Unterkiefer und Oberkiefer werden größer, der obere Orbitalrand ist verdickt. Die Zahnlücken werden weiter (mitunter Frühsymptom!), die Zähne des Unterkiefers greifen über die des Oberkiefers (s. Abb. 23). Die Röntgenuntersuchung des Skelettsystems zeigt die Bildung von Exostosen, Verstärkung der Leisten, an denen die Muskeln inserieren und verstärkte Ausbildung der knöchernen Höhlen. Diese kann so stark werden, daß sie zu einer Einengung der Nervenaustrittslöcher am Schädel führt. SCHULZE und FISCHER beschrieben z. B. eine Acusticusschädigung als Folge einer starken Pneumatisation des Warzenfortsatzes. Der Knochen läßt Umbauvorgänge erkennen, die auf einer verstärkten Resorption beruhen und bei längerer Krankheitsdauer zu einer Osteoporose führen. Die Corticalis ist verschmälert, die Spongiosa verbreitert. Die nicht seltenen deformierenden Arthritiden, besonders der Kniegelenke, sind

Die *Genitalfunktion* ist dann gestört, wenn der Tumor durch Druck die vorderen Abschnitte der Hypophyse schädigt (HIRSCH). Sie äußert sich in Oligo- oder Amenorrhöe bzw. fehlender Libido und Potenz. Gelegentlich geht, insbesondere bei Männern, ein Stadium gesteigerter Sexualität voraus. Eine Vergrößerung der äußeren Genitalien — wahrscheinlich als Ausdruck der Splanchnomegalie — ist nicht selten, aber nicht gleichbedeutend mit gesteigerter Funktion. Es gibt aber auch Fälle, in denen die Sexualfunktion voll erhalten bleibt

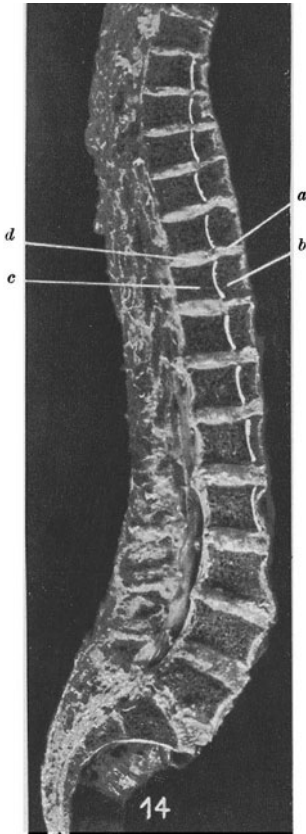


Abb. 21. Mediansagittale Sägefläche der Wirbelsäule von der 48jährigen Akromegalen. Die eingetragenen weißen Linien zeigen die Grenze zwischen altem Wirbelkörper (c) und alter Bandscheibe (d) einerseits und neuem knöchernen (a) und knorpeligem Zuwachs (b) andererseits. (Nach ERDHEIM.)

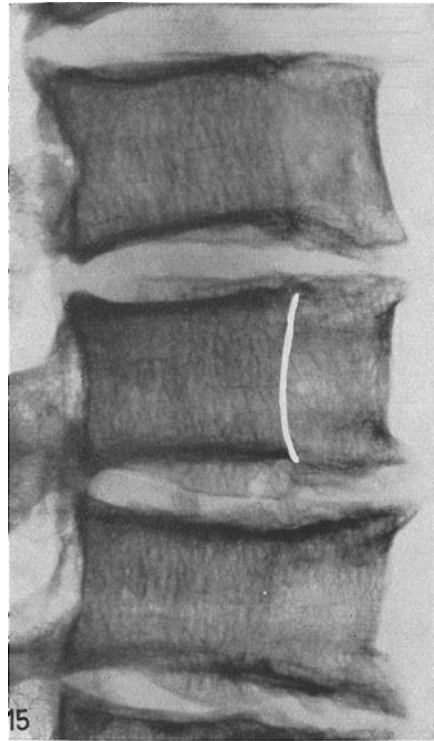


Abb. 22. Röntgenbild derselben akromegalen Wirbelsäule. Die eingetragene weiße Linie zeigt die Grenze zwischen altem Wirbelkörper und neuem knöchernen Zuwachs. (Nach ERDHEIM.)

und bei Frauen Gravidität, Geburt und Wochenbett normal absolviert werden. Gynäkomastie sowie Galaktorrhöe sind gelegentlich beobachtet worden.

Auch für die Art der *Schilddrüsenstörung* gibt es keine Regelmäßigkeit. Kropfbildung mit und ohne Basedowifizierung, Myxödem sowie Vollbasedow sind beschrieben. ANDERS und JAMESON stellten insgesamt 215 Fälle aus der Literatur zusammen mit Störungen der Schilddrüsentätigkeit, in denen eine Hypofunktion häufiger war als eine Hyperfunktion. Je nach dem Funktionszustand der Schilddrüse findet sich ein erhöhter oder herabgesetzter Grundumsatz. Auch für die Störung in der Schilddrüsentätigkeit ist der starke Wechsel wie der Umschlag vom Hyper- zum Hypofunktionszustand charakteristisch.

Die *Nebennieren* finden sich meist vergrößert (CUSHING und DAVIDOFF). Es ist möglich, daß die Hypertrichosis wie die gelegentlich verstärkte Pigmentierung damit in Zusammenhang stehen. Sonstige klinische Zeichen einer vermehrten Rindenfunktion fehlen. Die Osteoporose läßt an eine Mitbeteiligung der *Nebenschilddrüse* denken, doch sind die dafür vorhandenen Befunde relativ gering. Die *Thymusdrüse* fand sich nach ATKINSON in 115 darauf untersuchten Fällen 63mal vergrößert. Sie ließ sich in 44 dieser Fälle nicht nachweisen und war in 8 durch Fett ersetzt. Das *Pankreas* wurde gelegentlich vergrößert gefunden, ein Befund, der im Sinne der Splanchnomegalie gedeutet wird.

In vielen Fällen von Akromegalie bestehen schwere Störungen des *Kohlhydratstoffwechsels*. In der überwiegenden Mehrzahl handelt es sich um eine echte diabetische Stoffwechselstörung, die sich in nichts von dem Bild des gewöhnlichen Diabetes unterscheidet, aber auch ein durchaus abweichendes Verhalten aufweisen kann. Die Ansprechbarkeit auf Insulin ist herabgesetzt, und der Grad der Glykosurie und Glykämie starken Schwankungen unterworfen. Schweres und durch Insulin nur schlecht zu beeinflussendes Koma ist nicht selten und kann plötzlich ohne ersichtlichen Grund wieder einem nahezu normalen Verhalten Platz machen. Auch der in dieser Hinsicht scheinbar normale Akromegale zeigt bei Zuckerbelastungen einen verstärkten Anstieg der Blutzuckerkurve, Glykosurie und eine vermehrte Toleranz gegenüber Insulin.



Abb. 23. Bißanomalie bei Akromegalie infolge Vergrößerung des Unterkiefers.

Störungen im *Wasserhaushalt* sind relativ selten. Am häufigsten ist eine Polyurie, gelegentlich wird über eine Oligurie berichtet. Echten Diabetes insipidus fanden WEISS und HEIMANN. Auch die Nykturie, die als Zeichen einer zentral nervösen Störung aufgefaßt werden darf, findet in manchen Krankengeschichten Erwähnung.

Störungen des *Fettstoffwechsels* sind nicht allzu häufig. Besonders interessant ist ein Fall von PAINVILLE und CAILLIAU, die eine diffuse Fettsucht im Sinne der Dystrophia adiposogenitalis in Kombination mit einer Akromegalie bei einer 23jährigen Frau mit kongenitaler Lues beobachteten. Eine besondere Form der Fettansammlung im Sinne des HottentottenfettsteiBes wurde von G. S. MILLER jr. beschrieben.

Der *Mineralstoffwechsel* ist besonders im Hinblick auf die häufige *Osteoporose*, die sich im Laufe der Erkrankung fast immer entwickelt, wiederholt untersucht worden. Die Werte für Calcium und Phosphor im Blut waren fast immer normal. Nur gelegentlich wird über Erhöhungen des Blutkalkes (14 mg-%) berichtet (DIBOLD).

Für Störungen im *Eiweißstoffwechsel* sprechen die Befunde von FALTA, der die Harnsäureausscheidung stark vermehrt fand, wie die von THANNHAUSER

und CURTIUS, die normale Kreatinin-, hingegen erhöhte N-Ausscheidung beobachteten.

Die inneren Organe weisen in der Mehrzahl der Fälle eine erhebliche Größenzunahme (*Splanchnomegalie*) auf. Sie läßt sich in vivo am Intestinaltrakt und hier wieder am Colon röntgenologisch nachweisen. Auch die *Vergrößerung des Herzens*, die extreme Ausmaße annehmen kann, wird als Ausdruck der Splanchnomegalie angesehen. Sie beruht auf einer Vergrößerung der Muskelfasern und nicht auf einer Vermehrung des Bindegewebes. Sie führt zu einer erheblichen Dilatation und schließlich Insuffizienz des Herzens. Die Arteriosklerose tritt bei Akromegalen früher auf als bei Gesunden. Der *Blutdruck* ist in der Mehrzahl der Fälle normal und nur, wenn der Erkrankungsbeginn in die Zeit des Klimakteriums fällt, scheint ein etwas erhöhter Blutdruck die Regel zu sein.

Störungen des *Blutbildes* sind relativ häufig. Anämien und Polyglobulie kommen vor. Kombinationen mit perniziöser Anämie wurden gelegentlich beobachtet. Im Blutausschlag finden sich Lymphocytose und Eosinophilie.

Einem Stadium vermehrter Kräfte folgt ein solches größter Muskelschwäche und allgemeiner Hinfälligkeit, die mit dem Körperbau und Aussehen der Kranken kontrastiert und auch von ihnen stark empfunden wird. Die Ursache liegt wahrscheinlich in der Vermehrung des Bindegewebes in der Muskulatur. ARNOLD fand außerdem eine Vakuolisierung und Atrophie der einzelnen Muskelfasern. Schwere deformierende Arthritiden sind nicht selten.

Auch das *Nervensystem* ist von Störungen betroffen. Sensibilitätsstörungen und Lähmungserscheinungen in der Peripherie sind ein Befund, über den immer wieder berichtet wird. Kombination der Akromegalie mit der *Neurofibromatose* Recklinghausen findet ATKINSON in insgesamt 12 Fällen der Weltliteratur. Obwohl in Anbetracht der relativen Häufigkeit der Akromegalie die Zahl derartiger Kombinationen selten ist, wird von den meisten Autoren ein Kausalzusammenhang zwischen beiden Krankheitsbildern angenommen. *Amyotrophische Lateralsklerose*, sowie *Syringomyelie* sind weitere seltene Kombinationen, über deren Kausalverknüpfung sich kaum etwas sagen läßt.

Störungen des *Gesichtsfeldes* als Folge der Vergrößerung der Hypophyse finden sich nach einer Statistik von ATKINSON in 32% der 1071 daraufhin geprüften Fälle. Am häufigsten besteht eine bitemporale, sehr viel seltener eine homonyme Hemianopsie (s. auch S. 51).

Das *psychische Verhalten* der Kranken ist recht charakteristisch. Sie sind meist gutmütig, etwas stumpf, träge und langsam und haben selbst ein deutliches Gefühl für diese bei ihnen einsetzende Wesensänderung. Die Intelligenz leidet nicht. Es wird nur gelegentlich über erhöhte Erregbarkeit berichtet. Die Erkrankung verläuft häufig ohne wesentliche subjektive Störungen, abgesehen von der Empfindung für die Änderung des Aussehens. Bei größerer Ausdehnung des Hypophysentumors treten allgemeine Tumorsymptome auf. Klagen über Kopfschmerzen bestehen auch dann, wenn der Hypophysentumor keine besondere Größe hat. Nicht selten sind Jochbeinschmerzen, die in der Nacht zunehmen. Die Einengung des Gesichtsfeldes wird subjektiv auffallend spät und nur, wenn sie schon höhere Grade erreicht hat, bemerkt. Die Störung der Sexualfunktion wie auch die Änderungen des Charakters sind weitere subjektiv empfundene Krankheitszeichen.

In der letzten Zeit ist wiederholt der Versuch unternommen worden, in Fällen von Akromegalie in dem Harn *Hypophysenhormone* nachzuweisen, doch ist der biologische Nachweis des Wachstumshormons so schwierig und kann mit Sicherheit nur an der hypophysektomierten Ratte durchgeführt werden, daß diesen Untersuchungen noch keine Bedeutung zukommt. Die Prolan A-Reaktion, d. h. Follikelreifung, mit Harn von akromegalen

Kranken ist wiederholt positiv ausgefallen, doch ist die Zahl der untersuchten Fälle noch nicht ausreichend, um diesen Befunden bereits eine Bedeutung beizumessen.

e) Pathologische Anatomie und Ätiologie. Die Ursache der Erkrankung liegt in einer Überproduktion an Wachstumshormon. Nach PIERRE MARIES Auffassung, die auch heute noch allgemein anerkannt wird, führt diese Überproduktion in der Wachstumsperiode zu Riesenwuchs und nach Abschluß der Wachstumsperiode zur Akromegalie. Die Mehrzahl der klinischen Beobachtungen läßt sich mit dieser Auffassung in Einklang bringen, doch gibt es zweifelsfreie Beobachtungen, in denen in der Kindheit eine Akromegalie entgegen dieser Regel zur Entwicklung kam. MARINESCO hat jetzt eine interessante neue Theorie aufgestellt, die in der Lage ist, diesen Widerspruch zu klären. MARINESCO meint, daß die Frage, ob sich eine Akromegalie oder ein Riesenwuchs entwickelt, von der Konstitution des betreffenden Individuums abhängt. Der athletische bzw. pyknische Typ reagiert auf die Überproduktion des Wachstumshormons mit Akromegalie, der Astheniker mit Riesenwuchs. In denjenigen Fällen, in denen beide Erkrankungen gemeinsam vorkommen, handelt es sich auch in konstitutioneller Hinsicht um Mischtypen.

Nach den grundlegenden anatomischen Untersuchungen von ERDHEIM liegt der Angriffspunkt des Wachstumshormons an den knorpeligen Teilen des Skelettsystems. Es fördert den normalen Prozeß des Knorpelwachstums und der Verknöcherung. Die Säulenschicht, das ist die Wachstumszone des Knorpels nahe der Knochengrenze, die bei fortschreitendem Wachstum in Knochengewebe übergeführt wird, zeigt bei Überproduktion des Hormons eine verstärkte Ausbildung. Bei fehlender Hormonzufuhr schreitet der normale Verknöcherungsprozeß nicht fort, die Knorpelzone verharrt im Ruhezustand. So erklärt sich die Tatsache, daß beim hypophysären Riesen wie beim hypophysären Zwerg noch offene Epiphysenfugen bestehen und mikroskopisch die Säulenschicht erhalten bleibt. Bei der Akromegalie finden wir eine starke Wucherung des Rippenknorpels, dem einzigen Knorpel, der beim Erwachsenen noch bestehen bleibt. „Der akromegale Erwachsene aber hat bloß die Rippen eines Riesen, er ist eben ein Riese nur soweit er kann“ (ERDHEIM). Außer den Knorpelveränderungen des Akromegalen findet sich noch eine starke Vermehrung des Bindegewebes. Dies läßt auf eine weitere Wirkung des Wachstumshormons auf das Mesoderm schließen (MARBURG).

Pathologisch-anatomisch findet sich in 46% aller Fälle ein gutartiges, eosinophiles Adenom. In einem kleinen Prozentsatz liegen Adenoepitheliome und maligne Adenome vor. Sie zeigen ebenfalls Zellen vom eosinophilen Typ. Eine bloße Zunahme der eosinophilen Zellen sah BERBLINGER. Sehr wichtig ist auch die Feststellung von ERDHEIM, der ein eosinophiles Adenom bei völlig intakter Hypophyse in der Rachendachhypophyse fand. Es bleiben jedoch einige sichere Fälle übrig, in denen ein Befund an der Hypophyse vermißt wurde (VENTRA, GOLDSCHMIDT). Man wird annehmen müssen, daß hier ein Hyperfunktionszustand vorgelegen hat, der mit unseren heutigen Methoden morphologisch nicht zu fassen ist. Die basophilen Zellen sind meistens vermindert. Die Verminderung der basophilen Zellen wird als morphologischer Ausdruck für die Minderproduktion des gonadotropen Hormons angesprochen.

Für die Beteiligung der Zwischenhirnzentren an der Erkrankung bestehen wenig Anhaltspunkte. In der Mehrzahl der Fälle ist die Akromegalie sicher eine rein hypophysäre Erkrankung. Doch zeigt die Beobachtung von POLLAK und besonders die von CAMPAILLA, der die Akromegalie bei einer Patientin mit mesencephalen Symptomen auf dem Boden einer luischen Erkrankung beschrieb, daß gelegentlich auch die vegetativen Zentren für die Störung verantwortlich

gemacht werden können. Die seltene Kombination der Akromegalie mit Fettsucht oder mit Diabetes insipidus sprechen auch in diesem Sinne.

Die Ursache des partiellen Hyperpituitarismus bei der Akromegalie ist in der Mehrzahl der Fälle nicht zu klären. Nicht ganz selten wird eine Lues gefunden. Die Frage der traumatischen Entstehung ist gelegentlich erörtert worden. Es finden sich in der Literatur einige Fälle, in denen ein Trauma als auslösende Ursache erwähnt wird.

d) Verlauf und Formen. Die Krankheit entwickelt sich im allgemeinen sehr langsam. Das erste Zeichen, das von den Kranken bemerkt wird, ist die Beobachtung, daß ihnen ihre Schuhe und Handschuhe zu eng werden und schließlich, insbesondere für erstere, so große Nummern erforderlich werden, wie sie im Handel nicht erhältlich sind. Auch das Weiterwerden der Zahnlücken infolge des Wachstums des Unterkiefers kann als Frühsymptom auftreten. Die Vergrößerung und Veränderung des Gesichtes vollzieht sich allmählich und wird erst bemerkt, wenn schon stärkere Grade erreicht sind. Der Ablauf in einzelnen Schüben ist häufiger als eine kontinuierliche Entwicklung. Stillstand ist in jedem Stadium möglich. Der Grad der Ausbildung der Störung ist sehr verschieden. Nach PARKES WEBER soll die Dickenzunahme des Gesichts, des Halses und der Hände bei Krankheitsbeginn im mittleren Lebensalter besonders ausgeprägt sein. Mitunter sind die Knochen, zuweilen Haut und Bindegewebe oder die Eingeweide am meisten betroffen. Überwiegend einseitige Ausbildung ist sehr selten gefunden worden (z. B. LACAILLE). Während die Stoffwechselstörungen einem Wechsel unterliegen, ist die Wachstumsstörung keiner Rückbildung fähig.

Einige besondere Verlaufsformen verdienen noch Erwähnung. Entgegen der Theorie, daß eine Überproduktion des Wachstumshormons in der Jugend zum Riesenwuchs und nach Abschluß des Wachstums zur *Akromegalie* führt, sind immer wieder Fälle auch zum Teil ohne Riesenwuchs *im Kindesalter* beschrieben worden (FALTA). In der Weltliteratur finden sich 25 einwandfreie Fälle, deren Beginn vor dem 15. Lebensjahr lag. Auch bei diesen jugendlichen Individuen stellt ein eosinophiles Adenom die Ursache dar.

Von der gewöhnlichen Form der Akromegalie hat man den *akromegaloiden Typ* und den *Akromegaloidismus* abgetrennt. Unter akromegaloidem Typ versteht man Menschen, die, ohne je manifest zu erkranken, doch gewisse akromegale Züge tragen, wie Größe, groben Knochenbau, große Hände und Füße, großen Unterkiefer. Dieser akromegaloiden Typ ist meist familiär. Praktische Bedeutung kommt ihm nicht zu, da er eine noch als normal anzusprechende Variante darstellt, die nur selten zu einer manifesten Erkrankung führt.

Als Akromegaloidismus bezeichnet man jene Fälle, in denen es meist im Anschluß an eine Umstellung im endokrinen System (Gravidität, Klimakterium) zu einem einmaligen akromegalen Schub kommt, der gewöhnlich einer Rückbildung fähig ist.

e) Prognose. Akromegale sind in einem erhöhten Maße gegenüber Infektionen anfällig. Dem Zustand der Überfunktion kann ein solcher der Unterfunktion folgen bis zum Bilde der hypophysären Kachexie und so zum Tode führen (hypertrophisch-atrophische Mischformen). Die Prognose quoad vitam ist von der Art, Größe und Ausdehnung des Tumors (malignes Adenom!), der Schwere der bestehenden Störung, insbesondere der Gesichtsfeldeinschränkung und der begleitenden Stoffwechselstörung abhängig. PÉREMY berichtet darüber, daß von 35 seiner Kranken im Laufe von 11 Jahren 4 gestorben sind, davon ein Fall im Anschluß an die Operation an einer fortschreitenden Kachexie. Die Prognose quoad sanationem ist von dem nicht sicher vorauszusagenden Erfolg der Therapie abhängig. Die Einschränkungen des Gesichtsfeldes — evtl.

vorhandene Beschwerden, wie Kopfschmerzen usw. — sind einer weitgehenden Rückbildung fähig. Auch Stoffwechselstörungen, wie die der endokrinen Drüsen, können sich teils spontan, teils unter der Wirkung der Therapie völlig zurückbilden. Nur die typische akromegale Wachstumsstörung bleibt in vollem Ausmaße bestehen. Nur bei den oben erwähnten, als Akromegaloidismus bezeichneten, kurzdauernden Krankheitsschüben sind Rückbildungen auch in dieser Hinsicht möglich.

f) Diagnose und Differentialdiagnose. Die Diagnose der Erkrankung stößt auf keinerlei Schwierigkeiten, da die Änderungen in dem Aussehen so charakteristisch sind, daß sie kaum verkannt werden können. Verwechslungen sind allenfalls möglich mit der Ostitis deformans Paget, die jedoch die acralen Teile völlig unverändert läßt. Die Osteoarthropathie hypertrophiant pneumonique läßt den Schädel unverändert, es bilden sich Trommelschlegelfinger, Krümmungen der Nägel und eine Kyphose, die sich dorsolumbal lokalisiert. Auch die Leontiasis ossea läßt Extremitäten wie Weichteile völlig frei und führt am Schädel zu keiner Vergrößerung der Nase und des Unterkiefers. Die Syringomyelie kann halbseitige Änderungen der Hände hervorrufen, die denen der Akromegalie ähneln, doch dürfte bei dem völlig anderen klinischen Bild die Unterscheidung nicht schwer sein, bis auf jene Fälle, in denen eine Kombination beider Erkrankungen vorliegt, die oben erwähnt wurde. Die Störungen seitens der anderen endokrinen Drüsen — Sexualstörung, Myxödem oder Basedow, Diabetes mellitus — können so im Vordergrund stehen, daß die Grundkrankheit übersehen wird. Dies ist besonders dann möglich, wenn diese Störungen der Entwicklung der Akromegalie vorausgehen.

g) Therapie. In bezug auf die Therapie kann auf den allgemeinen Teil verwiesen werden (s. S. 53). Die Therapie der Wahl, die auch in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zu einem Erfolg führt, ist die Röntgenbestrahlung. Zu einer Operation wird man heute nur dann raten, wenn der Tumor eine bedrohliche Größe annimmt, allgemeine Tumorsymptome und eine schwere Beeinträchtigung des Sehvermögens zur Folge hat und auf Röntgenbestrahlung nicht in dem notwendigen Maße anspricht. ATKINSON berichtet über 8% Todesfälle bei der Operation. Auch die Operation ist nicht immer von Erfolg begleitet und hat gelegentlich die Entwicklung einer Kachexie eingeleitet.

Eine Hormonbehandlung ist auch verschiedentlich versucht worden. Sie ist in der Mehrzahl der Fälle überflüssig, da ein Überfunktionszustand vorliegt, der hormonal nicht zu beeinflussen ist. Aussichtsreich ist nur der Versuch einer Behandlung der Sexualstörung durch gonadotropes Hormon oder durch die Sexualhormone.

IV. Hypophysärer Riesenwuchs, Gigantismus.

a) Symptomatologie. Etwa 40% aller Riesen zeigen akromegale Züge und etwa 20% aller Akromegalen sind Riesen (STERNBERG). Als Riesenwuchs bezeichnen wir eine Größe, die 1,90 m überschreitet.

Der hypophysäre Riesenwuchs entwickelt sich meist dicht vor Abschluß der Wachstumsperiode (s. Abb. 24). Doch ist auch kindlicher Riesenwuchs beobachtet worden, z. B. von BEHRENS bei einem 13jährigen Knaben (2,18 m!). Auch diese Form der hypophysären Störung verläuft mitunter ausgesprochen in Schüben. So teilten MANDL und WINDHOLZ die Beobachtung eines Falles mit, in dem im 18. Lebensjahr noch eine Größe von 1,38 m, im 20. aber bereits eine solche von 2,16 m vorlag. Der Wachstumsschub kann auch noch sehr viel später einsetzen. Die so häufige Akromegalisation entwickelt sich meist langsam

und mitunter erst nach Abschluß des eigentlichen Riesenwuchses. Die Körperproportionen der hypophysären Riesen sind nicht normal. Die Oberlängen überwiegen in den reinen Formen die Unterlängen. Die Knochen sind wohl sehr lang, aber nicht entsprechend dick (RÖSSLÉ). Die Biegung der Wirbelsäule vollzieht sich erst relativ spät, und dann kommt es wie bei der Akromegalie meist zu einer ausgeprägten Kyphoskoliose, die dann eine nachträgliche Verkleinerung zur Folge hat. Röntgenologisch finden sich noch zur Zeit des normalen Abschlusses der Wachstumsperiode offene Epiphysenfugen. Das Röntgenbild der Sella zeigt gewöhnlich das Bild wie bei Akromegalie (s. S. 48). Akromegale Züge werden fast nie vermißt (s. Abb. 25).

Sexualstörungen sind, ähnlich wie bei der Akromegalie, sehr häufig. Auch der Umschlag einer Phase gesteigerter Sexualität in eine solche verminderter ist wiederholt beschrieben worden. Die Unterentwicklung der Keimdrüsen bewirkt in den Körperproportionen einen eunuchoiden Einschlag.

Die Riesen werden nicht alt. Auf kurze Perioden gesteigerter Körperkraft folgt eine solche des Verfalls. Gelegentlich haben sich als Ursache bei Sektionen Cystenbildung und Zerstörung der früher offenbar partiell hyperaktiven Hypophyse gefunden.



Abb. 24. Riesenwuchs. 35jähriger Mann, 242 cm groß, neben einem normal großen Mann von 174 cm Länge. Der Riese wächst im Alter von 35 Jahren noch weiter; seine Epiphysenlinien sind noch nicht verknöchert und die akromegalen Züge daher nur schwach ausgeprägt. (Nach MÖLLER-CHRISTENSEN.)

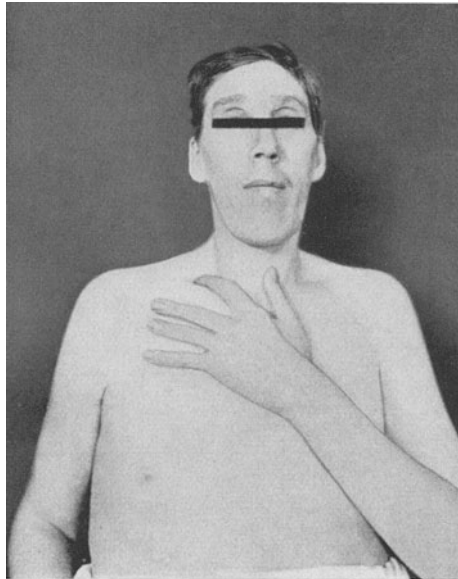
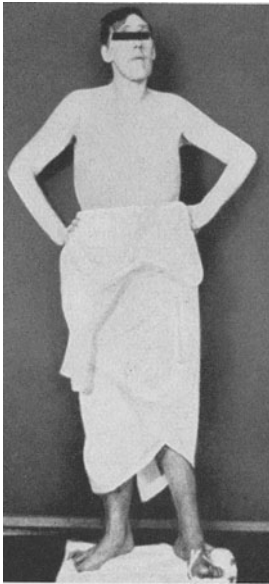


Abb. 25. Der Riese von Minneapolis mit deutlich akromegalen Zügen. (Größe 213 cm.) (Nach H. GRAY.)

b) Pathologische Anatomie und Ätiologie. *Pathologisch-anatomisch* bestand in der Mehrzahl der hypophysären Riesen ein eosinophiles Adenom (Ätiologie s. Akromegalie).

c) **Diagnose und Differentialdiagnose.** Die Abgrenzung des hypophysären Riesenwuchses von anderen Formen ist rein klinisch schwierig. Wie schon v. LANGER betonte, gibt es zweifellos normalen, d. h. wohl proportionierten Riesenwuchs, der auf einer primär verstärkten Wachstumsanlage beruht, ohne daß wir eine Erkrankung der Hypophyse als Ursache ansprechen können, ebenso wie die Rolle der Hypophyse für die Entstehung der hochwüchsigen und großen Menschen keineswegs sicher ist. Doch sind diese Formen des Riesenwuchses auch nach den Feststellungen von BORCHARDT sicherlich sehr selten. J. BAUER bezeichnet sie als Riesenwuchs erster Ordnung und unterscheidet den Riesenwuchs zweiter Ordnung, der hypophysär bedingt ist. Die überwiegende Mehrzahl der Riesen dürfte wohl in diese zweite Gruppe gehören. Falls Änderungen an der Sella, Störungen der Keimdrüsentätigkeit und akromegaloide Züge fehlen, ist die klinische Abgrenzung dieser beiden Formen sicher schwierig.

d) **Prognose und Therapie** s. Akromegalie.

V. Die Akromikrie.

Im Jahre 1927 berichtete BRUGSCH über ein Krankheitsbild, das er als Akromikrie oder Dystrophia osteogenitalis bezeichnete. In dem zugrunde liegenden Fall handelte es sich um ein 23jähriges Mädchen, das seit etwa 10 Jahren an einer chronischen Tuberkulose litt, die sich an Auge, Lungenhilus, Mesenterium und an den Lymphdrüsen des Halses lokalisierte. Seit ihrem 20. Lebensjahr hatten sich langsam andere Störungen entwickelt. Sie klagte über starke Kopfschmerzen, über vermehrten Durst und über starken Haar- ausfall. Die Fingerspitzen und Zehen wurden gegenüber jeder Berührung äußerst empfindlich. Ihre seit dem 15. Lebensjahr regelmäßige Menstruation blieb aus. An den Händen fanden sich Deformierungen und eine starke Akrocyanose. Die Endphalangen waren klein, Mittel- und Grundphalangen wurstförmig, der Handrücken gedunsen. Röntgenologisch zeigte sich eine verwaschene Knochenstruktur. Die Corticalis und der Markraum waren unscharf begrenzt. BRUGSCH spricht von einem Knochenumbau, der sich außer an den Händen in derselben Form auch noch am Schädel fand, ohne daß es recht klar ist, um was für einen Prozeß es sich bei diesen Knochenänderungen handelte. Die weitere Untersuchung ergab noch eine Polyurie von 8 Liter pro Tag und über der Sella eine Schattenmasse, die BRUGSCH an das Vorliegen eines tuberkulösen Duraprozesses denken ließ. BRUGSCH sieht das Wesentliche des Krankheitsprozesses in der eigenartigen Verkürzung der Acren. Die hypophysäre Genese scheint wegen der begleitenden genitalem Dystrophie wie des Diabetes insipidus und des Röntgenbildes der Sella, als ziemlich sicher. BRUGSCH spricht dieses Krankheitsbild als Gegenbild zu der Akromegalie an.

Nach dieser Mitteilung von BRUGSCH wurden noch einige wenige weitere Fälle in der Literatur beschrieben, so eine Beobachtung bei einem 37jährigen Mann (BALLMANN), bei einem 3 $\frac{1}{2}$ jährigen Mädchen (ROSENSTERN) und bei einem 15jährigen Jungen (OCHS). Die Symptome, die diese Kranken boten, glichen zum Teil denjenigen des von BRUGSCH beschriebenen Falles. In allen Fällen waren die Verkürzung der Acren und eine genitale Dysfunktion vorhanden. Obduktionsfälle liegen bis heute noch nicht vor.

Zweifellos wird man zugeben müssen, daß die auffallende Verkürzung der Acren in den erwähnten Fällen an ein gegensätzliches Verhalten zu der Akromegalie hindeutet. Auch die Kombination der Erkrankung mit einem Diabetes insipidus, mit Kleinwuchs, Adipositas wie mit sexueller Dysfunktion weisen auf eine hypophysär-mesencephale Genese hin. Doch wird man andererseits bei der geringen Zahl der bisher vorliegenden Beobachtungen wie dem völligen Fehlen von Obduktionsfällen, die uns über das so wichtige Verhalten der eosinophilen Zellen Aufschluß geben könnten, einstweilen in der Anerkennung des selbständigen, hypophysär bedingten Krankheitsbildes noch etwas zurückhaltend sein müssen.

1933 hat BARSONY die Anschauung vertreten, daß die *Sklerodaktylie*, die man bis dahin nur als eine besondere Form der Sklerodermie aufgefaßt hatte, besser als Akromikrie bezeichnet wird. SELLEI hatte die Sklerodaktylie bereits als eine Erkrankung sui generis, die mit der Sklerodermie nichts gemeinsam hat, angesprochen und betont, daß außer den Verkürzungen an den Fingern, stets auch an den Endteilen des Gesichts Veränderungen zu finden sind. Er bezeichnet die Erkrankung als Akrosklerose. Es besteht eine auffallende Schrumpfung der acralen Weichteile besonders an den Fingern und dem Kinn, die Nase wird spitz und dünn, es resultiert ein Vogelkopf. Die Haut ist straff gespannt. An den Endphalangen der Hände kommt es zur Resorption des Knochens. Die Finger sind stark verkleinert. Ähnliche Änderungen finden sich auch an den Füßen. Obduktionsfälle oder pathologische Röntgenbefunde an der Sella liegen zur Zeit noch nicht vor. BARSONY stützt

seine Auffassung durch eine eigene Beobachtung, in der eine Gravidität den ganzen Zustand zur Besserung brachte und durch eine Beobachtung von KASSIRER und HIRSCHFELD, die durch Hypophysen- und Ovarienpräparate einen Erfolg erzielten. Ich selbst hatte einmal Gelegenheit, einen ähnlichen Fall zu beobachten, bei dem die charakteristischen Zeichen, wie sie BARSONY u. a. schildern, verbunden waren mit einer großen allgemeinen Hinfälligkeit, die stark an die Hinfälligkeit bei hypophysärer Kachexie erinnerte.

Auch für dieses Krankheitsbild wird man bei dem völligen Fehlen von Obduktionsbefunden noch nicht sagen können, wie weit die Meinung BARSONYS, daß hier ein Gegenstück zur Akromegalie vorliegt, zutreffend ist. Manches spricht für die Richtigkeit dieser Auffassung, und es ergeben sich auch Parallelen zu dem von BRUGSCH aufgestellten Krankheitsbild.

VI. Hypophysärer Zwergwuchs (Nanosomia pituitaria) und hypophysärer Infantilismus.

Unter den zahlreichen Formen des Zwergwuchses, wie sie von RÖSSLE herausgearbeitet wurden, interessieren uns hier diejenigen, die hypophysärer Genese sind und die erstmalig von ERDHEIM zusammenfassend dargestellt wurden. ERDHEIM unterschied je nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens drei Formen als *Nanosomia pituitaria congenitalis, infantilis* und *tarda*, eine Unterscheidung, die mehr graduelle als prinzipielle Unterschiede berücksichtigt und sich auch in der Folgezeit nicht hat durchsetzen können. So ist ein kongenitaler Zwergwuchs kaum je beobachtet worden. Vielfach wird auch noch die Trennung durchgeführt zwischen hypophysärem Zwergwuchs und hypophysärem Infantilismus. Doch gehen beide Erscheinungsformen ineinander über. Sie beruhen beide auf einem mehr oder weniger vollständigen Unterfunktionszustand der Hypophyse, so daß es durchaus gerechtfertigt erscheint, sie beide gemeinsam zu behandeln.

a) Symptomatologie. Bei dem hypophysären Zwergwuchs ist der normale Wachstumsvorgang des Knochens gehemmt. Der Knorpel hört auf zu wachsen, die Verknöcherung des Knorpels unterbleibt, die Epiphysenfugen und Schädelnähte bleiben offen. Offene Epiphysenfugen finden wir noch im späteren Lebensalter (z. B. bei dem von PALTAUF beschriebenen 49jährigen Mann). Diese können sich jedoch, wenn auch stark verzögert, schließen, wie der 91jährige Mann zeigte, den PRIESEL beschrieben hat. Die Proportionen bleiben auf kindlicher Stufe stehen, die Oberlängen überragen die Unterlängen (s. Abb. 26). Der Grad der Störung richtet sich nach dem Alter, in dem die Erkrankung beginnt.

Die Erkrankung ist beim männlichen Geschlecht häufiger als beim weiblichen. Erbfaktoren wie familiäre Belastung spielen eine untergeordnete Rolle. So fanden PAAL und SCHOLZ eine Familie, in der in 2 Linien der gleichen Generation je 2 Fälle von hypophysärem Zwergwuchs vorkamen. Die Eltern der erkrankten Kinder waren normal, ein Großelternpaar Geschwister.

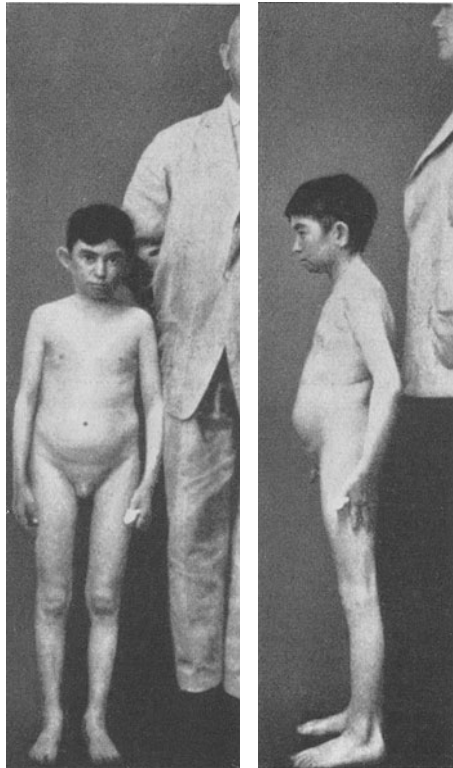


Abb. 26. Hypophysärer Zwergwuchs. 30j. Mann. Kraniopharyngiom. (Nach CUSHING.)

Eine Hemmung in der Entwicklung der *Sexualdrüsen* ist immer vorhanden und muß zur Diagnose einer hypophysären Wachstumsstörung gefordert werden. Infolge einer mangelnden Produktion des gonadotropen Hormons bleiben die Keimdrüsen auf infantiler Stufe stehen. Eine Entwicklung der Sexualorgane und der Descensus des Hodens bleiben häufig aus. Die mangelnde Tätigkeit der Keimdrüsen hat mit fortschreitendem Alter die Ausbildung einer Reihe von eunuchoiden Zügen zur Folge, wie z. B. Änderungen der Körperproportionen, fehlende Sekundärbehaarung und fehlenden Stimmwechsel.

Der meist herabgesetzte Grundumsatz deutet auf eine Unterfunktion der Schilddrüse, die gelegentlich so starke Grade annehmen kann, daß eine hypophysär-myxödematöse Mischform entsteht. Die spezifisch-dynamische Wirkung ist meist vermindert.

Die Kombination des Zwergwuchses mit *Dystrophia adiposogenitalis* ist häufig, die mit Magersucht bis zu dem Bilde der Kachexie selten beobachtet worden.

Diabetes insipidus oder Polyurie sind häufig vorhanden. Nykturie und Enuresis nocturna wurden von BARKER beschrieben.

Neben den Störungen der Körperproportion und der Wachstumshemmung weisen die Kranken ein bei weitem älteres Aussehen auf als ihrem wirklichen Alter entspricht. Die *Haut*, insbesondere die des Gesichtes, wird wegen ihrer eigenartigen, runzeligen Beschaffenheit als *Geroderma* bezeichnet. Es gibt aber auch Fälle, in denen ein jugendlichzart Aussehen sehr lange bewahrt wird. Nach v. KUP ist das Verhalten der Epiphyse dafür verantwortlich. Bei einer Vergrößerung der Epiphyse kommt es zu vorzeitigem Altern.

Liegt der Erkrankung ein Tumor zugrunde, so sind Störungen des Sehvermögens, Gesichtsfeldeinschränkungen und Opticusatrophie nicht selten (s. S. 50).

Als weiteres Charakteristikum, gerade im Gegensatz zu dem myxödematösen Zwergwuchs, wird völlig normale Psyche wie normale geistige Entwicklung von allen Beobachtern hervorgehoben. Auch die körperliche Leistungsfähigkeit leidet nicht.

b) Pathologische Anatomie und Ätiologie. Pathologisch-anatomisch liegen dem Krankheitsbild die verschiedensten Prozesse zugrunde. Bei den Fällen, die klinisch mehr in die Gruppe des Infantilismus gehören, fand sich bei normalem Hypophysengewicht nur ein Mangel an chromophilen, insbesondere eosinophilen Zellen. Am häufigsten sind Hypophysentumoren, die vom Hypophysengang ausgehen oder auch Tumoren der Nachbarschaft der Hypophyse, die durch Druck die Hypophyse schädigen. Auf die Beteiligung des Zwischenhirns bei der Entstehung der Krankheit weist eine Beobachtung von BERBLINGER hin. Er fand einen Zwischenhirntumor bei histologisch normalem Hypophysenvorderlappen und hält die Entstehung der Krankheit durch Zerstörung übergeordneter Zwischenhirnzentren oder durch eine Leitungsunterbrechung zwischen Hypophyse und mesencephalen Zentren für möglich. Für die Richtigkeit dieser Auffassung spricht auch die sehr instruktive Beobachtung von APITZ, der einen klassischen Fall von hypophysärem Zwergwuchs bei Leitungsunterbrechung zwischen dem Zwischenhirn und einer weitgehend normalen Hypophyse fand. Dieser Fall ist auch insofern interessant, als er zeigt, daß es sich bei dieser Krankheit nicht einfach um ein Stehenbleiben der Entwicklung auf einer bestimmten Altersstufe handelt, sondern um einen „disharmonischen Infantilismus“. Die Knochenkerne verhielten sich wie diejenigen eines 14jährigen, die Epiphysenfugen wie die eines 18jährigen, die Hoden wie die eines Säuglings, die geistige Entwicklung entsprach dem Alter, die inneren Organe zeigten bereits eine Altersinvolution. Als Ursache ist auch bei Zwergwuchs gelegentlich die kongenitale Lues beobachtet worden (Ätiologie s. S. 60).

c) **Verlauf und Prognose.** Grad und Ausbildung der Wachstumsstörung sind von dem Zeitpunkt des Auftretens abhängig. Spontane Remissionen wie Verschlechterungen mit Umschlag in ein kachektisches Stadium kommen vor. Da die Epiphysenfugen offen bleiben, sind Wachstumsschübe noch im 3. Dezenium möglich. Der hypophysäre Infantilismus ist durch eine Neigung zur spontanen Rückbildung und durch gute therapeutische Erfolge ausgezeichnet.

Die Prognose der Erkrankung richtet sich nach dem zugrunde liegenden anatomischen Prozeß. Sie wird bei Tumoren sehr viel ernster zu stellen sein als bei dem Infantilismus. Bei früh einsetzender Therapie ist ein weitgehender Ausgleich der Wachstumshemmung heute mit Sicherheit zu erzielen.

d) **Diagnose und Differentialdiagnose.** Die Diagnose ist in den ausgesprochenen Fällen nicht schwierig, wenn die Kombination einer Wachstumsstörung mit normaler Psyche, kindlichen Körperproportionen und genitaler Unterentwicklung vorliegt. Die Röntgenaufnahme der Sella, die Tumoren als Ursache aufdecken kann, ist wichtig. Es muß nachdrücklich davor gewarnt werden, eine kleine Sella als Zeichen einer Atrophie der Hypophyse aufzufassen (s. S. 48). Gegenüber dem primordialen Zwergwuchs unterscheidet sich der hypophysäre dadurch, daß ersterer bereits bei der Geburt vorhanden ist und daß das Individuum, abgesehen von seiner Körpergröße, eine normale Entwicklung durchmacht mit normaler Genitalentwicklung und Verknöcherung der Epiphysenfugen zur rechten Zeit. Gegenüber dem myxödematösen Zwergwuchs ist die Abgrenzung durch das charakteristische Aussehen wie die geistige Störung leicht. Schwierig wird die Unterscheidung nur bei den obenerwähnten hypophysär-myxödematösen Mischformen.

e) **Therapie.** Liegt ein Hypophysentumor vor, so kann die Röntgenbestrahlung auch eine Besserung der Wachstumsstörung bewirken, soweit der Tumor strahlensensibel ist (s. S. 53). In den übrigen Fällen kommt eine Hormonbehandlung in Frage. Wie Mitteilungen, besonders in der amerikanischen Literatur, eindeutig belegen, ist es durch eine Behandlung mit Wachstumshormon möglich, eine hypophysäre Wachstumsstörung nahezu völlig zu beheben. Wenn diese schönen Erfolge, wie sie z. B. ENGELBACH und SCHÄFER erzielten, heute noch bis zu einem gewissen Grade Einzelbeobachtungen darstellen, so liegt dies an zwei Gründen. Die uns zur Therapie zur Verfügung stehenden Präparate stellen Vorderlappengesamtextrikte dar, deren Gehalt an Wachstumshormon für eine erfolgreiche Therapie nicht ausreicht. Die amerikanischen Erfolge wurden mit Spezialpräparaten des Wachstumshormons erzielt. Zum anderen ist es dem Arzt zu wenig bekannt, daß das Wachstumshormon oral unwirksam ist und daß er überhaupt nur einen Erfolg erwarten kann, wenn er eine sich über mindestens $\frac{1}{2}$ —1 Jahr erstreckende Injektionsbehandlung mit größter Konsequenz und Gewissenhaftigkeit durchführt, auch dann, wenn zunächst ein eklatanter Erfolg ausbleibt. Die amerikanischen Mitteilungen zeigen eindeutig, was praktisch heute in dieser Hinsicht bereits erreicht werden kann. Man kann evtl. auch daran denken, die Behandlung mit Hypophysenhormonen durch Schilddrüsen- oder Nebennierenrindenpräparate zu unterstützen, insbesondere dann, wenn in dem klinischen Bild Zeichen vorhanden sind, die auf eine Hypofunktion auch dieser endokrinen Drüsen hinweisen.

VII. Basophiler Pituitarismus. Morbus Cushing.

Im Jahre 1932 beschrieb CUSHING auf Grund eigener Beobachtungen wie von Fällen aus der Literatur ein eigenartiges Krankheitsbild, das er auf ein basophiles Hypophysenadenom zurückführte. Er bezeichnete es als basophilen Pituitarismus. Die Hauptsymptome sind eine Fettsucht mit Anordnung am Stamm und im Gesicht, eine Hypertonie, blaurot gefärbte Striae distensae, ein mäßiger Hirsutismus und eine Osteoporose. Auch vor der

Mitteilung von CUSHING ist dieses Krankheitsbild verschiedentlich beobachtet worden, ohne daß eine klare Einordnung möglich war. ASKANAZY beschrieb es als osteoporotische Fettsucht und andere reichten es unter der Dystrophia adiposogenitalis ein. Nach Bekanntwerden der Mitteilung von CUSHING schwoll die kasuistische Literatur außerordentlich rasch an, und wenn auch in der Genese des Krankheitsbildes heute noch mancherlei unklar bleibt, so stimmen doch alle Beobachter in der Feststellung überein, daß hier ein klinisch abzugrenzender Symptomenkomplex vorliegt, der heute nach seinem Entdecker allgemein als Morbus Cushing bezeichnet wird.

a) **Vorkommen.** Die Erkrankung ist bei Frauen sehr viel häufiger als bei Männern. Die Krankheit kann sich in jedem Lebensalter entwickeln, zeigt aber

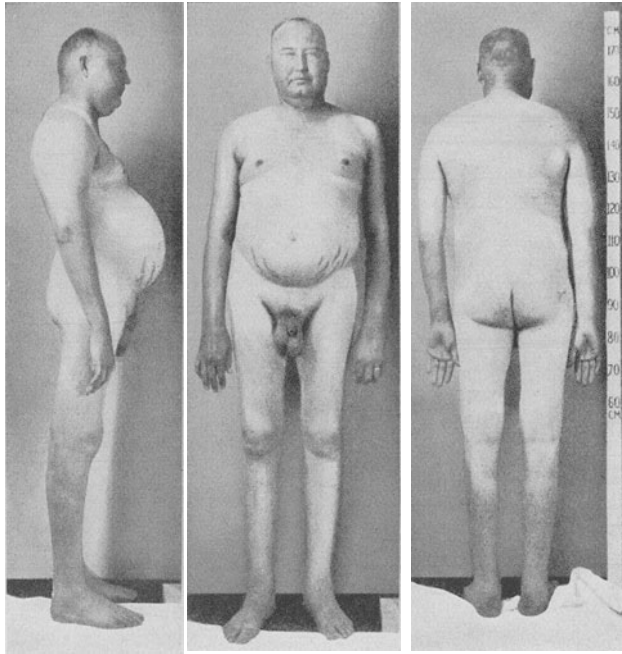


Abb. 27. Basophiler Pituitarismus. (Nach CUSHING.)

zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr eine Häufung. Über Erbfaktoren ist nichts bekannt. Nur die Tatsache, daß die Kranken aus fettsüchtigen Familien stammen, wird wiederholt hervorgehoben.

b) **Symptomatologie.** Die Symptomatologie des Krankheitsbildes ist außerordentlich wechselnd und bei Durchsicht der einschlägigen Literatur scheint es kaum möglich, sie wirklich erschöpfend darzustellen. Es gibt nicht ein Symptom — und hierzu gehören auch die oben bereits erwähnten Kardinalsymptome — das nicht gelegentlich vermißt worden wäre.

In den ausgesprochenen Fällen finden wir eine sehr charakteristische *Fettverteilung*, die ausschließlich den Stamm, das Gesicht und den Hals betrifft und die Extremitäten freiläßt (s. Abb. 27). Die Fettansammlung findet sich überwiegend am Bauch; im Gegensatz zu der Dystrophia adiposogenitalis bleiben die Hüften frei. Der Bauch wölbt sich stark vor. Diese Beschaffenheit des Leibes ist nicht nur Folge der Fettansammlung, sondern auch durch einen Meteorismus bedingt. Die Verunstaltung des Gesichts, die durch eine Rötung und leicht cyanotische Färbung noch auffallender wird, gibt dem Kranken ein charakteristisches Aussehen (s. Abb. 28). Die Fettsucht kann sich nur

auf das Gesicht beschränken. Eine Fettansammlung vom klimakterischen Typ sah RAAB, der auch auf die interessante Parallele zwischen der Fettsucht beim Morbus Cushing und der Fettverteilung bei alten Männern aufmerksam macht. Allgemeine Fettsucht sah ich bei einer Frau (35 Jahre, Größe 1,56 m, Gewicht 162,5 kg), bei der die Menses 9 Monate sistiert hatten und die wegen der enormen Fettansammlung am Bauch als Hochgravide der Frauenklinik überwiesen wurde. Sie starb später an einer Herzinsuffizienz. In der Hypophyse fanden sich multiple basophile Adenome. Die Fettsucht entwickelt sich meistens rasch. RAAB sah z. B. in einem Falle eine Gewichtszunahme von 10 kg in 14 Tagen.

Den *Kohlehydratstoffwechsel* fand KESSEL in 33 sichergestellten Fällen nur 9mal normal. Am häufigsten wird eine Glykosurie beobachtet, die mit leicht

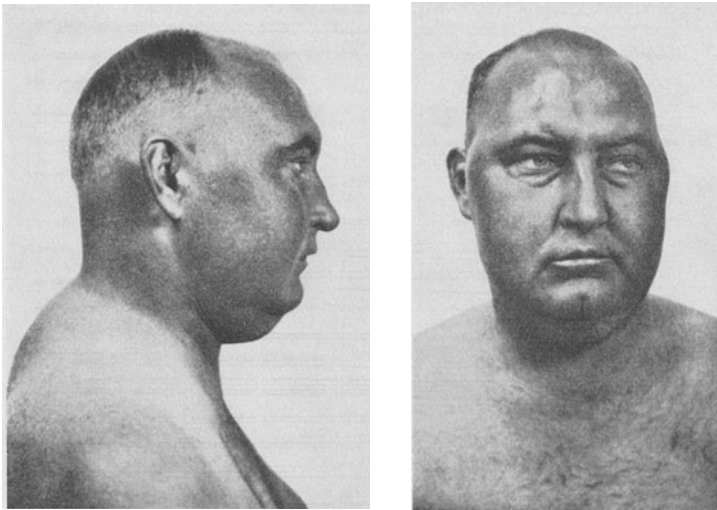


Abb. 28. Vollmondgesicht bei Morbus Cushing. (Nach CUSHING.)

erhöhten bzw. an der oberen Grenze der Norm liegenden Blutzuckerwerten einhergeht. Echter Diabetes bestand nach JONAS nur in 15% aller Fälle. Dieser Diabetes kann sich völlig normal verhalten oder eine verminderte Ansprechbarkeit auf Insulin zeigen. Bei Besserung des Grundleidens trat auch eine auffallende Besserung des Diabetes ein. Nach Zuckerbelastung findet sich ein abnorm starker Blutzuckeranstieg. Die Empfindlichkeit gegenüber Insulin und Adrenalin kann erhöht sein. Es fehlt die hypoglykämische Nachphase. Auf die Berührungspunkte des Morbus Cushing mit dem Altersdiabetes in seiner Kombination mit Fettsucht und Hochdruck, wie dem „Diabète des femmes à barbe“ ist von den verschiedensten Seiten hingewiesen worden.

Störungen des *Wasserhaushaltes* sind selten. Polydipsie und Polyurie sind nach KESSEL sechsmal erwähnt. Auch Nykturie ist beobachtet worden. SCHILLING berichtet über wechselnd auftretende Ödeme an Fußrücken und Unterschenkel.

Die *Stickstoffausscheidung*, der Rest N-Gehalt des Blutes und das Bluteiweißbild haben bis auf einen Fall, den CUSHING selbst mitteilt, normale Verhältnisse gezeigt. In der Beobachtung von CUSHING bestand eine negative Stickstoffbilanz. Auch die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung war in der Mehrzahl der darauf untersuchten Fälle völlig normal.

Die sehr häufig vorhandene *Osteoporose* (72,7% nach JONAS) betrifft überwiegend die Wirbelsäule und die Rippen. Sie kann zu Spontanfrakturen führen

und durch eine Kyphose der Brust und Lordose der Lendenwirbelsäule ein Kleinerwerden des Patienten zur Folge haben (s. Abb. 29). Sie führt mitunter zu erheblichen Schmerzen und zur Bettlägerigkeit. Röntgenologisch finden sich die Zeichen einer starken Kalkarmut. Die Wirbelkörper sind verschmälert. Die Deck- und Grundplatten der Wirbel zeichnen sich deutlich ab und sind etwas eingedellt. Der Kalk- und Phosphorspiegel des Blutes und die Bilanzen waren meist normal. Nur selten wird über erhöhte Werte oder negative Bilanzen berichtet. In einem Stadium fortschreitender Entkalkung fand

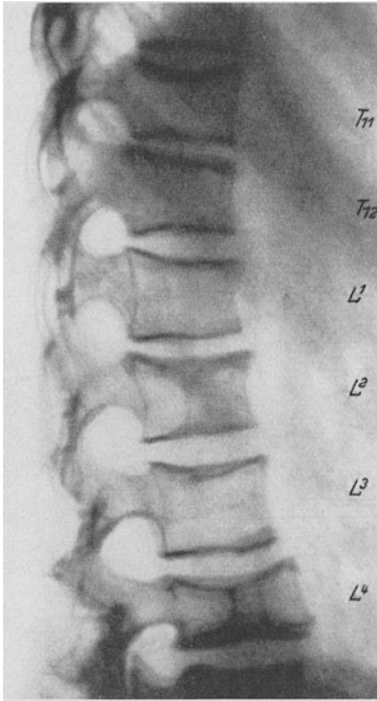


Abb. 29. Osteoporose bei Morbus Cushing mit beginnendem Kollaps von L2 und L4. (Nach CUSHING.)

HILDEBRAND leicht erhöhte Serumcalciumwerte und extrem erhöhte Phosphorwerte. Die Bilanzen für Ca waren negativ. Es erfolgte eine überwiegende Ausscheidung des Kalkes durch den Darm und nicht wie sonst durch die Nieren. Nach Ablauf von 3 Monaten fand HILDEBRAND wieder völlig normale Verhältnisse. Die Osteoporose entwickelt sich demnach in ausgesprochenen Schüben. Nach BERBLINGER besteht die Ursache der Osteoporose in einer Abnahme der Osteoblastentätigkeit bei normaler Resorption.

Auf eine *Hyperfunktion der Nebennierenrinde* können in dem Krankheitsbild die Hypertrichose, die Striae, der Hochdruck, der Hypogenitalismus und zum Teil auch die Fettsucht zurückgeführt werden. Zwischen dem Morbus Cushing und dem Interrenalismus bestehen die größten Ähnlichkeiten. Auch die *Hypercholesterinämie*, die sich in allen daraufhin untersuchten Fällen mit Werten um 200 mg-% ges. Cholesterin fand, wird mit der Rindenhyperfunktion in Zusammenhang gebracht. Wahrscheinlich wird mehr corticotropes Hormon gebildet. Bei Obduktionen sind Verbreiterungen der Nebennierenrinde und Adenome recht häufig

(z. B. neunmal bei 13 Fällen mit sicherem basophilem Adenom). Die Nebennieren können aber auch völlig normal sein, FREYTAG fand sogar eine Rindenatrophie.

Bei Frauen entwickelt sich mitunter nach einer Phase der *Metrorrhagie* eine *Amenorrhöe* und bei Männern eine mangelnde Potenz und Libido. Der Menstruationszyklus kann aber auch, wie aus einer eigenen Beobachtung hervorgeht, völlig normal bleiben. Die Größenverhältnisse der äußeren Genitalien wie die Sekundärbehaarung sind nicht gestört. REICHMANN berichtet in Fall 2 seiner Beobachtung über gesteigerte Sexualität. Es scheint also fraglich, ob ein wirklich völliger Funktionsausfall der Keimdrüse vorliegt, und auch BERBLINGER betont, daß es nicht angebracht sei, von einem Hypogenitalismus zu sprechen. Pathologisch-anatomisch fanden sich überwiegend kleine Ovarien mit Armut an Follikeln und häufiger Cystenbildung. Bei Männern fanden MARBURG und RAAB atrophische Hoden mit Abnahme der Zwischenzellen. Spermatozoen waren nur sehr spärlich vorhanden.

Der *Grundumsatz* ist fast immer normal. Soweit über Störungen berichtet wird, sind es ausschließlich Erniedrigungen. Schwere Grade eines Funktionsausfalles der Schilddrüse sind jedoch nie gesehen worden.

Von den Störungen in der Tätigkeit der inneren Organe beanspruchen diejenigen des *Kreislaufes* das größte Interesse. Eine Hypertonie mit Blutdruckwerten über 200 mm Hg ist ein sehr konstanter Befund. Nach RAAB haben 24 von 26, nach JONAS 85,5% aller Fälle einen erhöhten Blutdruck. Der Hochdruck ist nicht fixiert, sondern Schwankungen unterworfen. Die Ansprechbarkeit auf Adrenalin ist herabgesetzt. KYLIN betont die Ähnlichkeit, die zwischen dem postklimakterischen Hochdruck und dem des Morbus Cushing besteht. Der Hochdruck führt sehr häufig zu einer Herzerweiterung und zu einer kardialen Insuffizienz. Eine Arteriosklerose und apoplektische Insulte auch im jugendlichen Alter sind nicht selten. Es kann sich auch eine Nephrosklerose entwickeln, die durch Urämie zum Tode führt. Die Hautgefäße zeigen

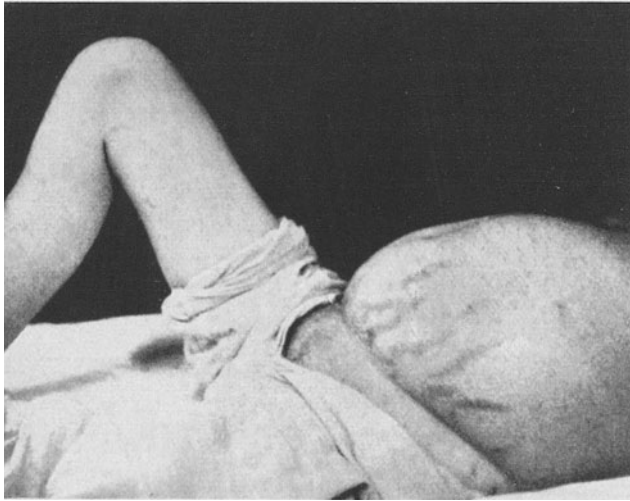


Abb. 30. Striae bei Morbus Cushing. (Nach CUSHING.)

eine erhöhte Brüchigkeit, so daß es leicht zu Blutungen kommt. Diese Blutungen sind auch in Form von hartnäckigem Nasenbluten, Hämaturie, Retinalblutungen oder Genitalblutungen beobachtet worden.

Von großer Wichtigkeit sind noch die Änderungen der *Hautbeschaffenheit* und der Behaarung, die dem Kranken ein Aussehen verleihen, das die Diagnose ohne Schwierigkeiten gestattet. Die Haut ist trocken und neigt zum Schuppen. Sie ist gut durchblutet, insbesondere im Gesicht finden sich zahlreiche erweiterte Hautcapillaren, die dem Kranken das vollblütige Aussehen verleihen. Flächenhafte Marmorierungen, die ebenso wie alte Blutungen später zu unregelmäßigen Pigmentierungen führen, sind nicht selten. Eine gewisse Neigung zu Hyperpigmentation liegt vor. Diese erreicht aber nie den hohen Grad wie bei Morbus Addison. Auch das Kolorit spielt mehr ins Rötliche. Besonders charakteristisch sind die *Striae*, die sich nicht nur am Abdomen, sondern auch an Schultern und Hals finden, also an Stellen, an denen die Fettansammlung als solche nicht übermäßig stark ist (s. Abb. 30). HORNECK hat jetzt darüber berichtet, daß es ihm gelungen ist, durch Nebennierenrindenextrakte Striae experimentell zu erzeugen. Da bei dem Interrenalismus derartige Striae sehr selten sind, muß man auch eine Beteiligung der Hypophyse in ihrer Genese annehmen (SCHILLING, HORNECK). Die Striae zeigen eine besondere Beschaffenheit. Sie werden von den Amerikanern treffend als "purplish" Striae bezeichnet. Sie sind sehr breit und bläulichrot gefärbt.

Die *Behaarung* nimmt bei den weiblichen Kranken meistens zu, hingegen nicht bei den männlichen. Bei Frauen bildet sich ein männlicher Behaarungstyp aus. Doch erreicht er nie derart hohe Grade wie bei dem Interrenalismus. MOEHLIG fand bei einem Mann im Gegensatz zu anderen Beobachtungen eine Feminisierung. Über Störungen an den Nägeln in Form von Uhrglasnägeln hat SPANIERMANN berichtet.

Im *Blutbild* finden wir leicht erhöhte Erythrocytenwerte. Eine echte Polyglobulie ist trotz des vollblütigen Aussehens der Patienten selten. Ebenso besteht keine echte Plethora. An dem weißen Blutbild und den Thrombocyten finden sich keine Besonderheiten. Die erhöhte Blutungsneigung ist Ausdruck einer Gefäßschädigung. Die Gerinnungszeit ist normal, die Blutungszeit hingegen deutlich verlängert (HILDEBRAND).

Über Funktionsstörungen des *Intestinaltraktes* wird kaum berichtet. Nur JAMIN fand ein Megacolon, das er mit als Ursache für die Entstehung der Vorwölbung des Bauches anspricht.

Da die der Erkrankung häufig zugrunde liegenden basophilen Tumoren der Hypophyse sehr klein sind, bietet die überwiegende Mehrzahl der Fälle röntgenologisch normale Verhältnisse an der *Sella* sowie ein völlig intaktes Sehvermögen.

Gelegentlich finden sich auch Angaben über *psychische Störungen*, so über geistige Schwerfälligkeit, Intelligenzdefekte, depressive Stimmungen, zirkuläres Irresein und Verwirrungszustände, doch ist in der Mehrzahl der Fälle das psychische Verhalten der Kranken durchaus normal.

In allen ausgeprägten Fällen ist ein starkes *subjektives Krankheitsgefühl* immer vorhanden. Bei starker Osteoporose bestehen Schmerzen im gesamten Skelettsystem, die so hochgradig sein können, daß sie zur völligen Bettlägerigkeit führen. Auch Klagen über Kopfschmerzen, selbst dann, wenn sich eine Vergrößerung der Hypophyse nicht nachweisen läßt, sind sehr häufig. Die Verunstaltung des gesamten Aussehens wird von den meisten Kranken stark empfunden, und insbesondere die Fettansammlung am Bauch verursacht lästige Beschwerden. Entwickelt sich eine Herzinsuffizienz, so treten diese subjektiven Symptome zu den übrigen noch hinzu.

In einer Reihe von Fällen hat man sich bemüht, eine pathologische *Hormonausscheidung* nachzuweisen. Die Mehrzahl der Untersuchungen des follikelstimulierenden Hormons im Harn sind negativ ausgefallen. In dem Serum von 7 Kranken mit Morbus Cushing konnte ich selbst eine Substanz nachweisen, die bei der infantilen Maus eine Verbreiterung der Rinde bewirkt und in ihrem chemischen Verhalten, soweit dieses bis jetzt bekannt ist, dem corticotropem Hormon gleich. Es bleibt abzuwarten, wie weit diesem Befund auch eine diagnostische Bedeutung zukommt (s. Anhang).

c) Pathologische Anatomie und Ätiologie. CUSHING sieht die Ursache des eigenartigen Krankheitsbildes in einem basophilen Adenom der Hypophyse. Heute können wir sagen, daß in 60% der zur Obduktion gelangten Fälle ein basophiles Hypophysenadenom vorhanden ist. In den übrigen 40% der Fälle haben sich Hauptzellenadenome, eosinophile Adenome, eine völlig intakte Hypophyse oder sogar ein Schwund der basophilen Zellen gefunden. Außerdem können Nebennierenrindentumoren bei histologisch normaler Hypophyse und Thymuscarcinome ebenfalls zu dem typischen Bild des Morbus Cushing führen. Basophile Adenome können andererseits vorkommen, ohne daß das Krankheitsbild eines Morbus Cushing besteht. SUSMANN fand z. B. unter 260 Hypophysen 8 symptomlose basophile Adenome und 21 Hypophysen mit vermehrtem Gehalt an basophilen Zellen.

Bei dieser Sachlage ist es verständlich, daß Zweifel an der Bedeutung der basophilen Adenome für die Krankheitsentstehung auftauchten. E. J. KRAUS

hatte schon früher darauf hingewiesen und ZEYNEK hatte diese Befunde bestätigt, daß sich in 80% jeder Art von Fettsucht eine Zunahme der basophilen Zellen findet. KRAUS sieht diese basophile Zellvermehrung nicht als Ursache, sondern als Folge einer Störung des Fettstoffwechsels an. Nach ihm ist das Primäre des Morbus Cushing die Störung im Fettstoffwechsel, und die Änderungen der Nebennieren und Hypophyse sind sekundär.

J. BAUER weist besonders nachdrücklich auf die Ähnlichkeit zwischen dem Interrenalismus und dem Morbus Cushing hin und vertritt den Standpunkt, daß es sich bei letzterer Erkrankung nur um einen „sekundären Interrenalismus“ handelt. Für die Entwicklung des Symptomenkomplexes ist es gleichgültig, ob die Hyperfunktion der Nebennierenrinde primär entsteht oder sekundär durch die Hypophyse ausgelöst wird.

Die für das ganze Problem sehr wichtigen Befunde von CROOKE sind in der Lage, manchen Widerspruch zu klären. CROOKE fand in 12 Fällen mit CUSHING-Syndrom eigenartige hyaline Veränderungen und einen Verlust der Granula in den gesamten basophilen Zellen des Vorderlappens. Diese Beobachtung gewinnt an Bedeutung dadurch, daß sich unter diesen Fällen auch solche ohne basophile Adenome finden. Auch der Fall von LEYTON eines CUSHING-Syndroms bei Thymuscarcinom wies diese Veränderungen in den basophilen Zellen auf. Auch von anderer Seite wurden diese Befunde bestätigt und überdies ermittelt, daß diese Veränderungen unter anderen Umständen nicht vorhanden sind, also einen für die Erkrankung spezifischen Befund darstellen. Damit kann es keinem Zweifel unterliegen, daß in dem gesamten Krankheitsbild die Hypophyse eine sehr wichtige Rolle spielt.

In dem klinischen Bild deuten viele Zeichen darauf hin, daß eine Hyperfunktion der Nebennierenrinde vorliegt. Der Schluß, daß die Ursache für diese Hyperfunktion eine vermehrte Produktion des corticotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens ist, ist naheliegend und berechtigt. Nach den Befunden von REISS dürfen wir auch die Fettstoffwechselstörung mit dem corticotropen Hormon in einen gewissen Zusammenhang bringen. CUSHING glaubte in erster Linie an eine Überproduktion des gonadotropen Hormons und hat in Tierversuchen gewisse Zeichen der Erkrankung durch übermäßige Zufuhr von gonadotropem Hormon erzielen können. Im klinischen Bild spricht wenig für die Richtigkeit dieser Auffassung, insbesondere sollte man dann einen vermehrten Prolangehalt des Harns erwarten. Außer einer anormalen Hormonproduktion, in erster Linie wohl einer Überproduktion an corticotropem Hormon, spielen sicherlich, wie bei allen hypophysären Erkrankungen, auch die Zentren in der Genese eine gewisse Rolle. Schwierig zu erklären ist die Osteoporose, die sich in ähnlicher Weise, nur graduell verschieden, auch bei der Akromegalie findet.

Wir kommen also zusammenfassend zu folgender Auffassung der Genese des Krankheitsbildes. Durch die Befunde von CROOKE ist eine primäre Störung in dem Hypophysenvorderlappen auch anatomisch gesichert. Es liegt in erster Linie eine Hyperproduktion des corticotropen Hormons vor. Welche anderen Hormone an der Störung mitbeteiligt sind, ist zur Zeit noch nicht zu entscheiden. Bei der engen Koppelung der verschiedenen Hypophysenhormone ist aber auch mit Störungen der Produktion anderer Hormone mit Sicherheit zu rechnen. Die Überproduktion des corticotropen Hormons bewirkt eine Hyperfunktion der Nebennierenrinde, so daß das Krankheitsbild eine Mischung hypophysärer und suprarenaler Symptome darstellt.

Über die Ursachen der Erkrankung ist einstweilen noch nichts bekannt. Es fällt nur auf, daß die Kranken aus Familien stammen, in denen Fettsucht vorkommt und selbst zu dem vollblütigen und zur Fettsucht neigenden Typ gehören.

d) Verlauf und Prognose. Die Krankheit entwickelt sich meist relativ rasch, doch kann sie, wenn sie einmal einen gewissen Höhepunkt erreicht hat, stationär bleiben. Im Gegensatz zu anderen endokrinen Störungen sind spontane Remissionen oder gar Heilungen nicht beobachtet worden. Das Leben der Kranken ist zweifellos gefährdet. 60% der bisher beschriebenen Fälle endeten tödlich. Die Krankheitsdauer erstreckte sich über Jahre, in 70% trat der Tod innerhalb der ersten 5 Krankheitsjahre ein. Die Todesursachen sind recht verschieden. Infekte spielen eine große Rolle. CUSHING wies schon in seiner ersten Publikation auf die große Anfälligkeit der Kranken gegenüber akuten Infektionen wie Erysipel, Phlegmone, Pneumonie hin, und spätere Beobachtungen haben dies immer wieder bestätigt. Es ist nicht nur die besondere Anfälligkeit, sondern auch die verminderte Resistenz, die auffällt und an tiefere Zusammenhänge denken läßt (HÖRING). Weitere Todesursachen sind Herzinsuffizienz, apoplektische Insulte und Nephrosklerose mit Urämie. Die Prognose wird also immer als zweifelhaft zu gelten haben. Sie ist abhängig von der Schwere des Zustandes, dem Grad der Herz- und Gefäßstörungen und auch von dem therapeutischen Erfolg, der nicht vorausgesagt werden kann, mitunter ausgezeichnet ist und mitunter völlig fehlt.

e) Diagnose und Differentialdiagnose. Die Diagnose des Morbus Cushing als Symptomenkomplex ist bei dem völlig unverkennbaren Aussehen der Kranken nicht schwer. Die Abgrenzung gegenüber dem Interrenalismus, den Tumoren der Ovarien oder auch dem Thymuscarcinom kann jedoch auf große Schwierigkeiten stoßen. Bis auf wenige Fälle fehlen infolge der Kleinheit der basophilen Adenome unmittelbare Zeichen seitens der Hypophyse, trotzdem wird man in allen Fällen eine Röntgenaufnahme der Sella und auch eine Gesichtsfeldprüfung vornehmen müssen. Auch die Röntgenaufnahme der Nebennierengegend, evtl. nach Lufteinblasung nach der von CAHILL angegebenen Methode, kann mitunter die Situation klären. MEDVEI und WERMER haben sich besonders um die differentialdiagnostische Abgrenzung der drei in Frage kommenden Krankheiten bemüht und als für den Morbus Cushing besonders charakteristisch die Osteoporose, die Striae, eine fehlende Vergrößerung der äußeren Genitalien, insbesondere der Klitoris bei der Frau und den im Gegensatz zu dem Interrenalismus weniger ausgeprägten Hirsutismus als differentialdiagnostisch wichtig herausgestellt. Die nach der Mitteilung von MEDVEI und WERMER erschienene Literatur hat jedoch gezeigt, daß auch eine Osteoporose und Striae bei Nebennierenrindenadenomen bzw. Carcinomen vorkommen können. Eine Vergrößerung der äußeren Genitalien ist in Fällen von Morbus Cushing bis jetzt noch nicht beobachtet worden. Doch kann dieses Symptom auch bei Nebennierenrindentumoren fehlen. Da es sich auch bei der Hypertrichose um einen graduellen Unterschied handelt, kann man auch dieses Symptom schlecht werten. Wieweit dem Befund einer Vermehrung des corticotropen Hormons im Blut eine differentialdiagnostische Bedeutung zukommt, kann noch nicht entschieden werden.

Abschließend kommen wir also zu dem Urteil, daß die differentialdiagnostische Abgrenzung des Morbus Cushing von den Nebennierentumoren mitunter klinisch nicht möglich ist. Eine geringe Hypertrichose, Striae und Osteoporose sprechen nicht mit Sicherheit für einen Morbus Cushing. Eine Vergrößerung der äußeren Genitalien und eine Hypertrophie der Klitoris kann unbedingt für einen Nebennierentumor gewertet werden. Diese Sachlage ist insofern bedauerlich, als der Differentialdiagnose in therapeutischer Hinsicht eine große Bedeutung zukommt, da wiederholt Nebennierentumoren erfolgreich operiert worden sind. Aus diesem Grunde ist von verschiedenen Seiten der Vorschlag gemacht worden, in jedem Fall von CUSHING-Syndrom die Nebennieren operativ freizulegen. Gegen diesen Vorschlag ist nur das eine Bedenken zu erheben,

daß die Kranken durch die an sich zweifellos nicht schwere Operation doch infolge ihrer besonderen Hinfälligkeit gefährdet sind. Dieses Bedenken wird auch durch die Tatsache gerechtfertigt, daß als Folge dieser Probeparotomien bereits Todesfälle vorgekommen sind. Trotzdem wird man sich diesem Vorgehen anschließen müssen in allen denjenigen Fällen, in denen der allgemeine Zustand des Kranken einen derartigen Eingriff rechtfertigt, da durch die evtl. Entfernung eines Nebennierenrindenadenoms die Gesundheit des Patienten wieder hergestellt und damit das Leben gerettet werden kann.

Die Abgrenzung gegenüber den Ovarialtumoren ist leichter, da diese meistens der Palpation zugänglich sind, man muß sich nur vor Verwechslungen mit

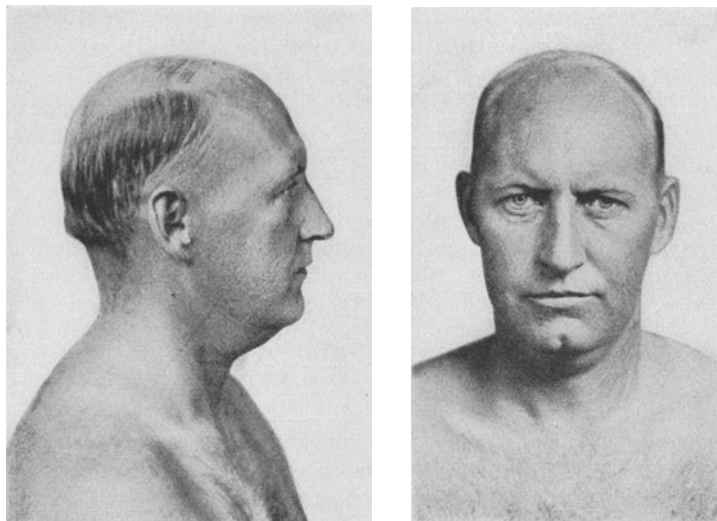


Abb. 31. Derselbe Patient wie Abb. 28 nach Röntgenbestrahlung der Hypophyse. (Nach CUSHING.)

Cysten hüten. Die Vermännlichung, die durch die Ovarialtumoren hervorgerufen werden, sind ausgeprägter als beim Morbus Cushing, bei dem sich von einer Vermännlichung kaum sprechen läßt. Diese Tumoren sollen nach CRILE auch zu einer Atrophie der Mamma führen, die bei Morbus Cushing noch nicht beobachtet worden ist. Thymustumoren lassen sich durch eine Röntgenuntersuchung abgrenzen. Wichtig ist nur, daß an diese Möglichkeit gedacht wird.

f) Therapie. Da die basophilen Adenome nie sehr groß werden, kommt eine chirurgische Behandlung nicht in Frage. Die Röntgenbestrahlung der Hypophyse ist zunächst die Therapie der Wahl. Sie hat in einigen Fällen, so in Fall 11 von CUSHING (s. Abb. 31) und in der Beobachtung von JAMIN, zu ausgezeichneten Erfolgen geführt. Doch stehen diesen guten Erfolgen völlige Versager gegenüber. Soweit die bisher vorliegende Kasuistik erkennen läßt, sind die Versager bei weitem häufiger als die Erfolge.

Aus diesem Grunde sind die kürzlich von DUNN publizierten Erfolge mit weiblichen Sexualhormonen bei 11 Fällen mit CUSHING-Syndrom besonders bemerkenswert. Es ist bekannt, daß es mit Follikulin gelingt, die Tätigkeit der basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens zu unterdrücken. Auf Grund dieser Tatsache führte DUNN während 3—12 Monaten bei seinen Patienten eine Behandlung mit Progynon und zum Teil auch Proluton durch. Er gab sehr hohe Dosen 10000—50000 IE. 2—3mal pro Woche bzw. 1—2 Einheiten Proluton. In allen Fällen, in denen diese Behandlung über längere Zeit (3 bis

12 Monate), wenn auch mit Pausen, durchgeführt wurde, sah er eine erhebliche Besserung. Zunächst stellte sich die vorher gestörte Menstruation wieder ein, die Fettsucht ging zurück, und vor allem beobachtete er ein Absinken des Blutdruckes.

In diesem Zusammenhang verdient die Beobachtung von LENDVAI auch noch Erwähnung, der in einem Fall mit ausgesprochener Osteoporose mit Parathyreoideahormon einen sehr guten therapeutischen Erfolg erzielte. In theoretischer Hinsicht bleibt diese Beobachtung unklar, da man beim Morbus Cushing eher an einen Hyperparathyreoidismus denken würde als an eine Hypofunktion dieser Drüse.

VIII. Dystrophia adiposogenitalis. Morbus Fröhlich.

a) **Vorkommen.** Die Erkrankung, die keineswegs selten ist, betrifft vorwiegend aber nicht ausschließlich das jugendliche Alter. Sie findet sich beim männlichen wie weiblichen Geschlecht gleich häufig. Das gelegentlich beobachtete familiäre Vorkommen der Krankheit, bzw. die Tatsache des Bestehens auch anderer Stoffwechselstörungen in der Verwandtschaft der Kranken, deuten auf ein erblich-dispositionelles Moment, doch sind diese Beobachtungen nicht so häufig, daß diesen Faktoren eine ausschlaggebende Rolle zugesprochen werden muß.



Abb. 32. Dystrophia adiposogenitalis. (Nach CURSCHMANN.)

b) **Symptomatologie.** Das Hauptsymptom ist die *Fettsucht*, die eine besondere Anordnung des Fettes an Bauch, Hüften, Oberschenkeln, Nates, Mons veneris und Mammae erkennen läßt (s. Abb. 32). Zuweilen findet sich auch eine kragenförmige Fettansammlung am Hals, sowie eine Fettmanschette oberhalb der Malleolen. Bei männlichen Kranken ist diese Fettanordnung auffallender als bei weiblichen. Bei letzteren entspricht sie mehr dem normalen Typ. Mitunter entwickelt sie sich sehr rasch, mitunter erst allmählich. Auch ein Umschlag in die Magersucht oder in die SIMMONDSSCHE Kachexie kommt vor. Das krankhaft abgelagerte Fettgewebe wird in diesen Fällen von dem Einschmelzungsprozeß nicht mitbetroffen.

Der *Kohlehydratstoffwechsel* weist ein ähnliches Verhalten auf wie bei hypophysärem Zwergwuchs. Die Toleranz gegenüber Kohlehydraten ist erhöht, und der Blutzucker fand sich in den darauf untersuchten Fällen niedrig. Die Empfindlichkeit gegenüber Insulin und Adrenalin ist vermindert. Eine Kombination mit Diabetes ist höchst selten. Es ist heute fraglich, wie weit diese Fälle nicht alle dem Morbus Cushing zugerechnet werden müssen.

Häufig sind Störungen des *Wasserhaushaltes*, wie Polyurie oder auch echter Diabetes insipidus. Die Polyurie kann anfallsweise auftreten. FRANKL-HOCHWART sowie FRÖHLICH berichteten über wahrscheinlich zentral ausgelöste Blasenstörungen.

Tritt die Erkrankung im jugendlichen Alter auf — und das ist die Regel —, so kann sie mit einer *Wachstumsstörung* kombiniert sein. Die Wachstumsverhältnisse gleichen denen bei hypophysärem Zwergwuchs, nur daß infolge der Genitalstörung eunuchoide Züge häufig überwiegen. Der Grad des eunuchoiden Einschlages ist verschieden. Besonders charakteristisch ist das Verhalten der Knochenkerne, die im Gegensatz zu dem Eunuchoidismus keine Verknöcherung

aufweisen. Dieser Befund ist zur differentialdiagnostischen Abgrenzung wichtig (FALTA). Die Verknöcherung der Epiphysenfugen bleibt ebenfalls aus. Häufig findet sich auch eine Akromikrie mit zarten Acren, kleinen und zierlichen Händen, sowie spitzer Nase.

Die *Sexualorgane* bleiben auf kindlicher Stufe stehen. Bei männlichen Individuen äußert sich dies in einem kleinen Penis, der völlig unter dem Fett verschwindet und in sehr kleinen Hoden. Kryptorchismus ist eine weitere, recht häufige Komplikation. Bei weiblichen Individuen finden sich die äußeren und inneren Genitalien klein und hypoplastisch. Die Menarche tritt nicht ein. Es kann höchstens zu unregelmäßigen, gelegentlichen Menstruationsblutungen kommen. Die Pubertätsumwandlung, wie der Stimmwechsel und das Auftreten der Sekundärbehaarung, bleiben aus. Betrifft die Krankheit ein Individuum jenseits der Pubertät, so sehen wir alle Zeichen der sexuellen Unterfunktion, sowohl in somatischer wie psychischer Beziehung. Die sexuelle Dystrophie braucht nicht immer vorhanden zu sein (GOTTLIEB u. a.).

Die Mehrzahl der Fälle bietet normale Verhältnisse des *Grundumsatzes*, es sind aber auch Erhöhungen wie Erniedrigungen beobachtet. Erniedrigungen scheinen nach den Untersuchungen HERTZFELDS häufiger zu sein, auch myxödematöse Zeichen hat man beobachtet. Die spezifisch-dynamische Wirkung ist bei vielen, aber nicht allen Fällen, erniedrigt.

Störungen anderer endokriner Drüsen, wie der *Nebennieren* und der *Epithelkörperchen*, finden sich nicht. In der älteren Literatur ist eine Osteoporose beschrieben worden, doch zählen wir diese Fälle heute zum Morbus Cushing.

Das *Blutbild* zeigt meist eine geringe sekundäre Anämie, eine Leukopenie mit Lymphocytose und Eosinophilie, also diejenigen Änderungen, die wir bei hypophysären Erkrankungen häufig sehen. Bei der Dystrophia adiposogenitalis sind diese Änderungen offenbar konstanter als bei anderen hierher gehörigen Erkrankungen. Im Kindesalter hat HOTTINGER eine Kombination der Dystrophia adiposogenitalis mit Polycythämie gefunden.

Als Ausdruck des zentralen Krankheitsprozesses und nicht als Folge einer Schilddrüsenunterfunktion sind wiederholt Störungen der Regulation der *Körpertemperatur* beschrieben worden. Es kommen sowohl Untertemperaturen als auch Übertemperaturen vor.

Die *Haut* ist eigenartig glatt, zart, weich und blaß. Nur in den Fällen, in denen eine Schilddrüsenhypofunktion mit hinzutritt, findet sich ein Verhalten wie bei Myxödem. Die Beschaffenheit der Haut, zusammen mit der Anordnung des Fettpolsters, bewirken das charakteristische, etwas feminine Aussehen der Kranken. Der Haarwuchs ist spärlich. Die Sekundärbehaarung fehlt völlig oder ist nur sehr kümmerlich beschaffen. Bei Frauen ist dieses Symptom weniger ausgeprägt als bei Männern. Alopecia areata ist von RAAB beobachtet worden. Die Dentition tritt verzögert auf. RAAB beschreibt trophische Störungen an den Nägeln. GRÜTZ fand eine Kombination mit Ekzem, Gesichtsoedem und Conjunctivitis. Für den Kausalzusammenhang spricht die Tatsache einer Besserung dieser Hautstörungen durch Therapie mit Hypophysenvorderlappen-Präparaten.

Zu diesen in den einzelnen Fällen mehr oder weniger ausgeprägten Symptomen können je nach der Natur des Grundleidens die Symptome des Hypophysentumors hinzutreten (Sellaaufnahme, Gesichtsfeld s. S. 48—50).

In *psychischer Hinsicht* machen die Kranken meist einen etwas stumpfen und gleichgültigen Eindruck, verbunden mit einer heiteren Grundstimmung, die oft mit dem subjektiven Beschwerden wie der Schwere des Zustandes kontrastiert. Gelegentlich sind jedoch auch echte Psychosen, z. B. vom KORSAKOWschen Typ (FALTA) oder Melancholien beobachtet worden. Die Intelligenz

leidet in den Fällen, in denen die cerebralen Prozesse überwiegen. DÖRRLES beschrieb eine eigenartige Störung mit reaktiven Verstimmungszuständen und puerilem Wesen, die Anlaß zu einer Verwechslung mit Schizophrenie gegeben und bereits einen Sterilisierungsbeschluß veranlaßt hatte.

Kombinationen mit Nervenkrankheiten sind sehr selten, soweit nicht der zugrunde liegende Tumor Störungen der Hirnnerven hervorruft. Eine herabgesetzte Empfindlichkeit des vegetativen Nervensystems, die sich unter anderem in einer Anhidrosis äußert, ist sehr regelmäßig vorhanden.

Die subjektiven Beschwerden sind meist sehr gering und richten sich nach den unmittelbaren Erscheinungen des die Erkrankung verursachenden Tumors.

c) Pathologische Anatomie und Ätiologie. Pathologisch-anatomisch können die verschiedensten Krankheitsprozesse, die sich entweder nur in der Hypophyse oder an der Schädelbasis unter Beteiligung von Hypophyse und Zwischenhirn oder nur im Zwischenhirn lokalisieren, der Erkrankung zugrunde liegen. Unter den pathologisch-anatomischen Befunden stehen Tumoren an erster Stelle. Die Tumoren können von der Hypophyse selbst ausgehen (Hauptzellenadenome) oder von ihrer Nachbarschaft und erst sekundär die Hypophyse schädigen. Des weiteren sind beschrieben Cysten, Schußverletzungen, Schädelbasisfrakturen, Encephalitis und evtl. als Folge von Infektionskrankheiten (Scharlach, Keuchhusten, Gelenkrheumatismus, Meningitis epidemica, Typhus, Angina), Hydrocephalus internus. Da dicht hinter dem Dorsum wichtige Zentren für die Trophik liegen und der Hypophysenstiel bogenförmig über das Dorsum hinweg zieht, hält RAAB es für möglich, daß ein plumpes, steil gestelltes Dorsum sellae eine Dystrophia adiposogenitalis auslösen kann. Es gibt auch Fälle, in denen eine anatomische Grundlage vermißt wird. Sie verlaufen klinisch gutartig und sind meist reversibel (LICHTWITZ).

Lange Zeit war es eine Streitfrage, wieweit das Krankheitsbild rein zentraler, wieweit endokriner Genese ist. Eine Trennung in nervös und endokrin bedingte Formen läßt sich nicht durchführen. Schon ERDHEIM hat daher eine cerebral-endokrine Genese angenommen. Die 1920 ausgesprochene Ansicht BERBLINGERS, daß Hypophyse und Zwischenhirn funktionell zusammen gehören, fußte wesentlich auf den Erfahrungen bei Dystrophia adiposogenitalis.

Nach unserer heutigen Auffassung sind die genitale Dystrophie und die Wachstumsstörung überwiegend hormonal, die Störung des Fettstoffwechsels überwiegend zentral bedingt.

d) Verlauf und Prognose. Die Symptome können in ihrer Intensität wechseln, spontane Rückbildungen sind möglich. Es gibt Formen, in denen die Fettsucht und andere, in denen die genitale Dystrophie ausbleibt. Neben Fällen, die relativ rasch infolge eines malignen Tumors zum Tode führen, kennen wir solche, die sich über Jahre hin erstrecken und andere, die nur eine Fettverteilung nach dem FRÖHLICHschen Typ aufweisen, im übrigen aber zu den Gesunden zählen. Die Prognose ist abhängig von dem zugrunde liegenden Krankheitsprozeß wie von dem Erfolg der Therapie.

e) Diagnose und Differentialdiagnose. Die Diagnose ist in den Fällen, in denen die Kardinalsymptome der Krankheit: Fettsucht in typischer Anordnung, genitale Hypoplasie und Hypophysenstörungen vorhanden sind, nicht schwer, doch wird die Diagnose schwieriger, wenn eines dieser Symptome fehlt. Differentialdiagnostisch ist in erster Linie eine Abgrenzung gegen den Eunuchoidismus erforderlich. Auf die Bedeutung der Beschaffenheit der Knochenkerne zur differentialdiagnostischen Abgrenzung wurde oben schon hingewiesen. Der Eunuchoidismus bedingt keine Wachstumshemmung, sondern einen Hochwuchs. BAUER macht auf eine Verwechslung mit fetten, aber sonst ganz normalen Kindern aufmerksam, bei denen die Fettverteilung der bei Dystrophia adiposo-

genitalis entspricht. Gegenüber anderen Formen der Fettsucht — cerebrale, myxödematöse — ist immer die Kombination der Dystrophia adiposogenitalis mit genitaler Dystrophie ausschlaggebend. Eine Abgrenzung gegenüber dem Morbus Cushing dürfte im allgemeinen auch leicht sein, da sich die Fettsucht bei dieser Krankheit auf den Stamm beschränkt und Hüften wie Oberschenkel völlig frei läßt. Auch die übrigen Symptome des Morbus Cushing, wie die Striae, die Plethora, der Hochdruck und die Osteoporose, führen kaum zu Verwechslungen. Vor Kenntnis dieses Krankheitsbildes ist mancher Fall von Morbus Cushing als Dystrophia adiposogenitalis aufgefaßt worden. Die Diagnose ist in den Fällen, in denen eines der Kardinalsymptome fehlt, sehr schwierig, falls nicht Veränderungen an der Sella den richtigen Weg weisen. Es müssen dann die übrigen Symptome, die für eine hypophysäre Erkrankung sprechen, zur Diagnose mit herangezogen werden. Insbesondere eine Polyurie oder ein Diabetes insipidus sind untrügliche Zeichen eines mesencephal-hypophysären Krankheitsprozesses.

f) **Therapie.** Liegt der Erkrankung ein Tumor zugrunde, so muß Röntgenbestrahlung oder Operation in Erwägung gezogen werden. Die spezifische Hormontherapie kann zu recht schönen Erfolgen führen (näheres s. S. 96). Sie kann durch eine Behandlung mit Sexualhormonen oder, wenn ein erniedrigter Grundumsatz vorliegt, durch Schilddrüsenmedikation wirksam unterstützt werden. Eine Verminderung der Adipositas ist durch rein diätetische Maßnahmen nicht bzw. nur sehr selten zu erreichen. Das Schwergewicht der Therapie liegt auf der Hormonbehandlung. Es soll aber nicht verschwiegen werden, daß gerade die Dystrophia adiposogenitalis diejenige hypophysäre Erkrankung ist, die am schwersten therapeutisch beeinflußt werden kann.

IX. Die LAURENCE-MOON-BIEDLSche Krankheit.

Von der Dystrophia adiposogenitalis hat BIEDL 1922 eine besondere „cerebrale“ Form abgegrenzt, die sich durch ein familiäres Vorkommen, geistige Defekte, Retinitis pigmentosa und Entwicklungsstörungen (Atresia ani, Polydaktylie) von der „genitalen“ Form unterscheidet. Dieses Syndrom wurde bereits 1866 von LAURENCE und MOON beschrieben.

Die Erkrankung ist nicht sehr häufig. Sie ist bei der weißen Rasse in allen Ländern, aber nicht bei Mongolen und Negern beobachtet worden. Nach COCKAYNE und Mitarbeitern sind bis jetzt 107 Fälle in 43 Familien bekannt. Das Verhältnis von gesunden zu kranken Kindern beträgt 75 : 107 (1 : 1,42). Werden die früh verstorbenen und wahrscheinlich auch erkrankten Kinder hinzugezählt, so wird das Verhältnis 85 : 146 (1 : 1,7). Das Verhältnis spricht für einen recessiven Erbgang. Nur die mit der Erkrankung verbundene Polydaktylie wird dominant vererbt (J. BAUER). Unter 23 darauf untersuchten Familien waren 9 Vetternehen (6 ersten und 3 zweiten Grades). Die Eltern selbst und ihre Vorfahren waren in allen Familien gesund. Lues ist nie gefunden worden. Die Krankheitszeichen sind schon bei der Geburt vorhanden, werden aber häufig erst im Laufe der Entwicklung so deutlich, daß sie erkannt werden.

Augenstörungen, die sich in schlechtem Sehvermögen und Nachtblindheit äußern, sind in allen Fällen vorhanden. Es besteht eine Retinitis pigmentosa mit „knochenkernähnlichen“ Pigmentablagerungen in der Netzhautperipherie entlang den Gefäßen. Außerdem sind auch Maculae und Opticusatrophien beobachtet. In ihrem Aussehen gleichen die Kranken völlig dem FRÖHLICHschen Typ. In geistiger Hinsicht sind die Kinder häufig aber nicht immer unterentwickelt. Sie lernen sehr spät sprechen, genügen nicht den Schulanforderungen, sind langsam und träge. Auch hohe Grade von Imbezillität und Idiotie kommen vor. Selten werden Bildungsdefekte wie eine Atresia ani oder eine Polydaktylie vermißt. Die Polydaktylie ist meist unsymmetrisch und immer postaxial. Genitale Hypoplasie ist fast immer vorhanden.

Pathologisch-anatomische Befunde liegen nicht vor. In Analogie zu der Dystrophia adiposogenitalis wird man die hypophysär mesencephale Genese anerkennen müssen und BIEDL sicher darin zustimmen, daß die cerebrale Auslösung des Syndroms wahrscheinlicher ist als eine rein hypophysäre, da Veränderungen der Sella, die auf einen Hypophysentumor schließen ließen, immer vermißt wurden.

X. Die Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (SIMMONDSSche Krankheit).

Die Bezeichnung Hypophysenvorderlappeninsuffizienz ist in Anlehnung an andere Autoren als Oberbegriff gewählt worden für eine Reihe von Krankheiten, die bis heute noch vielfach unter verschiedenen Namen geführt werden, so SIMMONDSSche Kachexie, hypophysäre Magersucht, postpuerale Magersucht usw. Trotz gewisser, zweifellos vorhandener Differenzen in dem klinischen Bild ist eine gemeinsame Besprechung gerechtfertigt, da allen diesen Erkrankungen eine Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens zugrunde liegt.

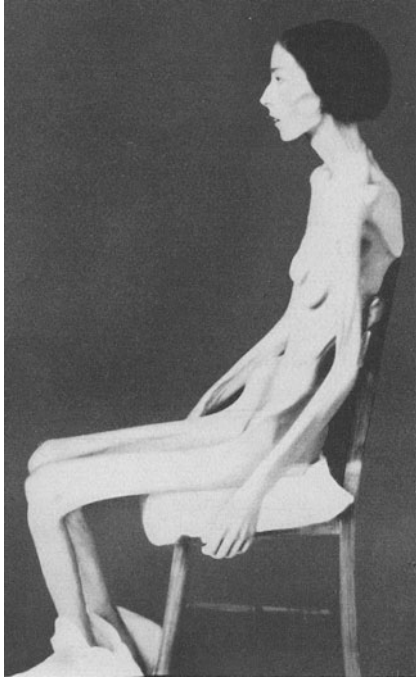


Abb. 33. Hochgradige Abmagerung bei Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. (Nach KYLIN.)

a) Vorkommen. Die Krankheit ist in ihrer schweren Form nicht sehr häufig, in leichter Form jedoch keineswegs selten. Sie ist bei Frauen häufiger als bei Männern. KYLIN berichtet in einer 1936 erschienenen monographischen Zusammenstellung über insgesamt 149 Fälle, von denen 104 Frauen und 40 Männer betrafen. In 5 Fällen war das Geschlecht nicht angegeben. Über Erbfaktoren ist wenig bekannt. Doch ist wiederholt über andere endokrine Störungen in der Verwandtschaft der Erkrankten berichtet worden. Für einen konstitutionellen Faktor spricht die Beobachtung von CAMMERER und SCHLEICHER, die die Krankheit bei einem Zwillingpaar fanden. Die Erkrankung kann in jedem Alter beginnen. Im Kindesalter ist sie relativ selten, häufiger dagegen im Postpubertätsalter, besonders bei jungen Mädchen mit verzögerter Genitalentwicklung. Es ist möglich, daß das Fehlen des Reizes, den die Sexualhormone normalerweise auf die Hypophyse ausüben, als auslösende Ursache wirkt (v. BERGMANN). Die Entwicklung der Krankheit im Erwachsenenalter wird wiederholt beschrieben (REYE,

schluß an schwere Entbindungen ist wiederholt beschrieben worden (REYE, CURSCHMANN u. a.).

b) Symptomatologie. Das markanteste Symptom der SIMMONDSSchen Krankheit ist eine starke *Abmagerung*, die alle Fettdepots des Körpers in gleichem Maße betrifft und schwere Grade erreichen kann (s. Abb. 33). Nur bei Männern soll nach FALTA gelegentlich eine eunuchoiden Verteilung des Fettes vorkommen. Durch das völlige Fehlen des Panniculus adiposus wird die Haut dünn und trocken. Auch das Fettgewebe der inneren Organe ist von dem Schwund betroffen. Die Gewichtsabnahme vollzieht sich meist rasch innerhalb einiger Monate, sie kann, wie aus Literaturangaben hervorgeht, 30—50 kg betragen. Mit dem starken Gewichtsverlust gehen ein vollständiger Mangel an Appetit (Anorexie) und eine entsprechende Verminderung der Nahrungsaufnahme Hand in Hand. Der Widerwille gegenüber jeglicher Nahrung ist das gemeinsame Symptom aller Formen der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Die Ablehnung der Speisen ist bei allen Kranken so stark, daß Zwangsmaßnahmen in dieser Hinsicht nie zum Erfolg führen. In den abortiven Formen kann die Abmagerung fehlen, und es kann, wie REYE beobachtete, ein Stadium der Fettsucht vorangehen.

Der *Nüchternblutzucker* ist normal bis erniedrigt. Die Toleranz gegenüber Kohlehydraten und die Empfindlichkeit gegenüber Adrenalin und Insulin sind erhöht. Nach Belastung findet ein erhöhter Anstieg des Blutzuckers mit verlängerter hypoglykämischer Phase statt. Spontane Hypoglykämien sind häufig und vielfach die Ursache für Krampf- und epileptiforme Anfälle (WILDER, KYLIN). BETTONI und ORLANDI berichten über die an sich seltene Kombination der SIMMONDSschen Krankheit mit einem echten Diabetes mellitus, bei der auch die Neigung zu hypoglykämischen Zuständen sehr ausgeprägt ist.

Bei Entwicklung der Krankheit im Kindesalter ist mit ihr stets eine *Wachstumsstörung* verbunden. Im späteren Alter zeigen die Kranken häufig einen kleinen atrophischen Unterkiefer mit spitzer Nase. Autoptisch findet sich fast immer eine *Splanchnomikrie*, die nicht nur die Folge der Unterernährung ist (BERBLINGER).

Genitalstörungen sind in ausgesprochenen Fällen immer vorhanden. Die Menses sistieren, nachdem vorher eine Periode geringerer und zeitlich unrichtiger Blutungen vorausgegangen ist. Die Libido läßt nach, ebenso das Sexualempfinden. Beim Manne sind Potenzstörungen und mangelnde Libido, bei Frauen Frigidität immer vorhanden. Die Sexualorgane zeigen eine Verkleinerung. Die Sekundärbehaarung schwindet. Nach REYE werden manche postpueralen Formen häufig durch einen Hyperfunktionszustand der Hypophyse, der sich in häufigen Genitalblutungen äußert, eingeleitet.

Eine Insuffizienz der *Nebennierenrinde* prägt wesentliche klinische Züge, so daß die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber der ADDISONschen Krankheit mitunter auf Schwierigkeiten stößt. So dürften die Hinfälligkeit und Mattigkeit, die Hypotonie, die Hautpigmentationen, die bei den SIMMONDS-Kranken mehr zu einem gelbbraunen, etwas fleckigen Kolorit führen, und die schweren kachektischen, mitunter direkt komatösen Zustände, die die Szene beschließen, mit einer Nebennierenrindenhypofunktion in Zusammenhang stehen. Der *Blutdruck* kann bei der SIMMONDS-Krankheit normal sein, sinkt jedoch häufig bis auf Werte von 70—80 mm Hg herab. Die Pulsfrequenz ist verlangsamt. SCHELLONG hat nach körperlichen Anstrengungen ein starkes Abfallen des Blutdruckes festgestellt. Dieser Blutdruckabfall kann schon bei geringen Anforderungen, wie Aufsitzen oder Aufstellen, deutlich werden. Er ist vielleicht mit einer Ursache für die Ohnmachts- und Schwindelanfälle, an denen die Kranken leiden. RATTNER findet bei Nebennierenrindeninsuffizienz die gleichen Verhältnisse. Das *Herz* ist röntgenologisch und autoptisch klein. MOEHLIG berichtet über ein verlängertes R—T-Intervall im Elektrokardiogramm.

Der *Grundumsatz* ist stets erniedrigt, die spezifisch-dynamische Wirkung häufig aber nicht regelmäßig vermindert. Die Kombination von starker Abmagerung mit herabgesetztem Grundumsatz ist sehr auffallend. Es liegt ein Minimalstoffwechsel vor, wie wir ihn bei schweren Kachexien anderer Ursache auch kennen. Auch die meist erniedrigte *Körpertemperatur* weist auf die verminderte Verbrennungsintensität hin. Die Ursache dieser Erscheinung beruht auf einem Mangel an thyreotropem Hormon. Durch Injektion dieses Hormons ist man bei SIMMONDS-Kranken in der Lage, den Grundumsatz zu heben und die spezifisch-dynamische Wirkung zu normalisieren.

Die *Harnmengen* der Kranken sind auffallend klein, das Flüssigkeitsbedürfnis ist herabgesetzt. ZONDEK fand eine Wasserretention bei Belastung. Die spezifischen Gewichte des Harns sind meist sehr hoch. Störungen des Kochsalzstoffwechsels sind selten beobachtet. v. BERGMANN berichtet über eine herabgesetzte Diurese bei starkem Durst, die jedoch von starken wässerigen Stuhlentleerungen begleitet waren. Auch die Hautwasserabgabe ist entsprechend dem herabgesetzten Grundumsatz vermindert.

Der *Magen- und Darmtractus* weist eine verminderte Peristaltik auf. Der Magen ist atonisch. Im Magensaft findet sich eine Achylie. Es besteht fast immer eine Obstipation. Auf abdominelle Beschwerden in Form von Leibschmerzen und schwersten Koliken, verbunden mit Erbrechen, hat insbesondere v. BERGMANN hingewiesen. Es kann das Bild einer Gallenkolik völlig vorge-täuscht werden. Die Kenntnis dieser abdominellen Symptome ist wichtig, da sie häufig zu Fehldiagnosen und zur Laparotomie geführt haben.

Das *Blutbild* zeigt eine sekundäre Anämie, die hohe Grade annehmen kann (LUCACER, 1,6 Mill. Erythrocyten). Im Ausstrich finden sich eine Eosinophilie und eine Lymphocytose. Die Senkungsgeschwindigkeit nimmt ab.

Sehr charakteristisch und diagnostisch von großer Bedeutung sind die Änderungen an *Haut, Haaren, Zähnen und Nägeln*. Die Haut wird dünn und atrophisch, ist im Beginn häufig etwas gedunsen, später mehr trocken und runzelig. Die Hautfarbe ist blaß und weist gelbbraunliche Pigmentationen von fleckiger Anordnung, insbesondere im Gesicht, auf. Die Extremitäten sind kühl und leicht cyanotisch. Die Zähne werden in verstärktem Maße cariös und fallen mitunter vollständig aus. Man hat dies auf den Schwund des Processus alveolaris zurückgeführt. Die Nägel werden brüchig und rissig. Die Haare gehen in Büscheln aus. Auch bei Frauen ist eine Glatzenbildung nicht selten. Die Sekundärbehaarung fehlt völlig. Die Kranken sehen um viele Jahre älter aus als ihrem Alter entspricht.

Die *subjektiven Empfindungen* bestehen in erster Linie in der allgemeinen Mattigkeit und Müdigkeit. Zuweilen ist der Schlaf gestört, zuweilen besteht erhöhtes Schlafbedürfnis bis zur Schlafsucht (PRIBRAM). Die Abmagerung fällt mehr der Umgebung auf, als daß sie die Kranken selbst beunruhigt. Es besteht ein direkter Widerwille gegen jede Nahrungsaufnahme, insbesondere gegen Fett. Eine erzwungene Ernährung führt häufig zu Erbrechen. An Schmerzzuständen sind die abdominellen Beschwerden bereits erwähnt. Klagen über Kopfschmerzen sind sehr häufig, auch wenn kein Tumor die Ursache des Zustandes ist.

Sehr wichtig sind die *psychischen Änderungen*. Die Kranken sind stumpf und träge oder auch hypersensibel. Selbstmord und gelegentlich depressive Psychosen, die sogar eine Anstaltsbehandlung erforderlich machen, kommen vor. Im Vordergrund steht jedoch auch in psychischer Hinsicht eine allgemeine Atonie, ein Darniederliegen der gesamten Vitalität. Die Kranken sind unlustig zu jeglicher Betätigung. Sie geben nur schwer und langsam Auskunft. Die Sprache ist monoton. Es sind auch Sprach- und Schriftstörungen beobachtet. Häufig vollziehen sich völlige Charakterumwandlungen mit Hervortreten kindlicher und hysterischer Züge. Letztere können das Bild derart beherrschen, daß auch der Arzt eine reine Hysterie diagnostiziert. Nicht selten wurden die Kranken aus diesem Grunde einer langdauernden psychotherapeutischen Behandlung unterzogen (BICKEL). Auch Anfälle hysterischer und epileptischer Natur kommen vor. Sie können durch eine Hypoglykämie ausgelöst werden (WILDER und KYLIN), sind jedoch von echten epileptischen Anfällen kaum zu unterscheiden und können sogar tödlich enden (BRATTON). Die Ursache der nicht hypoglykämischen Anfälle bleibt häufig ungeklärt, zumal dann, wenn, wie in dem Fall von BRATTON, kein Tumor, sondern nur eine einfache Fibrose der Hypophyse vorliegt.

Wie bei allen hypophysären Erkrankungen, wird man auch bei diesen Kranken immer eine *Röntgenaufnahme der Sella* vornehmen müssen, da nicht selten ein Tumor das Krankheitsbild auslöst. Unter diesen Bedingungen kommen auch Opticusstörungen vor. Im allgemeinen ist die Sella intakt. BOINE und HOET haben Knochenbrücken zwischen den Proc. clin. und Verkalkungen,

aus denen sie auf Cystenbildung schlossen, gefunden. Derartige Beobachtungen sind wichtige Hinweise, man wird ihnen aber keine allzu große diagnostische Bedeutung zusprechen.

c) Pathologische Anatomie und Ätiologie. Die Zerstörung der Hypophyse kann die Folge sein von Blutungen, Infarkten, Thrombosen, spezifischen und unspezifischen Entzündungsprozessen, Tumoren und Metastasen. Als Ursache der Blutungen spielen Traumen eine recht große Rolle. Sie können der Krankheitsentwicklung lange voraufgehen. Besonders interessant ist in dieser Hinsicht ein Fall von BERBLINGER, in dem 1911 eine Depressionsfraktur des linken Scheitelbeines aufgetreten war und seit 1927 Zeichen einer SIMMONDSschen Kachexie bestanden als Folge einer Blutung und reaktiver Entzündungsvorgänge in der Hypophyse. Diese bezieht BERBLINGER auf das 1911 erfolgte Trauma. Embolien sind von SIMMONDS zuerst als Ursache erkannt und später immer wieder gefunden worden, obwohl die Herkunft häufig nicht mit Sicherheit festgestellt werden kann. REYE betont demgegenüber die größere Häufigkeit thrombotischer Prozesse, insbesondere im Anschluß an Graviditäten. Die besondere Beanspruchung der Hypophyse in der Gravidität kann auch eine Involution der Hypophyse ohne anatomisches Substrat zur Folge haben. Tumoren führen zur SIMMONDS-Krankheit, wenn sie einen Druck auf die Hypophyse ausüben. Wie die Beobachtung von WEINSTEIN lehrt, kann unter diesen Bedingungen schon eine partielle Zerstörung der Hypophyse zur Krankheitsauslösung genügen. Die Atrophie des Vorderlappens als Folge von embolischen oder thrombotischen Prozessen ist die häufigste Ursache. Sie wurde von ÉTIENNE und ROBERT unter 40 Fällen 25mal gefunden.

In all diesen Fällen hat der zugrunde liegende Krankheitsprozeß eine mehr oder weniger vollständige Zerstörung des Hypophysenvorderlappens zur Folge. Man hat aber auch Fälle beobachtet, in denen bei völlig entwickeltem Krankheitsbild der Hypophysenvorderlappen intakt war.

Die Krankheit stellt einen Unterfunktionszustand des Hypophysenvorderlappens dar. Die Gesamtgruppe der Vorderlappenhormone wird vermindert produziert. Ob der Hypofunktionszustand, wie es insbesondere REYE betont, ganz auf den Vorderlappen beschränkt ist, scheint etwas fraglich, da die Störungen der Motilität des Magen- und Darmtraktes und die Oligurie auch an solche des Hinterlappens denken lassen. Eine Unterfunktion des gesamten endokrinen Systems ist die Folge. Es ergibt sich eine pluriglanduläre Insuffizienz. Die Ursache der Kachexie ist umstritten. Im Tierversuch wird sie auch nach völliger Entfernung des Hypophysenvorderlappens meist vermißt. Bei ungenügender Technik und Verletzung des Zwischenhirns hingegen wurde sie in den ersten Versuchen einer Hypophysenentfernung beobachtet. Diese Beobachtung sowie die Tatsache, daß sich häufig bei rein cerebralen Prozessen ähnliche kachektische Zustände entwickeln können (CUSHING und HOET), deutet darauf hin, daß für die Entwicklung der Kachexie eine Störung des Zwischenhirns verantwortlich gemacht werden muß.

d) Formen. Eingangs wurde bereits erwähnt, daß wir heute den Begriff der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz sehr viel weiter fassen und in den letzten Jahren gelernt haben, daß eine ganze Reihe von Zuständen, wie sie z. B. als Magersucht oder als „forme fruste“ der SIMMONDSSchen Krankheit beschrieben wurde, mit in die große Krankheitsgruppe der Vorderlappeninsuffizienz eingereiht werden muß. Die anatomischen Unterlagen dieser Fälle sind meist sehr dürftig, doch wird man heute auf Grund der Erfahrungen mit anderen larvierten Formen endokriner Störungen nicht daran zweifeln, daß es Dysfunktionen endokriner Drüsen gibt, für die ein mit unseren heutigen Methoden nachweisbares anatomisches Substrat nicht vorhanden ist. Das führende

Symptom, das allen Fällen von Vorderlappeninsuffizienz gemeinsam ist, sind der völlige Mangel an Appetit und die Abmagerung, zwei Vorgänge, die Hand in Hand gehen. Man hat davon gesprochen, daß die destruktiven Tendenzen im Organismus bei diesen Kranken die Oberhand gewinnen (WEIZSÄCKER u. a.). Bei den engen Beziehungen der Vitalität zu psychischen Vorgängen ist die weitere Frage aufgetaucht, welches der primäre Vorgang in diesen Fällen ist, der Zusammenbruch der Vitalität, vielleicht als Folge einer psychischen Konfliktsituation, oder die Vorderlappeninsuffizienz. Im einzelnen Fall wird sich das häufig nicht entscheiden lassen. Es fragt sich nur, ob nicht auch schwere psychische Konflikte eine Vorderlappeninsuffizienz zur Folge haben können. Ich glaube mit v. BERGMANN, SCHUR und MEDVEI u. a., daß wir diese Frage durchaus bejahen dürfen. Ebenso wie heute niemand an der Auslösung eines Basedows durch psychische Traumata zweifelt oder wie wir den Einfluß psychischer Erlebnisse auf die Ovarialtätigkeit zur Genüge kennen, dürfte wohl auch eine Beeinflussung der Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens auf dem Wege über das Großhirn und das vorgeschaltete Zwischenhirn möglich sein.

Wir können also verschiedene Formen von Vorderlappeninsuffizienz unterscheiden. 1. Solche, denen eine anatomisch nachweisbare Destruktion des Vorderlappens zugrunde liegt, und zwar entweder als Erkrankung der Hypophyse selbst oder als Folge von Zerstörung der Hypophyse durch Tumoren der Nachbarschaft und 2. solche Formen, bei denen die Insuffizienz durch Rückwirkungen von seiten des endokrinen bzw. nervösen Systems, z. B. durch ovarielle oder neurotische Prozesse, ausgelöst wird (SCHUR und MEDVEI).

e) **Verlauf und Prognose.** Der Verlauf der Erkrankung ist sehr wechselnd. Neben Fällen, die innerhalb weniger Monate unaufhaltsam zum Tode führen, gibt es Beobachtungen, in denen sich die Krankheitsdauer über 10—20 Jahre erstreckt. REICHE beobachtete einen Fall mit einer Krankheitsdauer von 44 Jahren. In jedem Stadium ist ein Stillstand wie eine spontane Besserung möglich. Die Besserung kündigt sich durch einen Stillstand in dem Körpergewicht und durch Hebung des Allgemeinbefindens an. Im allgemeinen kann als Regel gelten, daß die Prognose schlecht ist, wenn die Kachexie und die allgemeine Hinfälligkeit sehr ausgesprochen vorhanden sind. Ist die Grundkrankheit eine Lues, so läßt sie sich durch eine spezifische Behandlung weitgehend beeinflussen. Die Prognose der von v. BERGMANN als Magersucht bezeichneten Formen ist im allgemeinen besser als die der SIMMONDSSchen Krankheit im engeren Sinne, aber auch nicht restlos gut. Diese Form der Vorderlappeninsuffizienz entwickelt sich mit Vorliebe bei jungen Mädchen zur Zeit der Pubertät und kann mehrere Jahre dauern, doch sind spontane Besserungen jederzeit möglich. Meistens entwickelt sich aber, wenn einmal ein gewisser Grad der Magerkeit erreicht ist, ein Dauerzustand. Die Prognose aller Fälle von Vorderlappeninsuffizienz ist schließlich weitgehend davon abhängig, ob zur richtigen Zeit die richtige Therapie mit Konsequenz durchgeführt wird.

f) **Diagnose und Differentialdiagnose.** Die kardinalen Symptome fortschreitender Abmagerung kombiniert mit genitalen Störungen, erniedrigtem Grundumsatz, körperlicher Hinfälligkeit, psychischen Störungen, Appetitlosigkeit und evtl. abdominellen Beschwerden gestatten in ausgeprägten Fällen ohne Schwierigkeit die Diagnose. Diese Symptome fehlen auch in beginnenden Fällen nicht, doch ist der Grad ihrer Ausbildung verschieden. Es können diese oder jene Symptome, wie die allgemeine Hinfälligkeit, die abdominellen Beschwerden, die psychischen Störungen oder der erniedrigte Grundumsatz so im Vordergrund stehen, daß die richtige Diagnose verkannt wird. So sind Verwechslungen mit Myxödem, abdominellen Erkrankungen, hysterischen

Zuständen oder echten Psychosen durchaus möglich. Hat sich bereits ein Zustand der Kachexie entwickelt, so ist die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber anderen Zuständen dieser Art notwendig. In diesem Krankheitsstadium sind Verwechslungen mit allen chronischen Krankheiten, die zur Kachexie führen, möglich. Die Diagnose der SIMMONDS-Krankheit läßt sich in diesen Fällen nur per exclusionem stellen, indem eine sorgfältige klinische Untersuchung die anderen in Frage kommenden Ursachen ausschließt. Schwierig kann auch die Abgrenzung gegenüber der ADDISONschen Krankheit sein. Adynamie, erniedrigter Blutdruck und allgemeine Hinfälligkeit sind bei beiden Krankheiten eigen. Die Pigmentierungen in der besonderen Anordnung (Schleimhäute!) charakterisieren die ADDISONsche Krankheit. Der erniedrigte Grundumsatz hingegen ist für die SIMMONDSsche Krankheit charakteristischer. Die Abgrenzung gegenüber dem Myxödem dürfte im allgemeinen nicht schwer sein.

g) **Therapie.** Die spezifische Therapie der Vorderlappeninsuffizienz ist die Hormonbehandlung bzw. die in neuerer Zeit vielfach empfohlene Drüsenimplantation. Diese Organtherapie kann je nach Lage des Falles durch Hormone anderer endokriner Drüsen unterstützt werden. In erster Linie kommen Nebennierenrindenextrakte in Frage, die in letzter Zeit vielfach mit bestem Erfolg Anwendung gefunden haben (Abb. 34 a u. b).

Die Wirkung ist verständlich, da viele Züge in dem Krankheitsbild auf die Insuffizienz der Rinde hinweisen. Außerdem kommt eine Behandlung mit Schilddrüsenpräparaten — evtl. auch mit Keimdrüsenhormonen — in Frage, je nachdem, wieweit eine Unterfunktion dieser Drüsen das klinische Bild beherrscht. Größte Bedeutung kommt der Ernährung zu. Bei dem starken Widerwillen gegen jede Nahrungsaufnahme muß eine jede Ernährungstherapie mit einer entsprechenden psychischen Beeinflussung kombiniert werden. Hier bedarf vor allem die Frage einer Klärung, wie weit das Krankheitsbild neurotisch bedingt bzw. mitbedingt ist. Im allgemeinen wird man sich bezüglich der Ernährung den Wünschen der Kranken möglichst anpassen und hinsichtlich Aufmachung und Zubereitung der Kost auf all die kleinen Mittel achten, die dazu angetan sind, den Appetit zu fördern. SCHELONG hat eine besonders kohlehydratreiche Kost empfohlen, mit der er sehr gute Erfolge erzielte. Gleichzeitige Gaben von kleinen Insulindosen zur Mastkur

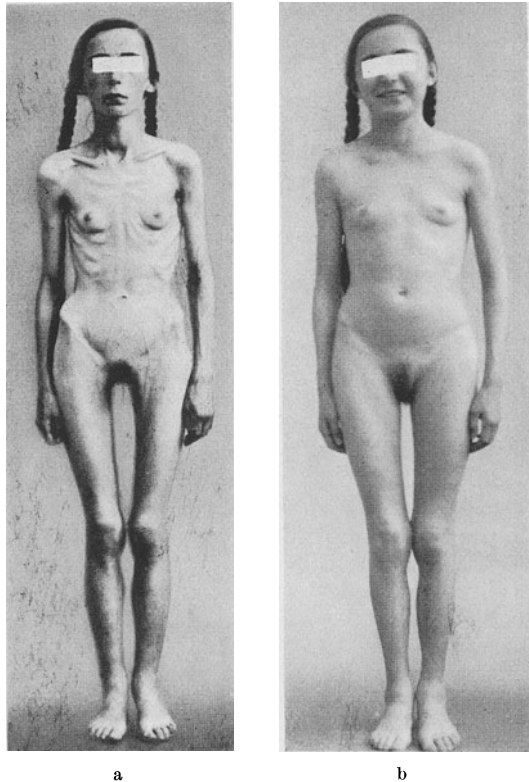


Abb. 34 a und b. 14jähriges Mädchen mit hypophysärer Magersucht. a bei Krankenhausaufnahme. b nach Behandlung mit Hypophysenvorderlappen- und Nebennierenrindenpräparaten. (Nach STRAUBE.)

sind vielfach empfohlen und versucht worden. Ich selbst habe mich nie von einem Einfluß überzeugen können. Mit psychisch diätetischen Maßnahmen allein kommt man selten zum Ziel. Diese stellen nur die Grundlage dar für eine Organtherapie. Ist durch eine derartige kombinierte Behandlung einmal das Eis gebrochen, so ist es erstaunlich und erfreulich zu sehen, wie die Kranken innerhalb relativ kurzer Zeit in seelischer und körperlicher Beziehung aufblühen. Eine Verschickung in Sanatoriumsbehandlung in Gebirgs- oder Seeklima kann auch versucht werden, ist aber nur in den leichteren bis mittelschweren Fällen bzw. in solchen Fällen anzuraten, in denen die Wendung zur Besserung bereits eingetreten ist. Alle schweren Fälle mit hochgradiger Abmagerung gehören in ärztliche, evtl. auch klinische Behandlung.

XI. Der Diabetes insipidus.

a) Vorkommen. Wir können zwei Formen der Erkrankung unterscheiden, die idiopathische und die symptomatische. Erstere entwickelt sich meist auf angeborener Basis, das Leiden tritt dann schon in frühester Kindheit auf. Letztere kann durch die mannigfachsten Störungen, wie Traumen, Tumoren, Cysten, basale Meningitiden, luische oder tuberkulöse Prozesse in der Hypophyse wie durch Metastasierungen in den Hypophysenhinterlappen ausgelöst werden. Die genuine Form ist seltener und ihre Abgrenzung gegenüber den nervösen Polydipsien schwierig. Sie ist ausgesprochen familiär. Am besten untersucht in dieser Hinsicht ist der Stammbaum einer Familie von WEIL. Er wurde von WEIL jr., von JUST und CAMERER bis zu der 6. Generation verfolgt, und es ergab sich ein Verhältnis von Kranken zu Gesunden wie 35 : 33. Dieses Zahlenverhältnis spricht für einen dominanten Erbgang. Derart familiäre Fälle sind auch von anderer Seite beobachtet worden, so von CHESTER, der in vier Generationen 7 Fälle ermittelte. Wir müssen annehmen, daß eine konstitutionelle, erbliche Regulationsstörung der Erkrankung zugrunde liegt. Die Verteilung auf die beiden Geschlechter ist ziemlich gleichmäßig, nur bei den genuinen Formen überwiegen die Männer stark. LIKINT berichtet z. B. über 12 Fälle, die ausschließlich Männer betrafen.

b) Symptomatologie. Die Kardinalsymptome der Erkrankung sind Polydipsie und Polyurie. Von einer Polyurie sprechen wir, wenn die Harnmenge 2 Liter täglich überschreitet. Die Flüssigkeitsaufnahme steigt um den entsprechenden Betrag an. Der Grad der Störung ist sehr verschieden. Man hat Fälle beobachtet, in denen Harnmenge wie Flüssigkeitsaufnahme bis zu 40 Litern täglich betragen (TROUSSEAU). Das sind aber Ausnahmen. Gewöhnlich liegen Harnmenge und Flüssigkeitsaufnahme zwischen 4—10 Litern pro Tag. Die Größe der Polyurie ist kein Maß für die Schwere der Erkrankung. Der ausgeschiedene Harn zeigt immer ein niedriges spezifisches Gewicht, und der später noch zu besprechende Durstversuch zeigt an, daß die Nieren nicht in der Lage sind, den Harn zu konzentrieren. Diese Konzentrationsschwäche betrifft in erster Linie die Chlorionen, außerdem auch die Natrium- und das Bicarbonation. Das Konzentrationsvermögen für Stickstoff ist ungestört. Die Störung im Wasserhaushalt tritt meist sehr plötzlich auf. Das erste Symptom, das den Kranken auffällt, ist der starke Durst. Bei den genuinen Formen sind die Polydipsie und Polyurie über Jahre konstant, bei den symptomatischen dagegen sowohl in bezug auf das Ausmaß, als auch auf die Dauer einem Wechsel unterworfen. Das Verschwinden der Störung kann durch äußere Eingriffe oder Ereignisse veranlaßt werden. So hat man wiederholt beobachtet, daß fieberhafte Krankheiten die Polyurie zum Verschwinden bringen. UMBER hat darüber berichtet, daß die operative Entfernung doppelseitiger Ovarialtumoren einen

Diabetes insipidus heilte. Die Gravidität kann als auslösende, aber auch als bessernde Ursache wirken. Die genuinen Formen zeichnen sich durch eine größere Konstanz und längere Dauer aus.

Störungen des *Stoffwechsels* und der übrigen *endokrinen Organe* sind bei dem Diabetes insipidus nicht so häufig wie bei anderen hypophysären Erkrankungen. Kombinationen zwischen Diabetes insipidus und Dystrophia adiposogenitalis sind häufig, solche mit Magersucht bzw. SIMMONDSscher Kachexie dagegen seltener. Erwähnenswert sind die gelegentlich gleichzeitig bestehenden Störungen des Kohlehydratstoffwechsels. Bei Kohlehydratbelastungen finden sich Zuckerkurven wie bei latenter Diabetes. FREUND und SCHUNTERMANN berichten über eine Kombination zwischen Diabetes insipidus und Diabetes mellitus. LABBÉ und DREYFUSS beobachteten die Entwicklung eines echten Diabetes mellitus, der später auch gut auf Insulin ansprach, bei einem schon länger bestehenden, wahrscheinlich genuinen Diabetes insipidus. DUVOIR und Mitarbeiter berichteten über eine Frau mit Diabetes insipidus, die 3 Graviditäten durchmachte, in denen sich der Diabetes insipidus immer vom 4. Monat ab zurückbildete. Im 3. Wochenbett entwickelte sich eine Fettsucht und ein Diabetes mellitus, der zum Tode im Koma führte. Störungen des Eiweißstoffwechsels und des Mineralhaushaltes treten bei Diabetes insipidus nicht auf. Das Konzentrationsvermögen für Stickstoff ist nicht gestört, die Bilanzen bleiben nach den Feststellungen von E. MEYER normal.

Die übrigen endokrinen Drüsen bleiben in der Regel intakt. Über eine Hypofunktion der Keimdrüsen wird zwar berichtet, doch ist dieses Symptom nur bei den idiopathischen Formen häufiger. Störungen in der Tätigkeit der Schilddrüse, der Nebennieren oder der Nebenschilddrüse sind nicht bekannt. Die nicht selten beobachteten labilen Temperaturen sind Ausdruck einer gleichsinnigen Störung der Temperaturregulierung (E. MEYER).

Auch an den inneren Organen finden sich keine Veränderungen. Trotz der enormen Belastung durch die großen Flüssigkeitsmengen bleiben Herz, Gefäße und Nieren immer intakt.

Der starke, nahezu unstillbare Durst steht im Vordergrund der subjektiven Empfindungen. Wird er hinreichend befriedigt, so sind die subjektiven Beschwerden sehr gering, falls nicht andere der Erkrankung zugrunde liegende Prozesse (Tumoren usw.) solche verursachen. Durst und Polyurie können lästig werden dadurch, daß sie die Nachtruhe stören, insbesondere dann, wenn eine Nykturie hinzutritt. Bei den genuinen Formen tritt eine absolute Gewöhnung an den Zustand ein. In psychischer Hinsicht machen diese Kranken häufig einen etwas labilen Eindruck und weisen psychopathische Züge auf, auch epileptische Anfälle hat man beobachtet. Im übrigen kann das Leiden jahrzehntelang bestehen, ohne irgendwelche merkbaren subjektiven Beschwerden zu verursachen.

e) **Pathologische Anatomie und Ätiologie.** Eine Durchsicht der Literatur der pathologisch-anatomischen Befunde, die den Fällen mit symptomatischem Diabetes insipidus zugrunde liegen, ergibt ein außerordentlich mannigfaltiges und buntes Bild. Ein Diabetes insipidus kann entstehen durch Zerstörung der Hypophyse, insbesondere des Hypophysenhinterlappens, durch basale Krankheitsprozesse, durch Unterbrechung der Verbindung zwischen Hypophyse und Zwischenhirn und Zerstörung der Kerngebiete des Zwischenhirns (STÄEMMLER).

Zerstörungen des Hypophysenhinterlappens mit Diabetes insipidus sind als Folge von Metastasierungen in den Hinterlappen, selten in den Vorderlappen (KIYONO), beobachtet worden. SIMMONDS fand in 10 einschlägigen Fällen 4mal, SCHMORL in 8 Fällen 3mal einen Diabetes insipidus. Eine Zerstörung des Hypophysenhinterlappens kann auch auf dem Boden einer Gummenbildung erfolgen.

Basale Prozesse, Meningitiden auf luischer und tuberkulöser Basis, Hypophysengangsgeschwülste oder Cysten, Schädigungen der Zwischenhirnzentren durch Entzündungsprozesse, Gefäßerkrankungen, Tumoren oder ein Hydrocephalus können einen Diabetes insipidus auslösen. FINK fand in 107 Sektionsfällen von Diabetes insipidus in 63% Gewächse an der Hirnbasis als Ursache. Eine praktisch recht wichtige Rolle spielen noch Traumen. Auch eine einfache Comotio kann genügen. Die Prognose dieser Formen ist günstiger, die Störung meist nur vorübergehend. Es gibt keine Erkrankung des Hypophysenzwischenhirnsystems, bei der ein Diabetes insipidus nicht auftreten kann.

Das Gesamtbild der Störungen des Wasserhaushaltes beim Diabetes insipidus ist außerordentlich mannigfaltig, und es hat daher von jeher nicht an Versuchen gefehlt, eine gewisse Ordnung in diese Vielgestaltigkeit zu bringen. Zunächst ist es naheliegend, die 3 Kardinalstörungen: die Polydipsie, Polyurie und das mangelnde Konzentrationsvermögen für Kochsalz in eine kausale Verknüpfung miteinander zu bringen. Einer dieser 3 Faktoren ist die primäre Störung, die übrigen sind die Folge. Alle 3 Möglichkeiten, die sich hieraus ergeben, finden sich in der Literatur als Hypothese vertreten. Es soll hier auf Einzelheiten nicht eingegangen, sondern nur betont werden, daß die theoretisch so naheliegende kausale Verknüpfung der 3 Symptome nicht notwendig vorhanden zu sein braucht. Damit soll aber nicht gesagt sein, daß dies immer der Fall ist. Andere Beobachtungen zeigen, daß zuweilen die Polyurie, in anderen Fällen die Konzentrationsschwäche der Nieren, die zuerst von E. MEYER in ihrer Bedeutung erkannt wurde, das Primäre ist. LICHTWITZ vertritt den Standpunkt, daß als primäre Ursache eine isolierte Störung der Konzentrationsfähigkeit der Nieren für Kochsalz vorliegt. I. BAUER unterscheidet je nachdem, welches der 3 Symptome das primäre ist, 3 verschiedene Formen. VEIL sieht das Wesen der Störung in dem geänderten Wasserbindungsvermögen des Gewebes und unterscheidet eine hyper- und hypochlorämische bzw. hydrolabile und hydrostabile Form. Doch ist diese Einteilung von VEIL von der überwiegenden Mehrzahl der Autoren nicht anerkannt worden. E. MEYER und MEYER-BISCH unterscheiden eine leichte Form mit nur gestörter Nierentätigkeit und eine schwere, bei der auch das Wasserbindungsvermögen der Gewebe geändert ist.

Zusammenfassend läßt sich zu diesen Einteilungsversuchen, von denen nur die wichtigsten aufgeführt wurden, sagen, daß keiner der Mannigfaltigkeit der klinischen Erscheinungen voll gerecht wird. Es ist möglich, daß in einem Teil der Fälle kausale Verknüpfungen zwischen den einzelnen Symptomen vorliegen, aber ebenso sicher ist es, daß dies nicht notwendig der Fall zu sein braucht. Polyurie, Polydipsie und Konzentrationsschwäche der Nieren, sowie die Änderungen in der Blutzusammensetzung können unabhängig voneinander als Zeichen einer Erkrankung des Hypophysenzwischenhirnsystems auftreten.

Hinterlappenextrakte können in den meisten Fällen die Störung völlig kompensieren, und zwar nicht nur die Störung der Wasseraufnahme und -ausscheidung, sondern auch die des Mineralhaushaltes. Sie stellen wieder normale Verhältnisse her. Trotz des experimentell erwiesenen rein peripheren Angriffspunktes des Hormons gibt es eine Reihe von Fällen, die nicht auf die Therapie ansprechen. Die Annahme von VEIL, daß die hypochlorämische Form therapieresistent ist, hat sich nicht bewahrheitet. In erster Linie sprechen solche Fälle therapeutisch nicht an, in denen als Ursache cerebrale Prozesse mit Zerstörung der Kernregion vorliegen.

Die Entstehungsursache des Diabetes insipidus kann noch nicht befriedigend erklärt werden. So sicher es ist, daß alle Symptome durch Hormonzufuhr normalisiert werden können, ebenso sicher ist es, daß ein bloßer Hormonmangel nicht die alleinige Ursache darstellt. Die Bedeutung einer — ganz allgemein gesagt —

gestörten Funktion in dem engen Zusammenspiel Hypophyse-Zwischenhirn ist vom klinischen Gesichtspunkt aus unverkennbar. Es ist möglich, daß es rein hormonale oder rein zentrale Fälle gibt. Die Mehrzahl der Fälle dürfte jedoch Mischfälle darstellen. Die Klinik lehrt, daß die zentrale Genese die häufigste ist.

d) Verlauf und Prognose. Die Prognose ist von dem Grundleiden abhängig. Die idiopathischen Formen bleiben meist ohne wesentliche Beeinträchtigung des Trägers das ganze Leben hindurch bestehen. Die symptomatischen sind in ihrer Intensität einem Wechsel unterworfen und können spontan verschwinden.

e) Diagnose und Differentialdiagnose. Der Durstversuch ist zur Unterscheidung, ob ein echter Diabetes insipidus oder nur eine neurotische Störung vorliegt, entscheidend. Die gewohnheitsmäßige Aufnahme großer Flüssigkeitsmengen führt, wie zuerst von RENGIER, später von OEHME, KUNSTMANN u. a. gezeigt wurde, zu dem Bilde eines echten Diabetes insipidus. Es kann sich ein direkter Zwang zur Wasseraufnahme einstellen, der kaum zu überwinden ist. Erst im Durstversuch klären sich die Verhältnisse. Bei einer neurotischen Polydipsie führt die Wassereinschränkung zu einem Anstieg des spezifischen Gewichts und zu kleinen Harnmengen. Beim echten Diabetes insipidus hat der Wasserentzug schwerste subjektive Störungen zur Folge, die häufig einen psychotischen Charakter annehmen, aber nach VEIL, im Gegensatz zu der Meinung anderer, nie wirkliche Schädigungen des Betreffenden zur Folge haben. LICHTWITZ hat vorgeschlagen, diesen häufig nur mit Schwierigkeit durchzuführenden Wasserversuch durch eine Kochsalzzulage zu ersetzen. Tritt nunmehr ein Anstieg der Chlorkonzentration des Harns über die des Blutes ein, so spricht das gegen einen echten Diabetes insipidus. Der negative Versuchsausfall besagt hingegen nichts. Die gleichzeitige Analyse des Chlorgehaltes von Blut und Harn ist erforderlich. Die Entscheidung, ob ein idiopathischer oder symptomatischer Diabetes insipidus besteht, ist dann leicht, wenn die Störung in früher Jugend begann und eine familiäre Belastung vorliegt. Andere Formen der Polyurie, so in der Rekonvaleszenz, bei Schrupfnieren und Prostatahypertrophie lassen sich unschwer abgrenzen. Die Polyurien bei Migräne, Epilepsie oder auch die Urina spastica sind kurzdauernde Ereignisse, die kaum zu Verwechslungen Anlaß geben.

f) Therapie (Hormontherapie s. S. 102). Die Hormontherapie mit Hypophysenhinterlappenextrakt oder -pulver wird und muß immer die Grundlage der therapeutischen Bemühungen abgeben. Außer dieser Therapie kommt der Versuch in Frage, die Flüssigkeitsmengen zu beschränken, da sich echte und nervöse Polydipsie häufig kombiniert finden. Einige Kranke — und zwar nach VEIL insbesondere die hydrolabilen — sprechen gut auf die von TALQUIST eingeführte salzarme Kost an. Von weiteren therapeutischen Versuchen sei die gelegentlich gute Wirkung des Salyrgans erwähnt (J. BAUER und B. ASCHNER). Eine unspezifische Fiebertherapie ist auf Grund der günstigen Wirkung von Infektionskrankheiten wiederholt mit Erfolg durchgeführt worden. An weiteren Hormonen wurden Insulin und die Sexualhormone angewandt, insbesondere dann, wenn Sexualstörungen vorlagen. So berichtete VILLA über eine günstige Beeinflussung in 17 von 19 Fällen durch Insulin. LIKINT behandelte Männer erfolgreich mit Keimdrüsenpräparaten. TROISIER und DUBOIS erzielten bei einer Frau, deren Diabetes insipidus in der Gravidität verschwand, durch 4500 ME. Follikulin pro Tag ein Absinken der Harnwege von 8 auf $2\frac{1}{2}$ Liter. Erwähnt seien auch noch die günstigen Wirkungen, die SCHERF mit Pyramidon erhielt. Bei luischer Genese ist eine spezifische Therapie meist von Erfolg begleitet. Bei einem symptomatischen Diabetes insipidus kommt Röntgenbestrahlung oder operative Entfernung des Tumors in Frage. Sehr eindrucksvoll ist die Beobachtung von BELLONI und MAZZINI, die durch Punktion einer intrasellaren Cyste einen Diabetes insipidus heilen konnten.

Die habituelle Oligurie. MÉHES und MOLITOR fanden als Folge der Zerstörung der medialen Teile des Hypothalamus eine Oligurie. Auch LESCHKE stimmt mit diesen Befunden überein. RICHTER beobachtete in seinen bereits oben erwähnten Versuchen an Ratten eine Oligurie mit hohem spezifischen Gewicht, wenn der Hinter- wie Vorderlappen partiell entfernt worden war.

Klinisch ist die Oligurie bei hypophysären Krankheiten bei weitem seltener und wohl auch weniger beachtet worden als die Polyurie. Die kleinen Harnmengen gehen mit hohen spezifischen Gewichten und geringer Flüssigkeitsaufnahme einher. Auch hier kennen wir sog. idiopathische Formen und Formen, die als Begleitsymptom hypophysärer Erkrankungen auftreten. Bei Durchsicht der klinischen Literatur zur Frage der primären Oligurie (R. SCHMIDT, I. BAUER), wie sie kürzlich von H. CURSCHMANN zusammengestellt wurde, ergibt sich, daß die Genese dieses Zustandes sicher nicht einheitlich ist. Am häufigsten findet sich Oligurie bei der SIMMONDSSchen Krankheit, bei der sie als Ausdruck des Darniederliegens der gesamten Stoffwechselforgänge gewertet wird. Auch bei Tumoren des Zwischenhirnsystems ist sie beobachtet worden. In dem Fall von JUNGSMANN bestand gleichzeitig eine schwere Störung des gesamten Wasser- und Kochsalzhaushaltes, die sich in Ödemen und stark erniedrigtem Eiweiß- und Kochsalzgehalt des Blutes äußerte. GRASSHEIM fand in seinem Fall, daß der Liquor des Kranken im Tierversuch eine stark diuresehemmende Wirkung auslöste. Diese Beobachtung würde dafür sprechen, daß neben der Zerstörung nervöser Zentren auch eine hormonale Überproduktion die Ursache darstellen kann.

Die Nykturie. R. SCHMID und LICHTWITZ haben darauf hingewiesen, daß man bei manchen hypophysären Erkrankungen eine Nykturie beobachten kann. Das normale Verhältnis von Tag- zur Nachtharnmenge ist nicht nur die Folge der mangelnden Flüssigkeitszufuhr in der Nacht, sondern ein rhythmisches Geschehen, das den übrigen tagesperiodischen Abläufen vieler Lebensvorgänge an die Seite gestellt werden muß (A. JÖRES). Die Steuerung dieser Rhythmen erfolgt in dem Hypophysenzwischenhirnsystem und auch die Hormonproduktion der Hypophyse spielt ursächlich eine Rolle. Hier kommt in erster Linie das Melanophorenhormon in Frage, das in seiner Bildung eine deutliche Abhängigkeit von Tag- und Nachtwechsel aufweist. Es ist wahrscheinlich, daß eine ähnliche Abhängigkeit auch für das Adiuoretin besteht. So ist es verständlich, wenn Erkrankungen in dem Hypophysenzwischenhirnsystem zu Rhythmusstörungen des Wasserhaushaltes führen.

Nykturie ist bis jetzt beobachtet worden bei Akromegalie, bei SIMMONDSScher Kachexie, bei Tumoren der Hypophyse und bei Diabetes insipidus.

E. Therapie mit Hypophysenhormonen.

I. Therapie mit Vorderlappenhormonen.

a) Allgemeine Richtlinien.

1. Hormonbehandlung mit Vorderlappenpräparaten.

Die Hypophysenpräparate des Handels stellen Gesamtextrakte aus dem Vorderlappen dar, die den gesamten Hormonkomplex in mehr oder weniger vollständiger Form enthalten. Von der großen Zahl der Hormone steht uns zu therapeutischen Zwecken nur das gonadotrope Hormon in der Form, wie es in dem Schwangerenharn ausgeschieden wird, isoliert zur Verfügung. Es ist jedoch fraglich, ob es überhaupt einen Sinn hat, eine Fraktionierung der Gesamtextrakte der Hypophyse in ihre einzelnen Komponenten vorzunehmen. Wir kennen klinisch keine hypophysäre Erkrankung, die nur auf den Ausfall bzw. auf die Mehrproduktion eines einzigen der verschiedenen Hormone hinweist. Wir sehen immer Störungen, die auf den Ausfall oder die Überproduktion eines

ganzen Hormonkomplexes bezogen werden können. Häufig ist auch die +-Funktion eines Hormons mit der —-Funktion anderer verknüpft. So stellt die Akromegalie eine +-Funktion dar in bezug auf das Wachstumshormon, das thyreotrope Hormon und die den Kohlehydratstoffwechsel regulierenden Hormone und eine —-Funktion in bezug auf die gonadotropen Wirkstoffe. Bei der SIMMONDSSchen Krankheit scheint der gesamte Hormonkomplex vermindert gebildet zu werden. Da es bei der Mannigfaltigkeit der klinischen Bilder im Einzelfall schwer zu entscheiden ist, welcher Hormonkomplex fehlt, ist es sicher für die Mehrzahl der Fälle das beste, den Gesamtkomplex, wie er in den einzelnen Präparaten vorliegt, therapeutisch zu verabfolgen, zumal nachteilige Folgen durch die Zufuhr der Vorderlappenhormone in den Mengen, wie sie uns in den Präparaten zur Verfügung stehen, nie beobachtet worden sind.

Andererseits gibt es aber Gesichtspunkte, die eine Aufspaltung des Hormonkomplexes aus therapeutischen Gründen erwünscht erscheinen lassen. Zunächst ist es möglich, daß die einzelnen in dem Gesamtextrakt vorliegenden Hormone sich gegenseitig beeinflussen. Für das gonadotrope und das Wachstumshormon ist dies sicher. Die gonadotropen Hormone hemmen die Wirkungen des Wachstumshormons. Es gibt weiter eine Reihe von Störungen, zu deren wirksamer Behandlung die in den Gesamtextrakten vorhandenen Hormonmengen zu gering sind. Dies gilt in erster Linie für das Wachstumshormon. Die von amerikanischen Autoren berichteten Erfolge in der Behandlung des Zwergwuchses mit diesem Hormon sind ungleich besser als die mit den Gesamtextrakten vorliegenden Erfahrungen. Erfolgversprechend wäre auch die Isolierung der gonadotropen Hormone, die mit den im Schwangerenurin vorhandenen nicht identisch sind, weiter die des thyreotropen, corticotropen und des Lactationshormons. Über sehr gute Erfolge mit dem letzteren Hormon haben KURZROK und Mitarbeiter bei 25 von 29 behandelten Frauen berichtet.

Die Präparate kommen sowohl in Tabletten- als auch in Injektionsform in den Handel. Die Frage, ob einer oralen oder parenteralen Therapie der Vorzug zu geben ist, ist schwer zu beantworten. Zwischen klinischer Erfahrung und experimenteller Forschung besteht hier ein Widerspruch. Die Tierversuche haben gezeigt, daß fast alle Teilkomponenten bei oraler Gabe ihre Wirksamkeit völlig verlieren bzw. wesentlich einbüßen. So ist das Wachstumshormon nach EVANS und LONG oral verabfolgt völlig unwirksam, das gonadotrope büßt nach JANSSEN und LOESER etwa das 20fache seiner Wirkung ein, das thyreotrope Hormon verliert nach LOESER seine Wirksamkeit vollständig, und COLLIP, ANDERSON und THOMSON stellten dasselbe für das corticotrope Hormon fest. Für die übrigen Hormone liegen zuverlässige Angaben noch nicht vor. In klinischer Hinsicht sind jedoch mit rein oraler Medikation von den verschiedensten Seiten so überzeugende Erfolge auch bei schweren Fällen von SIMMONDSScher Krankheit berichtet worden, daß an einer teilweisen enteralen Resorption wichtiger Hypophysenhormone kaum ein Zweifel bestehen kann. Aus der praktischen Erfahrung ergibt sich eindeutig, daß auch die orale Medikation von Erfolg ist. Nur wenn es sich um die Behandlung hypophysärer Wachstumsstörungen handelt, wird man unter allen Umständen der parenteralen Verabfolgung der Präparate den Vorzug geben.

Sehr schwierig ist die Frage der Testierung. Soweit überhaupt Testierungen vorgenommen werden, finden sich Deklarationen nur in bezug auf den gonadotropen Anteil (Präphyson, Preloban). Da nichts darüber bekannt ist, daß die 13 Hormone sich, wie es bei den Hinterlappenhormonen der Fall ist, immer in einem bestimmten Verhältnis finden, besagt die Testierung dieser einen Komponente in bezug auf die Güte des Präparates nicht allzuviel. Am zuverlässigsten ist die Einstellung am hypophysectomierten Tier.

2. Die Hormonbehandlung durch Implantation.

In der Behandlung der SIMMONDSSchen Krankheit und der hypophysären Magersucht ist in der letzten Zeit verschiedentlich über günstige Resultate durch Hypophysenimplantation oder Injektion einer Aufschwemmung von Hypophysensubstanz (MENZEL) berichtet worden, auch in solchen Fällen, in denen die Verabfolgung von Hypophysenpräparaten versagte (EHRHARD, VON BERGMANN, KYLIN). Zur Implantation empfiehlt KYLIN frische Kalbshypophysen, von denen die Kapsel abgezogen wird und die, in kleine Scheiben zerlegt, am zweckmäßigsten in das Netz implantiert werden. KYLIN hat kürzlich über Tierversuche berichtet, in denen er zeigte, daß diese Implantate eine Gefäßversorgung erhalten, und noch nach 3 Monaten läßt sich in den Randpartien eine normale histologische Struktur nachweisen. Auf eine Funktion dieser Teile schließt KYLIN auf Grund der guten, klinischen Erfolge. Diese Befunde sind sehr auffallend, da wir wissen, daß artfremde Transplantate sonst innerhalb der kürzesten Zeit zugrunde gehen. So hat ERHARDT beim Menschen nach 3—5 Monaten nur noch ein bindegewebiges Gebilde gefunden. KYLIN berichtete über insgesamt 28 Fälle. Die Resultate der BERGMANNschen Klinik, die STROEBE kürzlich zusammengestellt hat, sind nicht ganz so gut, lassen aber auch eindeutige Erfolge erkennen. Die Fälle sind über etwas längere Zeiträume verfolgt als diejenigen von KYLIN. STROEBE berichtete über 10 Kranke, die bis zu einem Zeitraum von 10 Jahren beobachtet wurden. In 4 Fällen war das Ergebnis sehr gut, in 1 befriedigend, und in 5 zeigte sich nur eine anfängliche Besserung.

Zusammenfassend können wir sagen, daß die Implantation von Kalbshypophysen — gelegentlich wurden auch Hypophysen menschlicher Neugeborener implantiert — im allgemeinen nur in der Lage ist, eine etwa 1 Jahr anhaltende Besserung zu bewirken. Man wird sie in denjenigen Fällen, in denen eine zureichende Therapie mit Vorderlappenpräparaten (nicht mit Präparaten aus Schwangerenharn!) in Injektionsform versagt hat, anwenden und sie auch dann, entsprechend den von STROEBE aufgestellten Richtlinien, nur für wirklich schwere Fälle vorbehalten.

3. Die Hormonbehandlung mit Schwangerenharnpräparaten.

Eine weitere Gruppe von Präparaten wird aus Schwangerenharn hergestellt und enthält in erster Linie das Luteinisierungshormon. Auf Grund der Befunde von SCHENK dürfen wir annehmen, daß zum Teil auch das corticotrope Hormon, das in der Gravidität ebenfalls zur Ausscheidung gelangt (ANSELMINO und HOFFMANN), in diesen Präparaten vorhanden ist. Es steht heute fest, daß das im Schwangerenharn vorhandene gonadotrope Hormon chemisch und in seiner biologischen Wirkung mit dem des Hypophysenvorderlappens nicht übereinstimmt. Beim hypophysenlosen Tier wirkt es erst dann, wenn ein an sich unwirksamer Anteil aus dem Hypophysenvorderlappen hinzugefügt worden ist. Diesen Anteil bezeichnet EVANS als den synergistischen Faktor, und ZONDEK hat für ihn den Namen „Synprolan“ vorgeschlagen. Das Schwangerenharnprolan entfaltet beim Affen und, nach den Untersuchungen von GEIST, wahrscheinlich auch beim Menschen keine follikelstimulierende Wirkung und damit keine Follikulinbildung (ENGLE), sondern nur eine Luteinisierung der Ovarien. Es ist sehr wichtig, daß sich der Arzt über diese Dinge klar ist und sich vor der Anwendung eines Präparates vergewissert, aus welchem Ausgangsmaterial es gewonnen wird. Die frühere Annahme, daß die gonadotropen Hormone des Schwangerenharns chemisch und biologisch mit den Vorderlappenhormonen identisch seien, hat viel zu der noch heute bestehenden Verwirrung und Unklarheit — auch in der Deklaration der herstellenden Firmen — beigetragen,

und ist die Ursache dafür, daß die therapeutischen Erwartungen, die man an diese Präparate knüpfte, sich nicht erfüllt haben.

Außer bei den Primaten kennen wir nur noch bei den Equiden die Ausscheidung einer gonadotropen Substanz in der Gravidität. Das bei den Equiden erscheinende Hormon ist mit dem des Hypophysenvorderlappens identisch (HAMBURGER). Seit kurzem finden sich auch Präparate im Handel, die aus Stutenharn bzw. -serum hergestellt sind (s. Tabelle S. 94). Über eine andere Wirkung dieser Präparate beim Menschen gegenüber den aus Schwangerenharn hergestellten ist zur Zeit noch nichts bekannt, sie ist aber theoretisch wahrscheinlich.

Die Präparate werden in Ratten- oder Mäuseeinheiten testiert. Als Einheit gilt diejenige minimale Dosis, die bei infantilen Tieren eben eine Vollbrunst auslöst (Prolan H) und im Ovar zur Gelbkörperbildung (Prolan B) führt. Die Ratten sind gegenüber dem Schwangerenharnhormon etwa 5—6mal empfindlicher als die Mäuse. 15—20 ME. würden also 100 RE. entsprechen. Die Präparate kommen in Injektions-, Tabletten- und Zäpfchenform auf den Markt. Bezüglich der oralen Verabfolgung gilt das oben Gesagte. Da mit einer wesentlichen Wirkungseinbuße gerechnet werden muß, erscheint die orale Verabfolgung zwecklos. Die Zäpfchenform hat sich praktisch bewährt. Da das Hormon in Lösung nicht haltbar ist, kommt es in Trockenampullen in den Handel. Vielfach ist auch eine Hormontherapie durch Transfusion von Schwangerenblut versucht worden (EHRHARDT).

Einige Worte müssen noch der Frage gewidmet werden, ob es möglich ist, durch Überdosierung mit den genannten Präparaten zu schaden. Die Gesamtextrakte aus dem Hypophysenvorderlappen enthalten die Hormone meist in so geringen Konzentrationen, daß Schädigungen nicht zu befürchten sind. Das gilt insbesondere für das thyreotrope Hormon, mit dem es, wie SCHITTENHELM und EISLER zeigten, in isolierter und konzentrierter Form möglich ist, auch beim Menschen einen Basedow auszulösen. Nur die Schwangerenharnpräparate enthalten nicht unerhebliche Mengen des gonadotropen Hormons. Überdosierung bewirkt beim Tier das Auftreten einer Dauerbrunst und die Bildung großer, cystisch degenerierter Ovarien. Dieselben Erscheinungen wurden gelegentlich beim Menschen beobachtet. So findet sich in dem J. amer. med. Assoc. 1936, p. 1390 ein kurzer Bericht über folgende Beobachtung:

Ein 15jähriges Mädchen wurde wegen einer Uterushypoplasie lange Zeit mit Schwangerenharnpräparaten behandelt. Gelegentlich einer Blinddarmoperation wurden die Ovarien inspiziert und dabei schwer cystisch degeneriert gefunden.

Diese Beobachtungen und experimentellen Befunde zeigen, daß die Anwendung der Schwangerenharnpräparate Vorsicht erfordert und Schädigungen durch Überdosierung möglich sind.

Mißerfolge der Hormontherapie können auf der Bildung von Antikörpern beruhen (s. S. 23).

Wie weit es beim Menschen nach Behandlung mit derartigen Präparaten zu einer Antikörperbildung kommt, ist in der letzten Zeit verschiedentlich nach länger dauernder Behandlung mit aus Schwangerenharn hergestellten gonadotropen Hormonpräparaten untersucht worden. Diese Arbeiten hatten alle ein negatives Ergebnis. Eine Antihormonbildung hat sich beim Menschen bisher noch nicht nachweisen lassen, und wir brauchen daher bei unserer Therapie kaum mit dieser Möglichkeit, die ja nach Ablauf von 14 Tagen bis 3 Wochen eine jede weitere Behandlung illusorisch machen würde, zu rechnen (s. Tabelle 5).

Tabelle 5. Handelspräparate.

Präparat	Herstellende Firma	Handelsform	Angegebener Gehalt	
			1 ccm =	1 Stck. =
<i>I. Hergestellt aus der gesamten Drüse.</i>				
Hypophysis cerebri sicc. „Merck“	E. Merck, Darmstadt	Substanz Tabletten	—	— 0,1 g Trockendrüse
Hypophysis cerebri „Richter“	Gedeon Richter A.G., Budapest	Ampullen Tabletten	—	0,3 g frische Drüse
Hypophysis cerebri „Sanabo-Chinoin“	„Sanabo-Chinoin“ G.m.b.H., Wien	Tabletten	—	0,1 g frische Drüse
<i>II. Hergestellt aus dem Hypophysenvorderlappen.</i>				
Antephsan „Richter“	Gedeon Richter A.G., Budapest	Ampullen Tabletten	—	1 g frische Drüse
Antex	Lovens kemiske Fabrik Kopenhagen und Aktiebolaget Leo, Helsingborg	Trockenampullen	100 u. 300 ME thyreotropes Hormon	—
Antuitrin	Parke, Davis & Co., London	Ampullen	—	—
Hypoloban	Schering-Kahlbaum A.G., Berlin	Dragees	—	0,3 g
Hypophysis cerebri pars anterior „Henning“	Dr. G. Henning, Chem.-pharm. Werk G.m.b.H., Berlin	Ampullen Dragees	—	0,5 g frische Drüse
Phyone	Parke, Davis & Co., London	Ampullen	enthält das Wachstumshormon	
Prähypophen	Gehe & Co., A.G., Dresden	Ampullen Tabletten	—	0,5 g frische Drüse
Präphyson	Chem. Fabr. Promonta G.m.b.H., Hamburg	Ampullen zu 1 ccm, Tabletten	—	25 ME. Prolan B
Praepitan ex glandula	„Sanabo-Chinoin“ G.m.b.H., Wien	Trockenampullen	—	100 Ms.E. thyreotropes Hormon und etwa 50 ME. gonatropes Hormon
Preloban	„Bayer“ I. G. Farbenindustrie A.G., Leverkusen	Trockenampullen Dragees	25 sog. Reifungseinh.	5 RE.
<i>III. Hergestellt aus Schwangerenharn.</i>				
Antepan „Henning“	Dr. G. Henning, Chem.-pharm. Werk G.m.b.H., Berlin	Trockenampullen Dragees	—	100 RE.
Antuitrin S „P., D. & Co.“	Parke, Davis & Co., London	Flaschen und Ampullen	100 RE.	—
Hormolantin	„Labopharma“ Dr. Laboschin G.m.b.H., Berlin	Ampullen z. 2 ccm Ampullen z. 5 ccm	—	100 RE. 500 RE.

Tabelle 5 (Fortsetzung).

Präparat	Herstellende Firma	Handelsform	Angেgebener Gehalt	
			1 ccm =	1 Stck. =
Horpan	Sächs. Serumwerk A.G., Dresden	Tabletten	—	200 RE.
		Suppositorien	—	1000 RE.
		Trocken- ampullen	100 und 500 RE.	
Prähormon	Chem. Fabr. Promonta, G.m.b.H., Hamburg	Trocken- ampullen	100 RE.	
		Suppositorien	—	1000 RE.
Präpitan	Sanabo-Chinoïn G.m.b.H., Wien	Trocken- ampullen	100 RE.	—
		Tabletten	—	200 RE.
		Suppositorien	—	300 RE.
Pregnyl	Degewop A.G., Berlin-Spandau	Trocken- ampullen	}	100 und 500 RE.
		Tabletten		
Prolan	„Bayer“, I. G. Far- benindustrie A.G., Leverkusen	Trocken- ampullen	100 und 500 RE.	—
		Dragees	—	150 RE.
<i>IV. Hergestellt aus Serum oder Harn trächtiger Stuten.</i>				
Lutocrescin	Dr. G. Henning, G.m.b.H., Berlin	Suppositorien	—	500 RE.
		Ampullen	300 RE.	
Physex Leo	Aktiebolaget Leo, Helsingborg	Ampullen	10 E.	

b) Spezielle Richtlinien.

Die Therapie mit Hypophysenhormonen kommt in erster Linie für die Behandlung der hypophysären Ausfallserscheinungen in Frage.

1. Die Hormonbehandlung der Vorderlappeninsuffizienz.

In der Behandlung der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, sowohl der mehr latenten als auch der ausgesprochenen Fälle, lassen sich mit den einschlägigen Präparaten ausgezeichnete Erfolge erzielen. Man muß sich nur darüber klar sein, daß es sich in diesen Fällen um eine echte Ersatztherapie handelt und daß es, wie wir es sonst von der Ersatztherapie her kennen (Insulintherapie), erforderlich ist, die Hormone über sehr lange Zeit zu verabfolgen. In Fällen von mehr funktionell bedingter Minderleistung des Hypophysenvorderlappens macht man die Beobachtung, daß nach einer gewissen Zeit die eigene Hypophyse unter der Wirkung der Behandlung wieder voll funktionstüchtig wird, so daß die Behandlung abgebrochen werden kann. Alle Präparate, sowohl die aus dem Vorderlappen als auch die aus Schwangerenharn, sind bei oraler wie peroraler Verabfolgung als wirksam befunden worden. Im allgemeinen wird es sicher ratsam sein, den Vorderlappenpräparaten den Vorzug zu geben, da diese in bezug auf ihren Gehalt an den verschiedenen Hormonen vollwertiger sind als die Schwangerenharnpräparate, insbesondere, wenn es sich um die Behandlung wirklich schwerer Fälle handelt.

REYE empfiehlt z. B. die Behandlung mit 1 ccm Präphyson und 3 Tabletten pro die zu beginnen. Nach einigen Wochen kann man die Injektionen fortlassen und die weitere Behandlung oral durchführen. Die Therapie darf nur sehr langsam und sehr vorsichtig abgebaut werden. Häufig zeigt sich ein Rückfall nach Fortlassen der Präparate. REYE behandelte Fälle über mehrere Jahre.

SCHÜPBACH hat jetzt darüber berichtet, daß es auch durch rein orale Therapie gelingt, schöne Erfolge zu erzielen.

Die Erfolge der Hormonbehandlung zeigen sich relativ rasch in einer Besserung des Allgemeinbefindens und in einer Hebung des Appetits. Allmählich erfolgt eine Gewichtszunahme. Die Behebung der genitalen Unterfunktion läßt meistens am längsten auf sich warten und stellt sich erst nach Jahren wieder her. Will man hier verstärkend eingreifen, so ist die Kombination der Vorderlappenpräparate mit den aus Schwangerenurharn hergestellten zu erwägen. Trotz dieser befriedigenden Erfolge stoßen wir auf eine Reihe von Fällen, die unserer Therapie trotzen, und bei diesen wird man heute die Implantationstherapie nach EHRHARDT, v. BERGMANN und KYLIN versuchen. Die Richtlinien wurden bereits in dem allgemeinen Teil gegeben. Eine Vorderlappeninsuffizienz mehr latenter Art ist sicher sehr viel häufiger als allgemein angenommen wird. Sie versteckt sich nur hinter Symptomen, die nicht ohne weiteres an die richtige Ursache denken lassen. Hierher muß in erster Linie die hypophysäre Mager-sucht gerechnet werden, in deren Behandlung sich gerade die Implantation bewährt hat.

2. Die Hormonbehandlung der Dystrophia adiposogenitalis.

Die Erfolge der Hormontherapie bei dieser Erkrankung sind sehr viel weniger gut als bei der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Der Grund ist wohl darin zu suchen, daß die Dystrophia adiposogenitalis keine rein hypophysäre Erkrankung ist. Die Stoffwechselzentren des Zwischenhirns sind sicher immer entscheidend beteiligt. Es kommt hinzu, daß die Ursache sehr häufig in Tumoren gelegen ist, die zu irreparablen Störungen führen. Trotzdem wird man, wenn eine andere Behandlung nicht möglich ist, eine Therapie mit Vorderlappenhormon unter gleichzeitigen diätetischen Maßnahmen versuchen. Man darf nur in bezug auf die Besserung der Fettsucht keine allzu großen Hoffnungen hegen, obwohl gelegentlich auch in dieser Hinsicht über sehr gute Erfolge berichtet worden ist. Die meisten Autoren stellen aber fest, daß die Hormonbehandlung zu einer psychischen Umwandlung und allgemeinen Aktivierung führt, und meist ist es möglich, auch die genitale Dysfunktion zu beheben. BORCHARDT betont, daß eine erhebliche Entfettung selten zu erzielen ist, hingegen fand er, daß die Fettverteilung in ihrer charakteristischen Anordnung gewisse Änderungen erfährt und an den Hüften deutlich zurückgeht. Bezüglich der Wahl der Präparate und der Dosierung gilt dasselbe wie unter 1. aufgeführt.

3. Die Hormonbehandlung des hypophysären Zwergwuchses.

Für die Behandlung des hypophysären Zwergwuchses kommt in erster Linie das Wachstumshormon (somatotropes Hormon) in Frage. Es ist in dem allgemeinen Teil schon erwähnt worden, daß wir ein Präparat, welches das Wachstumshormon in isolierter oder auch angereicherter Form enthält, nicht besitzen. Wie weit das Wachstumshormon in den uns zur Verfügung stehenden Handelspräparaten enthalten ist, ist eine offene Frage. Da nach EVANS das Wachstumshormon oral gegeben unwirksam ist, wird man hier immer die parenterale Verabfolgung der aus dem Vorderlappen hergestellten Präparate fordern. Sehr eindrucksvolle und erfolgreiche Behandlungen, die sich über mehrere Jahre erstreckten, mit dem amerikanischen Präparat Phyone, haben ENGELBACH und SCHÄFER beschrieben. GERSON erzielte ebenso wie LUCKE und HÜCKEL mit Injektionen von Präphyson recht eindeutige Erfolge. GERSON verabfolgte in einem Fall während 8 Monate 200 Ampullen Präphyson und erzielte ein Größenwachstum von 14 cm in 11 Monaten, während in den vorhergehenden Jahren

die Größenzunahme nur 3 bzw. 4 ccm betragen hatte. GERSON betont besonders auch die eindeutige psychische Umwandlung und die gleichzeitige Stimulierung der Sexualdrüsen. Auf der anderen Seite soll nicht verkannt werden, daß diesen positiven Ergebnissen auch völlige Mißerfolge gegenüberstehen. Diese beruhen auf der Unzulänglichkeit der zur Zeit zur Verfügung stehenden Präparate.

4. Die Hormonbehandlung der Akromegalie.

Bei der Akromegalie spielt die Hormonbehandlung naturgemäß eine untergeordnete Rolle, da bei dieser Erkrankung ein partieller Hyperpituitarismus vorliegt. Die genitale Unterfunktion fast aller Akromegaler macht aber häufig eine Therapie notwendig. In diesen Fällen ist ein Versuch mit Schwangerenharnpräparaten gerechtfertigt.

5. Die Hormonbehandlung des Morbus Cushing.

Auch bei dieser Erkrankung liegt ein Hyperpituitarismus vor. Es sind zwar gelegentlich Versuche einer Therapie mit Vorderlappenhormon durchgeführt worden, doch hat sie nie zu einem eindeutigen Ergebnis geführt. Im übrigen sind bei dieser uns erst seit einigen Jahren bekannten Erkrankung die Erfahrungen für ein abschließendes Urteil noch zu lückenhaft. Eine Therapie mit Hypophysenhormonen verspricht jedoch sehr wenig Erfolg.

6. Die Hormonbehandlung des Kryptorchismus.

Seit SCHAPIRO im Jahre 1929 als erster über günstige Erfolge in der Behandlung des Kryptorchismus mit dem Schwangerenharnpräparat Prähormon berichtet hat, ist diese Therapie in immer breiterem Maße angewandt worden, und es liegt heute eine große Zahl von Arbeiten vor, welche die ersten günstigen Erfahrungen von SCHAPIRO durchaus bestätigen. Eine kürzlich in der amerikanischen Literatur veröffentlichte Statistik CRAMERS über alle zur Zeit erreichbaren diesbezüglichen Mitteilungen zeigt, daß im Durchschnitt mit etwa 70—80% Erfolg zu rechnen ist. Der günstigste Zeitpunkt ist das 9.—12. Lebensjahr. Versuche im früheren Alter sind zu widerraten, da bis zu dem Beginn der Pubertät noch mit einem spontan einsetzenden Descensus gerechnet werden kann. Die angewandte Dosierung betrug meistens 2mal wöchentlich 100—150 RE. bis zu einer Gesamtdosis von etwa 1000—5000 RE. im Laufe von 5—6 Monaten. Als Zeichen für eine zureichende Dosierung kann der Umstand gewertet werden, daß in nahezu allen Fällen, auch wenn der gewünschte Erfolg schließlich ausbleibt, eine Vergrößerung von Penis und Hoden zu erzielen ist. Der Erfolg ist mitunter sehr rasch innerhalb von 1—2 Wochen, mitunter erst nach 5—6 Monaten, vorhanden. Es hat offenbar wenig Sinn, die Behandlung über noch größere Zeiträume auszudehnen, da bei zureichender Dosierung durch länger dauernde Behandlung ein Erfolg nicht mehr zu erzwingen ist. THOMPSON und Mitarbeiter stellten jetzt an ihrem Material fest, daß bei den erfolglos behandelten Fällen immer ein mechanisches Hindernis vorlag, das operativ beseitigt werden mußte. Der Kryptorchismus ist häufig mit anderen mehr oder weniger ausgeprägten Zeichen einer genitalen Unterentwicklung wie endokrinen Störungen verbunden. HESS und Mitarbeiter fanden bei den erfolgreich behandelten Knaben als Ausdruck einer hypophysären Störung eine Prolanausscheidung mit dem Harn, die nach Abschluß der Behandlung verschwand. Sie empfehlen daher, mit dem Harn eine Prolanreaktion anzustellen, wenn man sich vorher ein Urteil verschaffen will, ob die Behandlung Aussicht auf Erfolg hat.

Der Injektionstherapie wird im allgemeinen der Vorzug gegeben. Sie ist auch von den meisten Untersuchern angewandt worden. Es finden sich jedoch

auch Berichte, die mit oraler Verabfolgung Erfolge erzielten. So behandelte z. B. KORBSCHE 4 Fälle, die allerdings alle deutlich sonstige Zeichen einer hypophysären Störung boten, erfolgreich mit Präphyson-Tabletten.

Die Berichte lassen soviel erkennen, daß man die Behandlung des Kryptorchismus mit Schwangerenarnpräparaten heute als die Therapie der Wahl bezeichnen kann. Auch in den Fällen, in denen der Erfolg ausbleibt und später eine Operation notwendig wird, schafft man durch die Hormonbehandlung für die Operation günstige Bedingungen.

7. Die Hormonbehandlung anderer Störungen.

Es bleibt noch übrig, auf die Behandlung der mannigfachen Sexualstörungen, der Unterentwicklung, Dysmenorrhöe, Amenorrhöe und cystischen Hyperplasie näher einzugehen, doch gehört diese Frage heute so sehr in das Gebiet des Gynäkologen, daß ich mich, zumal mangels eigener Erfahrungen, hier nicht ganz zuständig fühle. Es sei auf zusammenfassende Darstellungen, wie sie in den letzten Jahren von GELLER, HEIDLER, KAUFMANN, NEUMANN, STEBKE und kürzlich von BÜTTNER gegeben worden sind, hingewiesen. In der Behandlung männlicher Sexualstörungen ist gelegentlich über gute Erfolge berichtet worden, z. B. bei gleichzeitiger Kombination mit den männlichen Sexualhormonen (ERBEN, HANSEN, RITTER u. a.). Von den Schwangerenarnpräparaten wird man, da sie nur eine beschränkte Wirkung auf die Keimdrüse des Menschen haben, einen Erfolg nur bei bestimmten Zuständen erwarten können. Als Hauptindikationen für die Schwangerenarnpräparate lassen sich heute die Menorrhagie, insbesondere als Folge der Follikelpersistenz und, wie bereits erwähnt, der Kryptorchismus bezeichnen. In Fällen von Hypofunktion der Keimdrüsen sind die therapeutischen Erfolge unsicher, und die Behandlung hat vielfach versagt. Das gonadotrope Hormon aus dem Vorderlappen verspricht hier mehr Erfolg.

Abgesehen von den aufgeführten Hauptindikationen der Hypophysenvorderlappenhormone gibt es noch eine große Zahl von Einzelbeobachtungen, die zeigen, daß die Präparate sich auch in anderer Hinsicht als nützlich erweisen. Es sei hier hingewiesen auf die Beobachtungen von CURSCHMANN, der eine *funktionelle Oligurie* und eine echte *Magenatonie*, die von BEYER, der *endokrine Gelenkerkrankungen* oder die von BENGTSON, der die *Alopecie* erfolgreich mit Hypophysenvorderlappen behandelte.

Die Therapie mit Vorderlappenpräparaten kann bei richtiger Indikation, richtiger Dosierung und Verabfolgungsform sehr schöne Erfolge zeitigen. Wir sind aber noch keineswegs am Ziel, es läßt sich auf diesem Gebiete noch sehr viel mehr erreichen. Zwei Gründe sind es, die hier hindernd im Wege stehen, an deren Beseitigung wir arbeiten müssen: Die unzulänglichen Kenntnisse des Arztes über die Hormone und Hormonwirkungen und die noch in vieler Hinsicht unzureichenden Präparate.

II. Therapie mit Hinterlappenhormonen.

a) Allgemeine Richtlinien.

Die Therapie mit Vorderlappenhormonen steht, wie in dem ersten Teil ausgeführt, ganz in der Entwicklung. Für die Therapie mit Hinterlappenhormonen liegen die Verhältnisse anders. Seit einer Reihe von Jahren existieren vollwertige, nach Einheiten deklarierte Präparate, und die Indikationsstellungen und Erfahrungen mit ihrer Anwendung umgreifen bereits ein fest abgeschlossenes und weitgehend gesichertes Gebiet.

Der Hinterlappen enthält eine Mehrzahl von Stoffen (s. S. 31), die in zwei Fraktionen α - und β -Hypophamin chemisch getrennt worden sind. Die therapeutisch wichtigsten Anteile sind das uteruswirksame Oxytocin, das blutdrucksteigernde Vasopressin und das antidiuretisch wirksame Adiuretin. Außerdem entfalten die Hinterlappenextrakte noch eine Reihe von weiteren pharmakologischen Wirkungen, von denen noch nicht sicher feststeht, an welche Komponente sie gebunden sind. Praktisch wichtig ist die Erregung der glatten Muskulatur (Gallenblase, Ureter und Darm) durch die Vasopressinfraktion. Außerdem lösen Hinterlappenpräparate eine geringfügige Blutzuckersteigerung aus und beheben die Symptome des hypoglykämischen Shocks.

Die Handelspräparate stellen Gesamtextrakte aus dem Hinterlappen- bzw. Hinterlappentrockenpulver dar. Orasthin, Pitocin und Myo-Pituigan enthalten den uteruswirksamen, Tonephin, Pitressin und Vaso-Pituigan den blutdruck- und antidiuretisch wirksamen Anteil in isolierter Form. Alle Präparate werden in VOEGTLIN-Einheiten (VE.) deklariert. *1 VE. ist diejenige Menge, die in 0,5 mg eines nach bestimmten Vorschriften hergestellten Standardpulvers vorhanden ist.* Die Auswertung geschieht am isolierten Meerschweinchenuterus nach der Methode von TRENDELENBURG bzw. an dem Blutdruck der dekapitierten Katze. Nach den Feststellungen von GLAUBACH und MOLITOR ist das Verhältnis der drei Hauptkomponenten (Oxytocin, Vasopressin, Adiuretin) in dem Drüsenmaterial verschiedener Herkunft immer konstant, so daß die Testierung einer dieser drei Komponenten damit auch den Gehalt an den übrigen beiden zuverlässig angibt.

Ob diese Verhältnisse immer gewahrt sind, wie GLAUBACH und MOLITOR glauben, muß allerdings etwas bezweifelt werden. Eigene Erfahrungen zeigten mir, daß bei verschiedenen Tierarten doch Schwankungen in den gegenseitigen Verhältnissen der drei Anteile vorkommen. Bei einer Auswertung auf Blutdrucksteigerung und Antidiurese am Menschen finden FORRÓ und LENDVAI ebenfalls Differenzen in dem Verhältnis dieser drei Komponenten verschiedener Handelspräparate.

Der Gehalt an VE. in 1 ccm der Handelspräparate ist sehr verschieden. Dieser Umstand muß beachtet werden. Immer wieder trifft man in der Praxis wie in Publikationen auf Mitteilungen, die sich nur auf Kubikzentimeter beziehen. Der Arzt ist es gewohnt, in 1 ccm die Dosis einer einmaligen Verabfolgung vorzufinden. Viele der Schädigungen, die nach Hinterlappenextrakten beobachtet worden sind, beruhen nur darauf, daß der Arzt nicht in VE., sondern nach Kubikzentimetern dosiert hat. Die stärksten Präparate, z. B. das Pituitrin der Firma Parkes Davis, enthalten in 1 ccm 10 VE., die schwächsten, so das Physormon, 2 VE. Allein diese Gegenüberstellung zeigt, welche verhängnisvollen Folgen es haben kann, wenn statt in VE. die Dosierung nach Kubikzentimetern erfolgt!

Die orale Verabfolgung der Präparate kommt nicht in Frage. Die gesamten Hinterlappenhormone sind wahrscheinlich eiweißartiger Natur und werden von den tryptischen Fermenten des Verdauungskanales zerstört. Die Injektionen können subcutan, intramuskulär und intravenös gegeben werden. Resorptionszeit und Eintritt der Wirkung sind entsprechend der Reihenfolge dieser Aufzählung schneller bzw. stärker. Die subcutane und intramuskuläre Verabfolgung bewirkt beim Menschen keine Steigerung des Blutdruckes, hingegen tritt eine deutliche Blässe auf als Folge einer Capillarkontraktion. Die Gesichtszüge treten schärfer hervor. Das Aussehen erinnert an einen beginnenden Kollaps, gibt aber zu keinerlei Besorgnis Anlaß. Die Blässe verschwindet relativ rasch wieder. Anders liegen die Verhältnisse bei intravenöser Applikation. Diese führt zu einer Blutdrucksteigerung und bei zu hoher Dosierung zu einem Coronarkampf. Die spezifische Wirkung tritt außerordentlich rasch und stürmisch ein. Die meisten Schädigungen, die beobachtet worden sind, waren immer die Folge intravenöser Injektionen. Man sollte es sich daher zur Regel machen, die intravenöse Injektion nur dann anzuwenden, wenn tatsächlich Gefahr im Verzuge und eine momentane kräftige Wirkung erwünscht ist. Während subcutan und intramuskulär 4—6 Einheiten als höchste einmalige Dosis gegeben werden können,

soll man intravenös 0,5—1,0 VE. und nie mehr als 2, allerhöchstens 3 Einheiten als einmalige Dosis verabfolgen.

Einen gewissen Fortschritt in der Therapie bedeutete es, als 1922 BLUMGART fand, daß die Hinterlappenpräparate, auf *nasalem Wege* verabfolgt, ebenfalls zur Wirkung gelangen. Das gilt in erster Linie für das in der Behandlung des Diabetes insipidus therapeutisch wichtige Adiuretin. Auch die *rectale Verabfolgung* in Zäpfchenform ist möglich. Die erforderlichen Dosen für beide Verabfolgungsformen liegen etwas höher als bei der Injektionsbehandlung. Die nasale Gabe hat sich auch in der Geburtshilfe bewährt.

Tabelle 6. Handelspräparate (hergestellt aus dem Hypophysenhinterlappen).

Präparat	Herstellende Firma	Handelsform	Angegebener Gehalt	
			1 ccm =	1 Stck. =
Glanduitrin	Gedeon Richter A.G., Budapest	Ampullen zu 0,5 und 1 ccm	10 VE.	—
Hypophen	Gehe & Co., A.G., Dresden	Ampullen zu 1 ccm	6 VE.	—
Hypophysin	„Bayer“, I. G. Farbenindustrie A.G., Leverkusen	Ampullen zu 0,5 ccm	10 VE.	—
		Ampullen zu 1 ccm	3 und 10 VE.	—
Myo-Pituigan (uteruswirksame Komponente des H. H.)	Dr. G. Henning, Chem.-pharm. Werk G.m.b.H., Berlin	Ampullen zu 1 ccm	3 VE.	—
Orasthin (uteruswirksame Komponente d. H. H.)	„Bayer“, I. G. Farbenindustrie A.G., Leverkusen	Ampullen zu 1 ccm	3 und 10 VE.	—
Physormon	Chem. Fabr. Promonta G.m.b.H., Hamburg	Ampullen zu 1 ccm Schnupfpulver	2 und 4 VE. 1g = 100 VE.	—
Pitocin (uteruswirksame Komponente d. H. H.)	Parke, Davis & Co., London	Ampullen zu 0,5 und 1 ccm	10 VE.	—
Piton „Organon“	N. V. „Organon“ Oss.	Ampullen zu 0,5 und 1 ccm	3 und 10 VE.	—
Pitowop	Degewop A.G., Spandau	Ampullen zu 1 ccm	3 VE.	—
Pitraphorin	Schering-Kahlbaum A.G., Berlin	Ampullen zu 1 ccm	4 VE.	—
Pitressin (vasopressorische Komponente d. H. H.)	Parke, Davis & Co., London	Ampullen zu 0,5 und 1 ccm	10 VE.	—
Pituglandol „Roche“	F. Hoffmann, La Roche & Co., Berlin	Ampullen zu 1 ccm	in Deutschland 3 VE. in der Schweiz 6 VE.	—
		Tabletten		in Deutschland 1,5 VE. in der Schweiz 3 VE.
Pituigan „Henning“	Dr. G. Henning, Chem.-pharm. Werk G.m.b.H., Berlin	Ampullen zu 1 ccm Schnupfpulver	3 und 6 VE. (1 Prise = etwa 30 VE.)	—

Tabelle 6. (Fortsetzung).

Präparat	Herstellende Firma	Handelsform	Angegebener Gehalt	
			1 ccm =	1 Stck. =
Pituisan	„Sanabo-Chinoin“ G.m.b.H., Wien	Ampullen zu 0,5 und 1 ccm Suppositorien	5 und 10 VE. —	— 7,5 VE.
Pituitrin „P., D. & Co.“	Parke, Davis & Co., London	Ampullen zu 0,5 und 1 ccm	10 VE.	—
Pituitrin „Norgine“	Norgine A.G., Prag und Aussig	Ampullen zu 1 ccm	10 VE.	—
Tonephin (vaso- pressorische, diureschem- mende und darmtonisie- rende Kompo- nente d. H. H.)	„Bayer“, I. G. Far- benindustrie A.G., Leverkusen	Ampullen zu 1 ccm Schnupfpulver	5 VE. (1 g = 25 VE.)	—
Vaso-Pituigan „Henning“ (vasopressori- sche Kompo- nente d. H. H.)	Dr. G. Henning, Chem.-pharm. Werk G.m.b.H., Berlin	Ampullen zu 1 ccm	5 VE.	—

b) Spezielle Richtlinien.

1. Die Hormonbehandlung in der Geburtshilfe.

Die erste Anwendung fanden die Hinterlappenpräparate in der Geburtshilfe. Das oxytocische Hormon bewirkt eine Tonussteigerung und Förderung der Peristaltik des Uterus unter der Geburt. Der gravide Uterus spricht auf das Hormon nicht an. Es ist wahrscheinlich, daß diese Schutzwirkung durch das Progesteron (das Hormon des Corpus luteum) bewirkt wird. Die Anwendung der Hinterlappenpräparate in der Geburtshilfe ist heute Allgemeingut geworden, und die Richtlinien finden sich in allen Lehr- und Handbüchern abgehandelt, so daß es hier genügt, nur kurz auf die wichtigsten Punkte hinzuweisen. Da die Präparate die Kontraktionen des Uterus verstärken, ist die Austreibungsperiode der Zeitabschnitt in der Geburt, in der sie in erster Linie Anwendung finden. Beim Übertragen kann man mit ihrer Hilfe die Geburt in Gang setzen. Auch die Eröffnungsperiode läßt sich durch Hinterlappenextrakte fördern, eine atonische Blutung nach Ausstoßung der Placenta wirkungsvoll bekämpfen. Die mit Sicherheit eintretende Wirkung der Präparate hat dazu geführt, daß viele Geburtshelfer zur Abkürzung der Geburt auch ohne eine strikte Indikation von diesen Mitteln Gebrauch machen. Vor dieser etwas indikationslosen Anwendung muß dringend gewarnt werden, da die Präparate nicht gefahrlos sind und Schädigungen herbeiführen können.

In den einzelnen Phasen der Geburt muß verschieden dosiert werden. TOLLAS empfiehlt z. B., in der Eröffnungsperiode nicht mehr als 1—3 VE. in fraktionierten Dosen zu verabfolgen. In der Austreibungszeit kann etwas höher dosiert werden, und nur nach Ausstoßung der Placenta können 5—10 VE. gegeben werden. Diese Dosierungsvorschriften ergeben sich ohne weiteres aus den Wirkungen des Hormons. Kleine Dosen führen zu einer Förderung der Peristaltik, wie sie unter der Geburt erwünscht ist, größere Dosen zu einem Krampf. Die intravenöse Gabe ist nur in der Nachgeburtsperiode erlaubt. Unter der Geburt bezeichnet sie MIKULICZ-RADECKI direkt als einen Kunstfehler.

Wenn wir die Berichte durchlesen, in denen die Hinterlappenhormone zu Schädigungen geführt haben, so ergibt sich immer wieder, daß diese Schädigungen Folge unrichtiger

Indikationsstellung oder zu hoher Dosierung gewesen sind. Zu hohe Dosierung kann unter der Geburt eine Dauerkontraktion des Uterus auslösen und durch Asphyxie zum Tode des Kindes führen. Liegt ein Geburtshindernis vor, infolge eines Mißverhältnisses zwischen Kopf und Becken oder infolge einer Querlage, so hat die Gabe von Hinterlappenpräparaten wiederholt zur Uterusruptur geführt. Diese Ereignisse warnen dringend vor der unüberlegten Anwendung der Präparate.

Ein Wort ist noch nötig zu der Frage, welche Vorteile die Präparate bieten, die das oxytocische Hormon in isolierter Form enthalten. Die Literatur zeigt, daß eine bessere oder günstigere Wirkung nicht zu bestehen scheint. In vergleichenden Untersuchungen fand MOSETTIG Orasthin ebenso wirksam wie die Gesamtextrikte. Nur eine Indikation findet heute weitgehende Anerkennung, das ist die Nephropathia gravidarum und die Eklampsie. Bei diesen Störungen besteht ein erhöhter Blutdruck und eine verminderte Diurese. Es ist zu fürchten, daß die Gabe des Vasopressins und Adiuretins zu einer weiteren Belastung des Kreislaufs führt und den gesamten Zustand verschlechtert. Außerdem bestehen eine Reihe von Anhaltspunkten dafür, daß diese Krankheiten mit einer vermehrten Produktion gerade dieser Hormone im Zusammenhang stehen. So fordert heute die Mehrzahl der Geburtshelfer unter diesen Umständen die Gabe von Orasthin bzw. Myo-Pituigan. Immerhin ist es interessant, daß die amerikanischen Autoren sich diesen Schlußfolgerungen nicht anschließen. So betont z. B. ein so guter Kenner der Hinterlappenwirkungen wie GELLING, daß die intramuskuläre Pituitrin-Injektion beim Menschen keine wesentliche Änderung des Blutdruckes hervorruft und daher auch an der Geburtsklinik des John Hopkins Hospitals bei Schwangerschaftstoxikosen gegeben wird. Nach demselben Autor hat auch Pitocin keine klinischen Vorteile gegenüber den Gesamtpräparaten ergeben.

Praktisch sehr wichtig, wenn auch theoretisch noch ungeklärt, ist die *Kombination des Hinterlappenextraktes mit Thymusextrakt*, wie sie in dem von TEMESVÁRY geschaffenen Thymophysin vorliegt. Im Versuch am isolierten Uterus kann man sich leicht davon überzeugen, daß der Zusatz eines Thymusextraktes die Wirkungen des Oxytocins verstärkt. Wahrscheinlich handelt es sich hier um eine Sensibilisierung durch unspezifische Eiweißstoffe. Beim Menschen wird dem Thymophysin nachgerühmt, daß es zu rhythmischen Kontraktionen und nicht zum Krampf führt und daher auch in der Eröffnungsperiode in höheren Dosen Anwendung finden kann. Objektive Unterlagen für diese Behauptung stehen allerdings noch aus. Rein praktisch gesehen scheint sie zutreffend zu sein.

RUCKER sah jedoch am menschlichen Uterus in situ keinen anderen Wehentyp unter Thymophysin wie unter Hinterlappenextrakt. Nach der Deklaration enthält Thymophysin 10 VE. Es fehlen leider Angaben darüber, wie hoch der Zusatz an Thymusextrakt ist. Die hohe Konzentration des Präparates muß beachtet werden. Da viele Ärzte, wie schon eingangs erwähnt, noch immer in Kubikzentimetern dosieren, ist es zunächst nicht weiter erstaunlich, daß 1 ccm Thymophysin eine stärkere und kräftigere Wirkung ausübt als dieselbe Gabe eines anderen Hinterlappenextraktes. Man kann sich bei Durchsicht der amerikanischen Literatur einer gewissen Skepsis gegenüber den Vorteilen des Thymophysins nicht erwehren. Insbesondere sei hier die sehr sorgfältige Arbeit von GREENHILL erwähnt. GREENHILL testete zunächst am isolierten Uterus Thymophysin und einen Hinterlappengesamtextrakt aus, so daß er Hormonpräparate in der Hand hatte mit gleichen Wirkungen. Beide Präparate wurden nunmehr klinisch an einem großen Material vergleichend erprobt. GREENHILL kommt zu dem Schluß, daß das Thymophysin sich von den Hinterlappenpräparaten weder in seiner Wirkungsstärke noch in seiner Wirkungsart unterscheidet. Auch HOFBAUER meint, daß Thymophysin gegenüber Hinterlappenextrakten keine Vorteile bietet.

2. Die Hormonbehandlung des Diabetes insipidus.

Das Hauptanwendungsgebiet der *antidiuretischen Komponenten* ist der *Diabetes insipidus*. Bei der Trennung zwischen oxytocischem und vasopressorischem Anteil findet sich der antidiuretische in der Vasopressinfraktion. Das Adiuretin normalisiert beim Diabetes insipidus Kranken die gesamte Störung des Wasser- und Kochsalzhaushaltes. Nur 5% der Fälle sprechen auf die Therapie nicht an. Nach den systematischen Untersuchungen von BIGGART handelt es

sich immer um Kranke, bei denen die Zwischenhirnzentren zerstört sind. Da es sich bei dem Diabetes insipidus um eine Substitutionstherapie handelt, muß das Medikament lange Zeit gegeben werden. Die erforderlichen Dosen sind individuell außerordentlich verschieden. In der Injektionsbehandlung ist der Dosierung durch unerwünschte Nebenerscheinungen, insbesondere von seiten des Magen- und Darmtractus, eine gewisse Grenze gezogen. Für die Dauerbehandlung des Diabetes insipidus ist die nasale Verabfolgung die Therapie der Wahl. Man gibt eines der im Handel befindlichen Hinterlappenpulver 3—4mal täglich. Eine Prise wird in die Tabatière gegeben und vorsichtig aufgesogen. Eine gewisse Übung und Technik ist notwendig. Zu starkes Schnupfen befördert etwas von dem Pulver in den hinteren Rachen. Es wird so leicht verschluckt und damit unwirksam. Gelegentlich haben die Schnupfpulver, insbesondere bei längerer Verabreichung, zu Reizerscheinungen geführt. Man muß dann die Behandlung abbrechen und kann sich, wenn nicht injiziert werden soll, mit der rectalen Therapie weiterhelfen. Nasal sind höhere Dosen erforderlich als parenteral. Die Suppositorien sind weniger wirksam als das Schnupfpulver. MAINZER hat ausführlich über die Schnupftherapie berichtet. Die erforderlichen Dosen in seinen 4 Fällen schwankten zwischen 50—280 VE. täglich. Er spricht von einem „Wasseräquivalent“ und versteht darunter die Verminderung des Flüssigkeitsumsatzes pro VE. Das Wasseräquivalent nimmt mit steigender Menge des Präparates ab und erreicht schließlich einen Nullwert. Die Verhältnisse liegen hier ganz ähnlich wie bei dem Insulin. Es ist daher notwendig, in der Dosierung das Wirkungsoptimum zu finden, also diejenige Dosis, welche die Störung gerade eben kompensiert. Die Wirkung tritt bei der endonasalen Verabfolgung nach etwa $\frac{1}{2}$ Stunde ein und hält etwa 3—5 Stunden an. Die konsequente und längerdauernde Behandlung führt allmählich zu einer Toleranzbesserung und gelegentlich bei den idiopathischen Formen zur völligen Heilung.

Eine Überdosierung, die auf parenteralem Wege leichter möglich ist als auf nasalem, führt zu Schwindel, Kopfschmerzen, allgemeiner Unruhe und zu sehr unangenehmen Sensationen. Bedrohliche Erscheinungen sind allerdings selten beobachtet worden.

SIMON und RYDER sowie FORRÓ und LENDVAI haben jetzt über je einen Fall berichtet, in dem sich eine Überempfindlichkeit entwickelte. In der Beobachtung von FORRÓ und LENDVAI trat 50 Tage nach Beginn einer Behandlung, die zunächst mit Injektionen, später mit Schnupfpulver durchgeführt wurde, nach einer vorausgehenden Urticaria ein asthmatischer Anfall auf mit Gesichtssödem, Cyanose und einem zunächst sehr bedrohlichen allgemeinen Krankheitsbild. Die Eosinophilen betragen 7—15%. Diese Anfälle wiederholten sich, sobald Hinterlappenhormon in irgendeiner Form (Injektion, rectal) und auch verschiedenster Herkunft gegeben wurde. Die Therapie wurde $\frac{1}{2}$ Jahr ausgesetzt, doch blieb die Überempfindlichkeit bestehen. Dann wurde eine vorsichtige Desensibilisierung vorgenommen, die auch gelang. Die Patientin reagierte während der Überempfindlichkeit nicht auf Rindereiweiß, hingegen auf völlig eiweißfreie Extrakte aus Rinder- und Schweinehypophysen. Die Autoren schließen daraus, daß es sich um eine Sensibilisierung gegenüber dem Hormon selbst gehandelt haben muß.

Beim gesunden Menschen bewirkt Adiuretin nach vorheriger Wassergabe eine 2—3 Stunden andauernde Diuresehemmung und einen Anstieg der spezifischen Gewichte. Diese Wirkung kann diagnostisch ausgenutzt werden. LICHTWITZ und MARX haben z. B. gezeigt, daß der Wasserversuch mit Hinterlappenextrakt bei Erkrankungen des Hypophysenzwischenhirnsystems pathologisch ausfällt. Die Wirkung kann vermißt werden oder in das Gegenteil umschlagen. LEBERMANN nutzte die Konzentrationssteigerung zur Nierenfunktionsprüfung aus und fand, daß in Fällen von Niereninsuffizienz auch unter diesen Bedingungen ein Anstieg des spezifischen Gewichtes ausbleibt. Die normale Wasserausscheidung wird nicht beeinflusst.

3. Die Hormonbehandlung der Darmatonien und Nephrolithiasis.

Der Vasopressinfraktion kommt noch *eine Wirkung auf die glatte Muskulatur* zu, die wir therapeutisch ausnutzen. Die Hinterlappenextrakte fördern die Peristaltik des Dünn- und des Dickdarms und lösen rhythmische Kontraktionen der Gallenblase, des Nierenbeckens und der Ureteren aus. Vor dem Röntgenschirm lassen sich diese Wirkungen gut verfolgen. Besonders eindrucksvoll sind die großen Colonbewegungen, die spontan nur selten zur Beobachtung kommen. Die Wirkung auf die Darmperistaltik wird bei Darmatonie, insbesondere nach Operationen, mit bestem Erfolg benutzt. Im allgemeinen werden Dosen von 3—6 VE. intramuskulär, eventuell im Abstand von einigen Stunden, gegeben. In hartnäckigen Fällen muß man zur intravenösen Verabfolgung schreiten, doch ist auch hier wieder größte Vorsicht am Platze. Man beginnt mit 0,5—1,0 VE. und kann, falls diese Dosis wirkungslos bleibt, bis auf 3 VE. steigern. Der Erfolg tritt 5—7 Minuten nach der Injektion ein. Es tritt eine Unruhe im Leib auf und es erfolgt Abgang von Stuhl und Winden. Vielfach wird das Hormon auch in Form einer Dauerinfusion gegeben. Auch hier muß bei intravenöser Verabfolgung mit größter Vorsicht zu Werke gegangen werden. Ich habe selbst einen Fall erlebt, in dem eine zu hohe Dosierung nach einer Darmoperation zur Nahtinsuffizienz und nachfolgendem Tod an Peritonitis geführt hat.

Die Kontraktionswirkung der Hinterlappenextrakte auf Gallenblase und Ureteren kann zum *Abtreiben von Steinen* benutzt werden. Notwendig ist natürlich, daß die Steine in bezug auf Größe und Lagerung so geartet sind, daß überhaupt ein Abgang möglich ist. Wenn diese Voraussetzungen erfüllt sind, so kann man nach KALK und SCHÖNDUBE, die dieses Verfahren zuerst anwandten, mit etwa 50% Erfolg rechnen. Es genügen meistens 2—3 VE. pro dosi, eventuell im Abstand von einigen Stunden 2—3mal gegeben. Im Falle des Erfolges führt die Injektion zu einer Nierenkolik, in der der Stein abgeht. Da der Versuch als solcher völlig gefahrlos ist, sollte man, bevor man zu eingreifenderen Maßnahmen schreitet, ihn immer versuchen. Zum Abtreiben von Gallensteinen spielt dieses Verfahren keine wesentliche Rolle, da meistens die Voraussetzung für einen spontanen Abgang nicht gegeben ist. Hingegen haben sich die Hinterlappenpräparate hier in diagnostischer Hinsicht bewährt. Beim Gesunden bewirkt die Injektion von 2—3 VE. eine Kontraktion der Gallenblase. Diese Eigenschaft der Hinterlappenextrakte kann bei Duodenalsondierungen oder nach Kontrastfüllungen der Gallenblase diagnostisch benutzt werden.

Im Tierversuch und auch beim Menschen bewirken die Hinterlappenextrakte eine Blutzuckersteigerung um 10—20 mg.%. Diese Nebenwirkung ist praktisch belanglos und stellt auch keine Gegenindikation gegen die Anwendung der Präparate beim Diabetes dar. Praktisch wichtig ist jedoch die experimentell sichergestellte Tatsache, daß die Hinterlappenextrakte das Auftreten des hypoglykämischen Shocks hindern bzw. den bereits eingetretenen Shock beheben können. Da wir in dem Traubenzucker und Adrenalin rasche und zuverlässige Mittel zur Bekämpfung dieses Zustandes zur Verfügung haben, hat diese Indikation in der Therapie keine sehr große Bedeutung erlangt. Es ist aber sicher gut, sich dieser Wirkung der Hypophysenhinterlappenpräparate in geeigneten Fällen zu entsinnen.

Es ist noch eine offene Frage, wieweit bei den hypophysären Krankheiten, mit Ausnahme des Diabetes insipidus, eine Insuffizienz des Hinterlappens eine Rolle spielt. Insbesondere bei der SIMMONDSSchen Krankheit mit ihrer Adynamie, der Darmatonie und den häufigen Oberbauchbeschwerden ist dieses wiederholt vermutet worden und sicher sehr wahrscheinlich. Vielfach wurde daher versucht, die Behandlung dieser Krankheit mit Hypophysenhinterlappenhormonen zu kombinieren. Doch blieben deutliche Erfolge aus. Es ist nicht uninteressant zu sehen, wie die heutige Anwendung der Hinterlappenhormone fast ausschließlich auf ihren pharmakologischen Wirkungen beruht und in der Behandlung

hypophysärer Erkrankungen, abgesehen von dem Diabetes insipidus, keine Rolle spielt.

4. Die Hormonbehandlung durch Implantation.

Zum Schluß seien noch die Versuche erwähnt, Hinterlappenwirkungen durch Implantation von Hypophysen zu erzielen. So berichteten 1933 RÜDER und WOLF über einen Fall von Diabetes insipidus bei einer Frau, in dem sie die Implantation einer Kalbshypophyse versuchten. Während $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Jahre hatte die Implantation einen guten Erfolg, doch dann stellte sich allmählich der alte Zustand wieder ein. HIRSCH hat über zwei ähnliche Beobachtungen berichtet. In einem Fall wurde eine menschliche Hypophyse implantiert mit einem Erfolg, der noch nach $2\frac{1}{2}$ Jahren deutlich war, in dem anderen Fall hielt er nur 14 Tage an. Im allgemeinen wird man dieser Therapie widerraten, da die Behandlung mit Hinterlappenschnupfpulver in allen Fällen, die überhaupt ansprechen, kaum auf Schwierigkeiten stößt und in keiner Weise den fraglichen und auch immer nur vorübergehenden Erfolgen der Implantation nachsteht.

Insgesamt ergibt sich also, daß wir in den Hinterlappenhormonen höchst wirksame und praktisch wichtige Medikamente in der Hand haben. Die Grundsätze über Indikationen und Dosierung liegen heute fest. Die beobachteten Schädigungen sind nicht den Präparaten zur Last zu legen, sondern dem Arzt, der in Unkenntnis über Wirkungsweise und Indikation gehandelt hat.

F. Die Beziehungen der Hypophyse zu den inneren Organen und ihre Rolle bei anderen Erkrankungen.

Der Organismus ist ein unteilbares Ganzes, die Hypophyse die wichtige Regulationsstelle des endokrinen und vegetativen Systems. So ist es beinahe selbstverständlich, daß es kaum eine Organfunktion, kaum eine Erkrankung gibt, bei der nicht Zeichen für eine Beteiligung der Hypophyse vorhanden sind. Eine Analyse der bei den verschiedensten Erkrankungen beobachteten Rückwirkungen ist heute noch nicht durchführbar. Es ist aber sicher abwegig, für die mannigfachen Rückwirkungen der Hypophyse auf alle inneren Organe spezielle Hormone verantwortlich zu machen. Eine Drüse, die so im Mittelpunkt der endokrinen und neurogenen Regulationen steht, muß notwendig bei allen normalen Regulationen der Organtätigkeit und bei allen Erkrankungen irgendwie mitbeteiligt sein. Aus der großen Zahl der heute vorliegenden Befunde, die in diesem Sinne sprechen, sollen im folgenden nur die wichtigsten herausgegriffen werden.

I. Die Beziehungen der Hypophyse zum Gefäßsystem und zur Hypertonie.

Am Gefäßsystem interessiert uns in diesem Zusammenhang in erster Linie die Regulierung des Blutdruckes. Eine Bedeutung der Hypophyse für die Regulation dieser Kreislaufgröße ergibt sich in erster Linie aus den Beobachtungen bei Morbus Cushing. RUGIERI, der kürzlich die gesamte Literatur zu diesem Fragengebiet zusammengestellt hat, berichtete über 27 Fälle von Morbus Cushing, von denen nur 2 einen normalen, die übrigen einen erhöhten Blutdruck aufwiesen. Auch bei Akromegalie ist gelegentlich über Blutdrucksteigerungen berichtet worden, doch ist nach BRENNING bei dieser Erkrankung der Blutdruck nur dann erhöht, wenn sich die Krankheit jenseits des 40. Lebensjahres entwickelt. Bei der Vorderlappeninsuffizienz findet sich in mindestens 60% der Fälle ein erniedrigter und nie ein erhöhter Blutdruck. Auch gewisse anatomische Befunde, die

zuerst von BERBLINGER festgestellte Vermehrung der basophilen Zellen bei Hochdruck und Urämie, sprechen für Beziehungen zwischen der Hypophyse und der Blutdruckregulation.

Wenn wir uns fragen, auf welche Weise die Hypophyse in die Blutdruckregulation eingreift, so ergeben sich auf Grund unserer heutigen Kenntnisse zwei Möglichkeiten. Einmal kennen wir das im Hinterlappen gebildete Vasopressin, dessen Wirkungen im Experiment besonders dann sehr deutlich sind, wenn es in den 3. Ventrikel eingebracht wird. Mit Sicherheit ist Vasopressin im Blut allerdings noch nicht nachgewiesen, doch ist es durchaus vorstellbar, daß es auf zentralem Wege auf den Gefäßtonus und damit auf die Blutdruckhöhe einen Einfluß nimmt. Des weiteren ist eine Regulation des Blutdruckes durch die Hypophyse über die Nebennieren möglich. Sowohl die Rinden- als auch die Marktätigkeit der Nebennieren kann durch die entsprechenden glandotropen Hormone der Hypophyse stimuliert werden. Wieweit die Nebennieren ihrerseits etwas mit der Blutdruckregulation zu tun haben, kann in diesem Zusammenhange nicht erörtert werden, doch sprechen die Symptome bei Rindeninsuffizienz wie die bei Marktumoren eindeutig für eine Beteiligung dieser endokrinen Drüse an der Aufrechterhaltung des normalen Blutdruckes.

KYLIN hat wohl als erster darauf aufmerksam gemacht, daß sich bei *essentieller Hypertonie* eine Reihe von Symptomen und Funktionsstörungen, z. B. in der Kohlehydratregulation, nachweisen lassen, die Hinweise auf eine gestörte Hypophysenfunktion geben. Auch die Ähnlichkeit der postklimakterischen Hypertonie mit der CUSHINGSchen Krankheit spricht in diesem Sinne. Diese Auffassung erfährt durch den Nachweis corticotrop wirksamer Substanzen in dem Serum von Kranken mit essentieller Hypertonie (JORES, WESTPHAL) eine weitere beachtenswerte Stütze. Es wäre sicher falsch, heute schon die essentielle Hypertonie als hypophysäre Erkrankung anzusprechen; aber daß eine gestörte Hypophysenfunktion in dem ganzen Krankheitsgeschehen eine wichtige Rolle spielt, wird man als gesichert ansehen können.

Auch die Migräne hat wiederholt an eine hypophysäre Genese denken lassen. Die häufigen, zentralnervösen Störungen des Wasserhaushaltes während und unmittelbar nach dem Anfall, sowie therapeutische Erfolge mit Vorderlappen- wie Hinterlappenhormonen und der Nachweis des Melanophorenhormons in dem Harn von Migräne-Kranken, sind die wichtigsten Stützen dieser Auffassung. Sie geben wohl gewisse Hinweise in dieser Richtung, doch sind sie andererseits durchaus nicht so beschaffen, daß man bereits heute von einem hinreichenden Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung sprechen kann.

II. Die Beziehungen der Hypophyse zur Niere und ihren Krankheiten.

Es gibt eine ganze Reihe von Beobachtungen, die dafür angeführt werden können, daß auch die Krankheiten der Niere Symptome zeigen, die für eine Beteiligung des Hypophysenzwischenhirnsystems sprechen.

Albuminurie, Hämaturie, Ödeme und Hochdruck können auch bei Erkrankungen des Hypophysenzwischenhirnsystems ohne nachweisbare Nierenschädigung vorkommen. JUNGMANN beschrieb einen Fall mit Ödemen, Störung des Wasserhaushaltes und der Kochsalzausscheidung als Folge einer Zwischenhirnerkrankung bei intakten Nieren. FR. MÜLLER beobachtete eine Nephrose mit allen klassischen Symptomen bei einer Erkrankung des Hypophysenvorderlappens. MARX schilderte eine Beobachtung von WILBUR, in der bei einem Hypophysentumor Symptome einer Nephrose bestanden. Nach einer Punktion, in der Annahme, daß eine Cyste vorläge, erfolgte der Tod in der Urämie. Die

Obduktion ergab ein Adenocarcinom der Hypophyse. Diese wenigen Beispiele mögen genügen, zu zeigen, daß schwere Nierenfunktionsstörungen mit einem Symptomenbild, wie wir es sonst nur bei Nierenerkrankungen kennen, bei Krankheiten des Hypophysenzwischenhirnsystems vorkommen können.

Zuerst erweckte *das Krankheitsbild der Schwangerschaftsnier und der Eklampsie* den Verdacht, daß ein Hyperaktivitätszustand des Hinterlappens hier ursächlich beteiligt sein könnte (HOFBAUER, ROSSENBECK, KÜSTNER, FAUVET, ANSELMINO und HOFFMANN). Die gesamten, mit der Gestation zusammenhängenden Vorgänge und Umstellungen im endokrinen System werden von der Hypophyse gesteuert. Die anatomisch faßbaren Veränderungen des Hypophysenvorderlappens, wie die Größenzunahme und das Auftreten der sog. Schwangerschaftszellen, zeigen eindeutig, welche tiefgreifende Umstellung die Gravidität in der Hypophyse zur Folge hat.

Vom klinischen Gesichtspunkt aus läßt sich die hormonale Theorie der Eklampsie gut stützen. Alle Untersucher sind sich heute darüber einig, daß bei der Eklampsie keine rein lokale Nierenerkrankung vorliegt. Zwischen normaler Gravidität und schwerster Schwangerschaftsnier bestehen fließende Übergänge. Mit Hinterlappenextrakten lassen sich im Tierversuch Blutdrucksteigerung und Diuresehemmung auslösen. Gleichzeitige Gabe von Hinterlappenextrakt mit größeren Wassermengen führt zu einem Zustand der „Wasservergiftung“ und zu Krämpfen, die den eklamptischen nicht unähnlich sind (ROWNTREE). Beim Menschen beobachteten ARNOLD und MARX unter diesen Versuchsbedingungen gelegentlich eine Hämaturie. Die Narkose ist in der Lage, die Wirkungen der Hinterlappenextrakte aufzuheben bzw. die antidiuretische in eine diuretische umzukehren. Seit STROGANOFF ist die Narkose die wirksamste Therapie der Eklampsie, und auch hier beobachtet man häufig in der Narkose das Einsetzen einer Diurese. Zwischen den pharmakologischen Wirkungen von Hinterlappenextrakten und den Erscheinungen bei Eklampsie sind also deutliche Parallelen vorhanden.

Die gewichtigste experimentelle Stütze stellen die Befunde von ANSELMINO und HOFFMANN dar, die im Blutultrafiltrat Stoffe nachwiesen, die beim Kaninchen subcutan verabfolgt, blutdrucksteigernd und antidiuretisch wirkten und in ihrem chemischen Verhalten mit den Hinterlappenhormonen übereinstimmten. In dem Blut Nichtgravider wie gesunder Gravider fehlten diese Stoffe. Blutdrucksteigernde wie antidiuretische Stoffe in dem Blut von Eklamptischen wurden auch von BOHN, MARX und amerikanischen Forschern (THEOBALD, LEVITT) gefunden, wenn auch nicht mit der Regelmäßigkeit und in der Menge, wie sie ANSELMINO und HOFFMANN nachgewiesen haben. Die Identität dieser Stoffe mit den Hinterlappenhormonen muß jedoch als sehr fraglich gelten.

Durch Zufuhr größerer Dosen von Hinterlappenextrakt lassen sich beim Meerschweinchen in der Leber Nekrosen und auch in der Niere Veränderungen erzielen, die nach FAUVET mit dem histologischen Bild der Organe Eklamptischer identisch sind. Die Befunde als solche wurden bestätigt, doch stimmen die histologischen Bilder mit denen bei Eklampsie nicht überein (OHLIGMACHER). Vielleicht, daß die Versuche von KNEPPER hier in der Lage sind, die Situation zu klären. KNEPPER studierte die Wirkung von Hinterlappenhormon am hyperergischen Tier und konnte bei diesen Tieren histologische Veränderungen erzielen, die in jeder Hinsicht den Befunden bei Eklamptischen glichen. Die Frage, ob die Eklampsie eine hypophysäre Erkrankung ist, kann noch nicht entschieden werden. Vom klinischen Gesichtspunkt aus spricht vieles dafür, die experimentellen Befunde sind noch unzureichend.

Neue Gesichtspunkte erhielten *die Beziehungen des Hypophysenzwischenhirnsystems zu der Niere* durch die Beschreibung des basophilen Pituitarismus durch CUSHING. Die Rolle der basophilen Zellen der Hypophyse in der Genese dieses Krankheitsbildes ist umstritten. Die primäre Bedeutung des Hypophysenzwischenhirnsystems wird hingegen von fast allen Autoren anerkannt. Schon in der von CUSHING veröffentlichten ersten Kasuistik war es bemerkenswert, daß sich Fälle fanden, die in relativ jungem Alter Zeichen einer Nephrosklerose aufwiesen und zum Teil urämisch zugrunde gingen. Die spätere

kasuistische Literatur hat diese Beobachtungen noch durch eine Reihe weiterer Fälle vermehrt. Unter 23 Obduktionen findet RAAB 7mal eine Nephrosklerose. Eine Albuminurie ist sehr häufig, und leichte Grade von „Nephritis“ werden wiederholt vermerkt. Bei diesen Nephritiden handelt es sich meistens um Albuminurie und Hämaturie, und es ist wohl wahrscheinlicher, daß auch hier Nephroskerosen und nicht Nephritiden vorlagen. Die Nierenbefunde sind so häufig, daß sie wohl kaum auf einem Zufall beruhen können. Sie haben ihre Ursache in den Gefäßveränderungen und der Ausbildung einer vorzeitigen Arteriosklerose, die kaum in einem der zur Autopsie gelangten Fälle vermißt wurde. Es scheinen also auch *Beziehungen zwischen dem Hypophysenzwischenhirnsystem und der Entstehung von arterio- bzw. arteriosklerotischen Gefäßveränderungen* vorzuliegen.

Albuminurie und Hämaturie, die wichtigsten Nierensymptome der *akuten Nephritis*, lassen sich, wie MARX zeigte, durch Eingriffe am Hypophysenzwischenhirnsystem auslösen.

MARX injizierte bei nicht narkotisierten Hunden, nach Entnervung eines Teiles der Kopfhaut, hyper- und hypotonische Salzlösungen sowie isotonische Extrakte aus dem Hypophysenhinterlappen in den Ventrikel. Er fand eine vorübergehende Albuminurie, Einschränkung der Diurese, Hämaturie und kurzdauernde Blutdrucksteigerung. Die Injektion von Toxinen, insbesondere dem Scharlachtoxin, wie die Injektion von Liquor von Kranken mit akuter Nephritis lösten dieselben Symptome aus. Die wiederholte Verabfolgung wirksamer Lösungen führte zu einer gesteigerten Empfindlichkeit der Versuchstiere. MARX kommt auf Grund dieser Versuche zu der Anschauung, daß bei der akuten Nephritis entstehende Toxine zu einer vermehrten Ausschüttung von Hinterlappenhormon in den Liquor führen, die dann durch Reizung der entsprechenden Zentren Hochdruck, Albuminurie und Hämaturie auslösen können. Er glaubt, daß die klinisch so wirksame Lumbalpunktion nicht nur, wie bisher angenommen, durch Druckentlastung, sondern auch durch Beseitigung der Hinterlappenhormone günstig wirkt.

Auch in dem Krankheitsbild der *Nephrose* gibt es manche Züge, die an eine Beteiligung des Hypophysenzwischenhirnsystems denken lassen. Die Änderungen in der Zusammensetzung der Bluteiweißkörper können nicht die Folge der vermehrten Eiweißausscheidung sein. Sie sind eine primäre und übergeordnete Störung, da sie vor Auftreten der Nierensymptome nachweisbar sind. Da viele Konstanten des Blutplasmas zentral gesteuert werden bzw. Änderungen dieser Konstanten Reizwirkungen auf die Zentren ausüben, ist es sehr wahrscheinlich, daß auch die sich primär bei der Nephrose entwickelnde Störung in dem Bluteiweißbild mit zentralen Störungen im Zusammenhang steht. Auf die Fälle von FR. MÜLLER und WILBUR, die das ausgeprägte Bild einer Nephrose bei Erkrankungen der Hypophyse aufwiesen, sei in diesem Zusammenhang noch einmal hingewiesen.

III. Die Beziehungen der Hypophyse zum Intestinaltrakt und zur Ulcuskrankheit.

Die SIMMONDSSche Krankheit geht vielfach mit erheblichen, akut auftretenden abdominalen Beschwerden einher, die häufig zu Verwechslungen mit Gallenkoliken, Appendicitiden usw. geführt haben. In anderen Fällen der Vorderlappeninsuffizienz ist eine Magenatonie ein häufiges Symptom. In experimenteller Hinsicht sind die Verhältnisse noch reichlich unklar. Wir kennen wohl die pharmakologischen Wirkungen der Hinterlappenextrakte auf Tonus und Peristaltik der glatten Muskulatur des Darmes, doch wissen wir nichts

darüber, welche physiologische Aufgabe diese Hormone für die normale Peristaltik des Darmtractus haben. Auch die sekretorische Funktion des Magens wird durch Vorderlappen- und Hinterlappenextrakte beeinflusst. Bei Vorderlappeninsuffizienz ist eine Achylie die Regel. Hinterlappenextrakte wirken hemmend auf die Magensekretion, und zwar sowohl auf die Säureproduktion als auf die Pepsinbildung. Vorderlappenextrakte sollen beides fördern. Besonders interessant und wichtig sind die Befunde von DODDS und Mitarbeitern. Durch sehr große Dosen von Hinterlappenextrakt ist es diesen Autoren gelungen, schwer entzündliche Veränderungen mit nachfolgender Geschwürsbildung am Magen zu erzielen. Dieser Effekt ist die Folge lokaler Gefäßspasmen durch den Vasopressinanteil. Dieser zunächst rein pharmakologisch interessante Versuch erhält jedoch eine etwas andere Bedeutung durch die klinischen Beobachtungen von CUSHING. CUSHING hat als erster darauf hingewiesen, daß bei Hirntumoren sowie bei Mittelhirnblutungen gelegentlich Perforationen akut entstandener Magenulcera zur Beobachtung kommen. Diese Befunde sind in der letzten Zeit von den verschiedensten Autoren bestätigt worden. Durch intraventrikuläre Injektion von Hinterlappenextrakten sah CUSHING beim Menschen Zunahme der Magenmotilität, vermehrten Tonus, Supersekretion und Erbrechen. Die Labilität des vegetativen Nervensystems, insbesondere ein Hypertonus des Vagus ist ein schon lange bekanntes, in der Ätiologie des Ulcus wichtiges Moment. Fassen wir diese Beobachtungen zusammen, so ergibt sich für die *Ulcusgenese* folgende interessante Möglichkeit. Durch vermehrte Bildung von Hinterlappenhormon kommt es zu einer Tonuserhöhung der Vaguszentren des Zwischenhirns. Dieser vermehrte Tonus hat Supersekretion, Hypermotilität und lokale Gefäßspasmen des Magens zur Folge. Auf diesem Boden entwickelt sich das Ulcus.

IV. Hypophyse und blutbildendes System.

Es gibt ein zwar nicht immer vorhandenes, aber doch so oft beobachtetes typisches Verhalten des Blutbildes bei hypophysären Erkrankungen, daß direkte oder indirekte Beziehungen der Hypophyse zur Blutbildung mit Sicherheit angenommen werden können. Dieses Blutbild ist charakterisiert durch eine leichte Anämie von sekundärem Typ, eine leichte Leukopenie mit relativer Lymphocytose und eine Vermehrung der eosinophilen Zellen. Bei Akromegalie und Morbus Cushing sind gelegentlich erhöhte Werte für Hämoglobin und Erythrocyten gefunden worden. Die experimentellen Ergebnisse bei Hypophysektomie am Tier stimmen mit den klinischen Beobachtungen bei Vorderlappeninsuffizienz gut überein. Anhaltspunkte für eine direkte Beeinflussung der Blutbildung durch die Hypophyse bestehen kaum. Es ist wahrscheinlicher, daß es sich um Rückwirkungen über Nebenniere bzw. Schilddrüse handelt. Hinweise für eine gestörte Hypophysenfunktion bei Bluterkrankungen bestehen nicht.

V. Hypophyse und Haut.

Bei hypophysären Unterfunktionszuständen, insbesondere bei der *Dystrophia adiposogenitalis*, zeigt die schlecht durchblutete und leicht gedunsene Haut eine eigenartige, weiche und glatte Beschaffenheit. Beim Zwergwuchs ist hingegen die Haut, besonders im Gesicht, rau und runzelig und ähnelt der Hautbeschaffenheit im Greisenalter. Eine rauhe, schuppige Haut, Ekchymosen und Erythromelalgie finden sich beim Morbus Cushing. Diese Erkrankung zeigt als weitere, diagnostisch wichtige Eigentümlichkeit breite, rötlich gefärbte Striae. Striae sind nicht mechanisch, sondern hormonal bedingt, wie gerade die Anordnung dieser Striae beim Morbus Cushing auch an denjenigen Körperabschnitten

eindeutig lehrt, die keine besondere Zunahme aufweisen. Die experimentelle Erzeugung von Striae ist HORNECK bei endokrin gestörten Patienten durch Nebennierenrindenhormon gelungen. Aber auch der Hypophyse wird man einen Einfluß einräumen müssen, da diese Striae gerade bei Morbus Cushing und nicht bei Nebennierenrindenadenomen vorkommen.

Die Sekundärbehaarung fehlt bei hypophysären Kranken dann, wenn gleichzeitig eine genitale Hypofunktion vorliegt. Der Ausfall des Haupthaares ist sehr charakteristisch für die SIMMONDSSche Krankheit. Alopecia areata ist gelegentlich bei Akromegalie beobachtet worden.

Das Fell hypophysektomierter Tiere wird struppig, spärlich und verliert seinen Glanz und seine Glätte. Durch Zufuhr von Vorderlappenextrakt lassen sich diese Störungen beheben. Auch der Wechsel des Haarkleides im Frühjahr und Herbst steht nach den Befunden von BISSONETTE mit der Hypophyse in Zusammenhang. Er bleibt bei einem hypophysektomierten Tier aus.

Bei den mannigfaltigen und zum Teil noch ungeklärten Beziehungen des innersekretorischen Systems zu der Haut und ihren Anhangsgebilden ist es kaum möglich, die bei Hypophysendysfunktion beobachteten Störungen in einen unmittelbaren Zusammenhang mit diesem Organ zu bringen. Es ist wahrscheinlicher, daß sich hier die Wirkungen der Störungen in der Funktion der übrigen Drüsen (Keimdrüse, Schilddrüse, Nebennieren) überschneiden.

Eine Reihe von Hauterkrankungen sind mit einer Dysfunktion der Hypophyse in Zusammenhang gebracht worden, so die *Alopecia areata*, *Acne vulgaris* und die seltene *Hydroa vacciniiformis*. Diese Zusammenhänge wurden zum Teil aus den bei diesen Erkrankungen mit Vorderlappenpräparaten bzw. solchen aus Schwangerenhamn erzielten Erfolgen abgeleitet. Diese Argumentation braucht nicht unbedingt zutreffend zu sein. Auch hier können wir die durch diese Präparate erzielte Stimulation des endokrinen Systems für den Erfolg verantwortlich machen.

VI. Hypophyse und Auge.

Astigmatismus, Hypermetropie und Myopie sowie Strabismus sollen nach ZONDEK und KOEHLER bei hypophysären Kranken in besonderer Häufung vorhanden sein. Das Krankheitsbild der Retinitis pigmentosa läßt in erster Linie an Zusammenhänge zwischen Hypophyse und Auge denken. Die direkte nervöse Verbindung zwischen Hypophyse und Auge und die Wirkungen des Lichtes auf die Hypophysentätigkeit sind bereits in anderem Zusammenhang erwähnt (s. S. 41). Es ist denkbar, daß zwischen dem Melanophoren-hormon und der Retinitis pigmentosa Beziehungen vorliegen.

VII. Hypophyse und Brustdrüse.

Die direkte Beeinflussung der Milchsekretion durch Prolactin ist bereits besprochen (s. S. 28). Bei Hypophysentumoren kommt es nicht selten zu einer Galaktorrhöe. Eine derartige Galaktorrhöe wurde bei Akromegalie, bei Hypophysentumoren, aber auch Prozessen, die sich nur im Zwischenhirn lokalisierten, beobachtet.

VIII. Hypophyse und Zahnsystem.

Störungen des Zahnsystems sehen wir bei einigen hypophysären Erkrankungen als Folge der Änderungen in der Kieferbildung. So führt die Vergrößerung des Kiefers bei Akromegalie zu einer Vergrößerung der Zahnlücken und der bei der SIMMONDSSchen Krankheit so häufig beobachtete Schwund des Processus alveolaris zu einem mitunter vollständigen Zahnausfall. Beide Symptome sind für die betreffenden Krankheiten charakteristisch. Auch vermehrte Caries

ist bei hypophysären Unterfunktionszuständen recht häufig. Bei hypophysärem Zwergwuchs ist die Dentition verzögert. Es kommen Stellungsanomalien der Zähne und mißbildete Zähne vor.

IX. Die Beziehungen der Hypophyse zu Stoffwechselkrankheiten.

Bei der Stellung der Hypophyse im endokrinen System ist es ohne weiteres verständlich, daß wir bei jeder Stoffwechselstörung einen „hypophysären Faktor“ feststellen können, ohne daß damit immer gesagt ist, daß die Hypophyse der primäre Sitz der Erkrankung ist. Besonderes Interesse beansprucht in dieser Hinsicht der *Diabetes mellitus*. Bei der Akromegalie kommt häufig ein Diabetes zur Beobachtung, der in seinem Verlauf von dem üblichen Bild der Erkrankung abweicht und der schon immer als eine Sonderform angesprochen wurde. Nachdem es YOUNG jetzt gelungen ist, durch Injektion von Vorderlappenextrakten beim Hund einen dauernden Diabetes, der auf Insulin anspricht, zu erzeugen, erhebt sich die Frage, ob es auch beim Menschen einen Diabetes gibt, der hypophysären Ursprungs ist. ANSELMINO und HOFFMANN haben in dem Harn eines jeden Diabetikers das Kohlehydrat- und Fettstoffwechselhormon nachweisen können, das beim Gesunden nur nach Belastungen im Harn erscheint. Wir stehen hier erst am Anfang neuer Erkenntnisse, aber zweifellos werden unsere Anschauungen über die Genese des Diabetes mellitus, wenn erst die Bedeutung der Hypophyse und der Zwischenhirnzentren richtig erkannt ist, eine erhebliche Wandlung erfahren!

Ähnliches gilt sicher auch für die *Fettsucht*, der in allen ihren Formen ein sehr komplexes Geschehen und eine sehr komplexe Störung zugrunde liegt, bei der das Hypophysenzwischenhirnsystem sicher immer in irgendeiner Weise mitbeteiligt ist. Auch alle Formen von *Magersucht* und von *Wachstumsstörungen* dürften kaum eine hypophysäre Komponente vermissen lassen, doch ist es sicher verfrüht, derartige Krankheiten, wie es kürzlich SCHILLING z. B. für die Arachnodaktylie getan hat, direkt als hypophysär anzusprechen.

Die Zirbeldrüse und ihre Krankheiten.

A. Anatomie.

Die Zirbeldrüse wurde von MARBURG bei 54 Tierarten nachgewiesen. Sie findet sich bereits bei Wirbellosen und zeigt bei Reptilien einen eigenartigen Bau, der an ein Sinnesorgan denken läßt. Bei Rind, Schwein, Kaninchen und Ratte ist sie relativ groß, beim Hund, Wal, Elefant und anderen Dickhäutern und bei Vögeln hingegen relativ klein (KRABBE). v. KUP hat jetzt darauf hingewiesen, daß kurzlebige und sehr fruchtbare Tiere, wie Ratten und Mäuse, eine relativ kleine, langlebige und weniger fruchtbare, wie z. B. Vögel, dagegen eine relativ große Zirbel aufweisen.

Beim Menschen ist die Zirbeldrüse von wechselnder, meist zapfenförmiger Gestalt. Die vorhandenen Variationen in der Form stehen nach BRANDENBURG, entgegen den Befunden von ASCHNER, in keinem Zusammenhang mit Alter, Geschlecht oder früher durchgemachten Graviditäten. Aus 1288 Fällen berechnet BERBLINGER ein durchschnittliches Gewicht von 0,154 g für das weibliche und 0,159 g für das männliche Geschlecht. Die Angaben über Gewichtsschwankungen mit dem Lebensalter sind unzuverlässig und geben keinen Aufschluß über die Menge des vorhandenen Parenchyms, da Cysten und Kalkeinlagerungen sehr

häufig sind. Ein völliger Schwund des Parenchyms ist nie beobachtet worden (BERBLINGER, BENDA). Die von MARBURG behauptete Altersinvolution, die bereits mit dem 7. Lebensjahr einsetzen soll, wird von den meisten Autoren als unbewiesen betrachtet.

Beim Menschen findet sich die Zirbeldrüse an der hinteren Fläche der Sehhügelgegend. Ihre Spitze ist nach hinten, die Basis nach vorne gerichtet. Sie läuft in einem zweifachen Stiel aus. Die oberen Abschnitte des Stiels werden aus den Zügeln (habenulae) gebildet. Die unteren vereinigen sich zu der Commissura

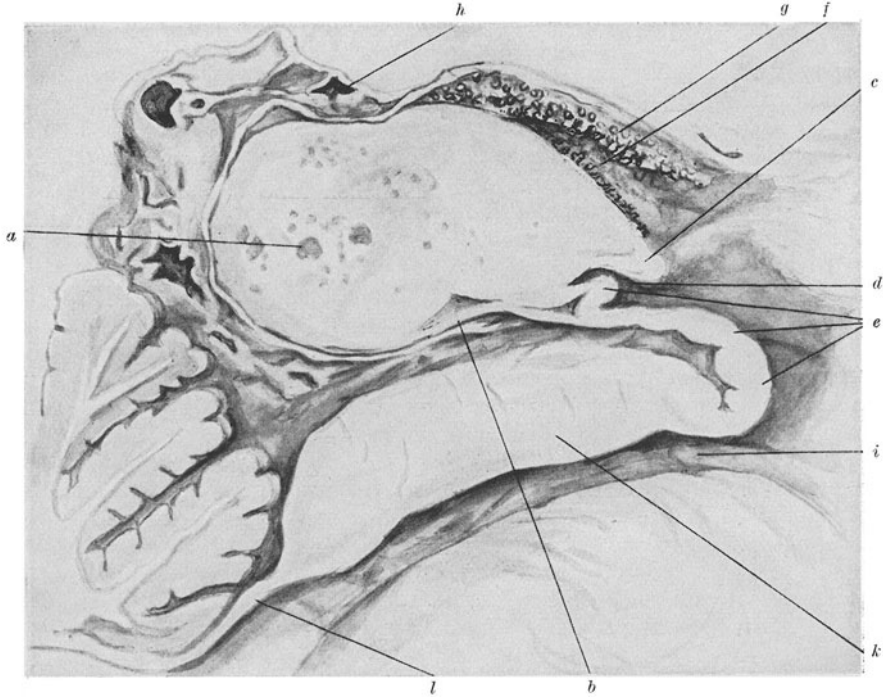


Abb. 35. Topographie der Zirbel. *a* Zirbel mit Acervulus. *b* umgeschlagener Teil der weichen Hirnhaut. *c* Commissura habenularum. *d* Recessus pinealis. *e* untere Stiellippe und Commissura caudalis. *f* Recessus suprapinealis. *g* Plexus chorioideus. *h* Aderhautplatte. *i* Aquaeductus mesencephali. *k* Lamina quadrigemina. *l* Velum medullare anticium. (Nach BENDA.)

caudalis. Commissura habenularum und Commissura caudalis umschließen den Recessus pinealis (s. Abb. 35).

Die Drüse ist von einer bindegewebigen Kapsel umgeben, die mit Zügen in das Innere des Organs eindringen und hier einzelne Septen abteilen. Mit diesen Septen gelangen reichlich Blutgefäße in das Organ. Es finden sich 3 Zellarten, die Pinealzellen, Gliazellen und Bindegewebszellen, außerdem sind reichlich marklose Nervenfasern vorhanden, die von den beiden Commissuren und aus dem Plexus chorioideus stammen. Letztere sind sympathische Fasern. Im Inneren des Organs durchflechten sie sich so stark, daß über ihre Herkunft kaum Angaben gemacht werden können. Gliazellen sind recht reichlich, etwa so wie im Rückenmark, vorhanden. Die spezifischen Pinealzellen besitzen einen großen Kern, der eigenartige Einschlüsse von kugelige Gestalt aufweist. Die Kugeln werden in das Protoplasma entleert, ein Vorgang, den man als Kernexkretion bezeichnet und der eine Besonderheit der Pinealzellen darstellt. Das Protoplasma dieser Zellen zeigt sternförmige Fortsätze mit kolbigen Enden, die sich vielfach durchflechten. Mit zunehmendem Alter tritt ein Pigmentgehalt auf. Die Frage, ob es

sich bei den Pinealzellen um sekretorisch tätige Zellen handelt, ist auch heute vom morphologischen Standpunkt aus nicht entschieden und wird sich nach der Meinung BENDAS morphologisch wohl nie entscheiden lassen.

B. Physiologie.

Auch heute noch ist die Beobachtung der Pubertas praecox bei Teratomen der Zirbeldrüse der wichtigste Hinweis auf eine eventuelle innersekretorische Funktion dieses Organs. Die experimentelle Forschung hat sich, nachdem zuerst MARBURG diesen Zusammenhang vermutete, eifrigst bemüht, den Einfluß der Zirbeldrüse auf die Geschlechtsentwicklung und das Wachstum zu klären. Gelungen ist diese Klärung auch heute noch nicht. Die Befunde sind außerordentlich widerspruchsvoll.

FOÀ hat 1912 bei jungen Hähnen die Zirbeldrüse exstirpiert und diese Versuche 1928 wiederholt. In beiden Versuchsreihen fand er eine Zunahme des Gewichtes, der Hoden und ein stärkeres Kammwachstum. Es war eine sexuelle Frühreife aufgetreten. Die Versuche wurden auf andere Tiere (Ratten und Mäuse) ausgedehnt, führten aber zu widersprechenden Resultaten. Nach ENGEL lassen sich die Widersprüche zum Teil dadurch erklären, daß es notwendig ist, die Epiphysektomie in den ersten Lebenstagen auszuführen und daß Ratten und Mäuse im Gegensatz zu Hühnern sehr ungeeignete Versuchstiere sind. Die Versuche mit Implantaten oder Injektionen von Extrakten sind nicht einheitlich ausgefallen. Bei Anwendung relativ großer Extrakt Dosen sahen CALVET und ENGEL eine Hemmung der Sexualentwicklung, andere Autoren kamen zu einem negativen Ergebnis. ROWNTREE und Mitarbeiter injizierten, ähnlich wie für die Erforschung der Thymusfunktion, Epiphysenextrakte aufeinander folgenden Generationen von Ratten. Sie fanden ein Zurückbleiben des Wachstums und sexuelle Frühreife. Die Tiere boten ein „bulldoggenähnliches“ Aussehen, das die Verfasser mit dem Aussehen des Kranken mit Makrogenitosomie vergleichen. Nach Fütterung von Epiphysen fanden McCORD und TAKÁCS an Meerschweinchen und Hühnern eine Beschleunigung des Wachstums.

Bei erwachsenen, geschlechtsreifen Mäusen ist es nicht möglich, den normalen Zyklus durch Zirbeldrüsenextrakt oder Implantation zu stören. Die Kastration oder eine Gravidität führen zur Atrophie der Zirbel.

Sehr eingehend wurden von ENGEL und seinen Mitarbeitern die Beziehungen der Epiphyse zu dem gonadotropen Hormon studiert. Zirbelextrakte sollen die Wirkungen der gonadotropen Hypophysenhormone sowohl in bezug auf Follikelreifung als auch auf Luteinisierung hemmen. Auch beim männlichen Tier läßt sich die gonadotrope Wirkung der Hypophyse deutlich abschwächen. Die Hemmung der Prolanwirkung beim weiblichen Tier wurde von ENGEL zur Eichung von Epiphysenextrakten benutzt. ENGEL glaubt, daß die Bildung der antigonadotropen Substanz (s. S. 23) in der Epiphyse stattfindet, da er bei epiphysenlosen Ratten die Bildung dieser Substanz nicht mehr erzielen konnte. Diese interessanten Befunde ENGELS wurden jedoch nicht bestätigt. Bevor man sie als sichere Grundlage für eine Funktion der Epiphyse annehmen kann, bedürfen sie noch einer weiteren Nachprüfung.

Auch die klinischen Beobachtungen HOFSTÄTTERS seien noch erwähnt, der über eine Hemmung gesteigerter Sexualität beim Menschen nach Behandlung mit „Epiphysan“ berichtet.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Befunde von FOÀ, ROWNTREE und ENGEL für eine hemmende Wirkung der Epiphyse auf das Wachstum und die Sexualentwicklung sprechen. Eine Reihe von Widersprüchen bleibt noch

zu klären, und auch eine Bestätigung der Versuche von ENGEL von anderer Seite scheint erforderlich, bevor man sich seinen Schlußfolgerungen anschließen darf. v. KUP hat sich kürzlich auf Grund morphologischer Befunde eindeutig für eine endokrine Funktion der Zirbel ausgesprochen und sieht diese in einem Antagonismus zu der Wachstums- und gonadotropen Wirkung der Hypophyse. Er glaubt, daß in Fällen von Keimdrüsenstörungen, die wir bisher als hypophysär bedingt aufgefaßt haben, die Zirbel eine wichtige und bis jetzt zu wenig beachtete Rolle spielt.

C. Die Krankheiten der Zirbeldrüse.

Tumoren der Zirbeldrüse. Pubertas praecox.

Obwohl pathologisch anatomisch die verschiedensten Änderungen an der Zirbel, wie Gummibildungen, Blutungen, Cysten und Entzündungen, gefunden wurden, führen doch nur die Tumoren, von wenigen Ausnahmen abgesehen, zu klinischen Erscheinungen. Sie betreffen zu 90% Männer, verursachen allgemeine Tumorsymptome und in einem kleinen Prozentsatz trophische Störungen, die auf eine innersekretorische Funktion des Organs hinweisen. KEENE und HALDEMANN fanden diese Änderungen unter 113 Fällen 16mal.

a) **Symptomatologie.** Die Tumorsymptome gleichen denen der Tumoren der Vierhügelregion. Durch relativ frühzeitige Kompression des Aquaeductus Sylvii entwickeln sich rasch ein hochgradiger Hydrocephalus, Hirndrucksymptome und eine Stauungspapille. Durch Druck auf die Corpora quadrigemina treten Störungen der Augenbewegungen und der Pupille auf. Am häufigsten finden wir Verlust der konjugierten Aufwärtsbewegung und Pupillenerweiterung mit Lichtstarre. Außerdem sind Amblyopie, Diplopie, Abducenslähmung und Ptosis beobachtet worden. Durch Druck auf den Lemniscus lateralis entstehen Gehörstörungen, durch Druck auf den roten Kern cerebellare Symptome. Spasmen der unteren Extremitäten sind selten, Krampfanfälle vom Charakter der „cerebellar fits“, Schlafzustände und Ausgang in Bewußtlosigkeit dagegen häufig erwähnt, ferner auch maniakalische Zustandsbilder. Durch eine Ventrikelfüllung lassen sich die Tumoren dann nachweisen, wenn sie den hinteren Recessus des 3. Ventrikels verlegen. Kalkschatten in der Epiphyse sind auch in der Norm so häufig, daß sie diagnostisch nicht gewertet werden können.

Die trophischen Störungen, die ganz überwiegend bei jungen männlichen Individuen bis zum 12. Lebensjahr zur Beobachtung kommen, sind vorzeitiges Wachstum, vorzeitige sexuelle Entwicklung und Fettsucht. Die gesamte Pubertätsentwicklung, d. h. also Wachstum der äußeren Genitalien, Entwicklung der Sekundärbehaarung, Stimmwechsel, Reifung des Hodens bis zur Bildung von Spermien und eine psychische Umstellung wird vorweggenommen. Die Reifung des Hodens bleibt jedoch häufig unvollkommen. Es tritt wohl eine Größenzunahme auf, die aber nur auf einer Vermehrung des interstitiellen Gewebes beruht. Die Frühreife kann sich auch lediglich auf die äußeren Genitalien beschränken. Die Hoden bleiben klein, und histologisch finden sich sogar atrophische Samenkanälchen. Sowohl die Genitalentwicklung als auch das allgemeine Körperwachstum überschreiten das Maß der voraussichtlich normalen Entwicklung des betreffenden Individuums nicht. Geht die Pubertas praecox mit einem beschleunigten Körperwachstum einher, so sprechen wir mit PELLIZZI von *Macrogenitosomia praecox*. Auch die geistige Entwicklung ist beschleunigt. Sie drückt sich in der Haltung, Mimik und der Interessenssphäre eindeutig aus. Ein 5jähriger Patient von FRANKL-HOCHWART beschäftigt sich z. B. mit Fragen der Unsterblichkeit der Seele. Häufige Erektionen, Pollutionen und Mastur-

bationen sind vorhanden, auch gewisse sexuelle Interessen, doch keine eigentliche sexuelle Reife mit eindeutiger Triebrichtung.

Die Erkrankung ist bereits im Alter von 4—5 Jahren beobachtet worden. KRABBE fand sogar schon bei einem Säugling einen ungewöhnlich stark entwickelten Penis. Autoptisch sind noch keine Fälle beschrieben, die das weibliche Geschlecht betreffen. Nur klinisch liegen einige Beobachtungen vor (z. B. HORRAX). ASKANAZY und BRACK fanden eine vorzeitige Reifung bei einem 11jährigen, idiotischen Mädchen und bei ihm autoptisch eine Hypoplasie der Zirbel. Das fast ausschließliche Befallensein des männlichen Geschlechts erklärt sich aus der Tatsache, daß überhaupt Zirbeltumoren fast nur beim männlichen Geschlecht auftreten (BERBLINGER).

Bei Erwachsenen verläuft die Mehrzahl der Zirbeltumoren in bezug auf trophische Störungen völlig symptomlos. BERBLINGER hat bei einem Gliom der Zirbel beim Manne eine Hypertrophie der Hoden beschrieben. Von anderer Seite ist auf das Vorkommen von Fettsucht (MARBURG, LÖWENTHAL u. a.) oder auch starker Abmagerung (KUX) in solchen Fällen hingewiesen worden. Polyurie und Diabetes insipidus sind ebenfalls gelegentlich beschrieben worden.

b) Pathologische Anatomie. Unter 97 Zirbelgeschwülsten, die BERBLINGER 1927 zusammenstellte, fand er 27 Teratome, 26 Pinealome und 25 Gliome. Die Pubertas praecox ist meist, aber nicht ausschließlich, an die Entwicklung eines Teratoms gebunden. Dies hatte ASKANAZY früher veranlaßt, die Ursache in dem Teratom als solchem zu erblicken, eine Anschauung, die heute auch von ihm selbst nicht mehr aufrechterhalten wird. Die naheliegende Auffassung der Entstehung dieses Symptomenkomplexes durch Fortfall eines die Sexualentwicklung hemmenden Hormons wird durch die Beobachtung dieser Störung bei rein mesencephalen Prozessen erschüttert. KWINT fand eine Pubertas praecox bei einem angeborenen Hydrocephalus internus und HELLNER bei einem Mädchen mit tuberkulöser Encephalitis. Gegen einen Ausfall der Epiphysenfunktion spricht weiter der Umstand, daß bei den Teratomen meist noch Reste von intaktem Epiphysengewebe gefunden werden. Pinealome, deren Zellen alle Charakteristika der Pinealzellen aufweisen, führen im Gegensatz zu den Beobachtungen bei Adenomen anderer endokriner Drüsen zu keinen Symptomen, die auf eine inkretorische Leistung hinweisen. Völlige Zerstörung der Epiphyse führt nicht zur Pubertas praecox, sie kann symptomlos bleiben. Bei einem 25jährigen Manne, bei dem das Organ durch eine Cyste völlig zerstört war, beobachtete v. KUP ein vorzeitiges Altern.

Aus diesen Tatsachen läßt sich der Schluß, daß die Zirbel ein innersekretorisch tätiges Organ ist, ebensowenig mit Sicherheit ableiten wie aus den anatomischen und experimentellen Befunden. Die meisten Untersucher und Autoren sind daher mit dieser Schlußfolgerung auch äußerst vorsichtig und zurückhaltend. BERBLINGER vertritt die Auffassung, daß die für die Sexualentwicklung maßgebenden Zwischenhirnzentren von der Hypophyse fördernde, von der Epiphyse hemmende Impulse empfangen. Letztere brauchen, wie BENDA betont, nicht notwendig durch ein Inkret vermittelt zu werden, sondern können auch rein nervöser Natur sein. Entsprechend dieser Auffassung unterschied BERBLINGER neben der suprarenalen und genitalen Form der Pubertas praecox eine pineale und diencephale. Bei der Zusammengehörigkeit der Zentren ist es naheliegend, die Fettstoffwechselstörungen bei Tumoren der Zirbel, denen häufig adenomartige Hypertrophie zugrunde liegt, auch auf eine Zwischenhirnschädigung zu beziehen.

e) Verlauf und Prognose. Die Pubertas praecox ist eine Erkrankung, die sich langsam entwickelt und sich meistens über einige Jahre erstreckt, da die zugrunde liegenden Tumoren langsam und nicht infiltrierend wachsen. Schließlich

führt die Erkrankung aber immer unter Hirntumorsymptomen zum Tode. Die Prognose ist daher immer infaust.

d) Diagnose und Differentialdiagnose. Die Diagnose stößt infolge der charakteristischen Änderungen auf keine Schwierigkeiten. Die differentialdiagnostische Abgrenzung ist gegenüber der Pubertäs praecox bei Nebennierenrindentumoren und eventuell auch bei der CUSHINGSchen Krankheit, die allerdings bis heute bei Kindern noch nicht beobachtet wurde, erforderlich (näheres s. Abschnitt über Pupertas praecox).

e) Therapie. Eine kausale Therapie gibt es nicht, es sei denn, daß sich eine operative Entfernung durchführen läßt. Infolge der schwierigen anatomischen Lage der Tumoren ist dies aber bis heute, soweit ich sehe, noch in keinem Falle erfolgreich möglich gewesen. Eine Röntgenbestrahlung kann mangels einer anderen Therapie versucht werden, sie führt aber, soweit die vorliegenden Berichte erkennen lassen, auch zu keinem Erfolg, da die Tumoren nicht strahlensensibel sind.

D. Therapie mit Epiphysenextrakten.

Auf Grund der Vorstellung, daß die Epiphyse eine Hemmung der Sexualität bewirkt, ist die therapeutische Anwendung von Epiphysenextrakten in diesem Sinne immer wieder versucht worden. HOFSTÄDTER hat als erster über günstige Erfahrungen mit „Epiphysan“ bei Steigerung der Libido berichtet. Er fand auch bei Kastraten eine Wirkung und schließt daraus, daß die Epiphysenextrakte nicht die Keimdrüse als solche in ihrer Tätigkeit hemmen, sondern einen zentralen Angriffspunkt haben müssen. Kürzlich hat HOFSTÄDTER seine sich über 18 Jahre erstreckenden Erfahrungen mit Epiphysenextrakten zusammengestellt und findet in 152 Fällen 99mal einen guten, 22mal nur einen vorübergehenden und 31mal keinen Erfolg. Er betont, daß 27 weitere Autoren seine Ergebnisse bestätigen konnten. Auch in der Tiermedizin sind Epiphysenextrakte angeblich mit gutem Erfolg bei dieser Indikation angewandt worden. Unabhängig von allen theoretischen Erwägungen und Bedenken wird man sich gegenüber diesen Beobachtungen nicht verschließen dürfen und sicherlich den Epiphysenextrakten eine Bedeutung in der Behandlung der Hypersexualität zuerkennen müssen.

Die Schilddrüse und ihre Krankheiten.

A. Anatomie.

Die Schilddrüse umgreift beim Menschen halbmondförmig den Kehlkopf und die oberen Abschnitte der Trachea. Es finden sich 2 Seitenlappen, die durch einen Isthmus miteinander verbunden sind. Die Seitenlappen liegen der unteren Hälfte des Schilddrüsenknorpels an und greifen seitlich bis zu den hinteren Partien des Ringknorpels über. Nach unten können sie bis dicht über das Manubrium sterni reichen, nach hinten bis zum Oesophagus und liegen der Arteria carotis communis, der Vena jugularis int. und dem Vagus unmittelbar auf. Die Carotis wird häufig noch teilweise eingeschleitet. Der die Seitenlappen verbindende Isthmus findet sich in Höhe des 2.—4. Trachealringes. Der Lobus pyramidalis, ein Rest des Ductus thyreoglossus, findet sich inkonstant und kann nach Lage und Form stark wechseln. Er liegt den vorderen Abschnitten der Trachea unmittelbar auf und steht mit dem Isthmus oder einem Seitenlappen in Verbindung.

Bezogen auf das Gewicht ist die *Blutversorgung* der Schilddrüse 5mal größer als die der Niere. Dieses Blut wird der Schilddrüse durch 4—5 starke Arterien

zugeführt. Wir unterscheiden je 2 Arteriae thyreoideae craniales und caudales. Als fünfte tritt in der Medianlinie in 10—13% der Fälle noch die Arteria thyreoidea ima hinzu. Die Arteriae thyreoideae craniales entspringen aus der Carotis externa. Sie teilen sich in 3 Äste, die Mittel- und Vorderfläche der Seitenlappen versorgen. Die Arteriae thyreoideae caudales entspringen aus der Subclavia. Ihr Verlauf ist wechselnd. Die rechte Arterie tritt in nahe topographische Beziehungen zu dem Nervus recurrens. Die Arterien zeigen eine sehr starke Verästelung und bilden ein dichtes Anastomosennetz. Es bestehen auch Beziehungen zu den Arterien, die den Larynx, Pharynx und Oesophagus versorgen, so daß alle 4 Arterien unterbunden werden können, ohne daß eine ernsthafte Störung in der Blutversorgung eintritt. In der Schilddrüse selbst teilen sich die Gefäße sehr fein auf und umflechten die Follikel. Die Venen entsprechen in ihrer Lage den Arterien. An der Oberfläche der Schilddrüse bilden sie ein dichtes Netz. Ihr Abfluß erfolgt in die Vena jugularis interna und in die Vena anonyma sinister. Die Vena ima ist im Gegensatz zu der Arterie konstant vorhanden. Die Lymphgefäße bilden ebenfalls ein dichtes Netz an der Oberfläche des Organs und laufen mit den großen Venenstämmen parallel. Die starke Blutversorgung der Schilddrüse steht nicht nur mit ihrer Funktion im Zusammenhang, sondern hat auch eine Bedeutung für die Regulation des Blutdruckes und die Blutversorgung des Gehirns. Eine Erhöhung des Druckes in der Carotis führt zu einer stärkeren Durchblutung der Schilddrüse (REIN).

Die Nerven gelangen mit den Gefäßen in die Schilddrüse. In dem Organ selbst findet sich ein ausgedehnter Plexus markloser Nervenfasern, der äußerst fein Zelle für Zelle umspinnt und die Zellen untereinander verbindet. Die Nervenversorgung ist sehr eingehend von SUNDER-PLASSMANN studiert worden. Er beschreibt ein dichtes Netz markloser Nervenfasern, das als „Terminalreticulum“ jede Zelle ohne eigentlichen Endapparat umspinnt und direkte Beziehungen zu dem Protoplasma eingeht. In den Nervenfasern ist eine ausgedehnte Vascularisation — Vasa nervorum — nachweisbar. Nach Durchschneidung der Nerven finden sich in dem Terminalreticulum Degenerationserscheinungen. Ganglienzellen sind nicht vorhanden. Die Nerven stammen aus Vagus und Sympathicus. Alle 3 Halsganglien entsenden Fasern. Die Vagusfasern gelangen durch Recurrens und Laryngeus sup. zu dem Organ.

Über die *Größenverhältnisse* und das *Gewicht* der Schilddrüse lassen sich schwer präzise Angaben machen, da es eine große Zahl von äußeren Faktoren gibt, die beides beeinflussen. Sichere Gewichtsunterschiede bei beiden Geschlechtern bestehen nicht. Die Schilddrüse ist im Kindesalter relativ schwer, die des alternden Menschen relativ leicht. Den größten Einfluß haben Ernährungs- und geographische Verhältnisse. So kann als Norm nur eine weite Spanne zwischen 25—60 g angegeben werden. Die starken geographischen Unterschiede ergeben sich aus den Gewichten der Schilddrüse Neugeborener, die z. B. nach HESSELBERG in der Tiefebene 1,55 g, in Bern 4,1—6 g betragen. Auch die Farbe, die gewöhnlich als rötlich-braun beschrieben wird, und die Konsistenz sind bereits in der Norm einem von dem Funktionszustand abhängigen Wechsel unterworfen. Krankhafte Funktionssteigerungen führen zu einer Gewichtszunahme von 40—50%.

Eine Reihe von beobachteten *Varietäten* haben praktische Bedeutung. Der Isthmus ist inkonstant und findet sich in etwa 1% aller Fälle nur als bindegewebiger Rest. Bei den meisten Säugetieren ist er nicht ausgebildet. Er kann aber auch sehr groß werden und den Hauptteil der Drüse darstellen. Nebenschilddrüsen, die wir je nach ihrer Lage als Glandulae prae-, supra- und infrahyoideae bezeichnen, entwickeln sich als aberierte Reste des Ductus thyroglossus. Aus dem Ductus thyroglossus können sich als Folge von sproßbildungen Cysten entwickeln, die zu Halsfisteln führen. Der gelegentliche Befund von

Schilddrüsengewebe im Kehlkopf oder in der Trachea hängt mit der Bildung derartigen Sprossen zusammen. Die Zungenschilddrüse als Rest des Ductus thyroglossus ist eine der häufigsten Fehlbildungen. Die Kenntnis dieser Fehlbildungen ist wichtig, da sie besonders bei Aplasie der Schilddrüse auftreten und voll funktionstüchtig sind.

Das völlige Fehlen der Schilddrüse (*Aplasie*) ist bei weiblichen Individuen häufiger als bei männlichen. Die Träger dieser Anomalie erreichen kaum das Pubertätsalter. In den meisten Fällen einer Aplasie ist jedoch ein atypisch gelagertes funktionstüchtiges Gewebe vorhanden (dystopische Hypoplasie).

Auch die einzelnen Schilddrüsenlappen können eine verschieden starke Ausbildung zeigen. Der linke Lappen ist meist kleiner als der rechte. Er kann auch vollständig fehlen.

Die Schilddrüse ist von einer *Kapsel* eingeschidet, die ihrerseits mit der Halsfascie feste Beziehungen eingeht und so die Drüse an der Umgebung fixiert.

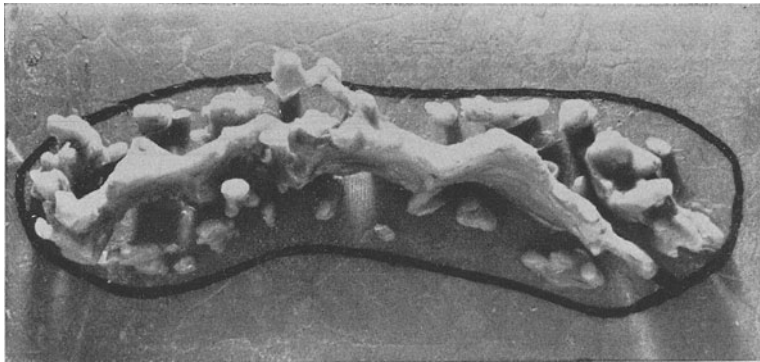


Abb. 36. Modell eines langgestreckten Läppchens mit Zentralfollikel aus der Schilddrüse eines 5 $\frac{1}{2}$ jährigen Kindes. Deutlicher Zentralfollikel mit Verzweigungen und eine Reihe von abgeschwärteten Trabantfollikeln, die ihrerseits wieder Verzweigungen haben. (Nach LOESCHKE.)

Von der Kapsel gehen Bindegewebssepten aus, die das Organ in einzelne Lappen aufteilen. In diesen Septen finden sich die Gefäße, Nerven und Lymphbahnen. Zwischen den einzelnen *Follikeln* liegt das „interfollikuläre Epithel“. Es stellt Restitutionszentren des Follikel­epithels dar. Durch die Untersuchungen von E. LOESCHKE haben wir neue Einblicke in die anatomische Struktur der Follikel bekommen. Diese entwickeln sich aus bäumchenartigen Auswachsungen, die später kanalisiert werden. Einzelne Abzweigungen schnüren sich völlig ab, andere bleiben immer mit dem Zentralkanal in offener Kommunikation. Rekonstruktionen histologischer Schnitte zeigen, daß die Follikel aus einem weitverzweigten, zusammenhängenden Kanälchensystem bestehen (s. Abb. 36). Die obenerwähnten Proliferationsknospen entsprechen Abzweigungsstellen und sind nach dieser Auffassung keine Restitutionszentren. Das Follikel­epithel ist ein plattes Epithel. Die Kerne der Zellen liegen basal und sind kugelig. Sie haben ein feines chromatinartiges Gerüst. Im Protoplasma finden sich fadenartige Bildungen und eine körnchenartige mitochondriale Struktur, die als Vorstufe der Sekretbildung angesprochen wird. Im Inneren der Follikel findet sich das Kolloid. Dies ist in vivo flüssig. Es färbt sich bei der üblichen Hämatoxylin-Eosinfärbung meistens rot, seltener blau. KRAUS unterscheidet 2 Arten: ein fuchsinophiles und ein gerbsäurefestes Kolloid. Es ist fraglich, ob diesem verschiedenen färberischen Verhalten auch chemische Differenzen zugrunde liegen, oder nur ein wechselnder Wassergehalt. Gelegentlich findet man im Inneren der Follikel Kristalle, deren Bedeutung unbekannt ist.

Bei der *Geburt* zeigt die Schilddrüse ein wesentlich anderes histologisches Aussehen, Drüsenhohlräume und Kolloid sind nur spärlich vorhanden. Die Follikel sind von abgestoßenem Epithel fast ausgefüllt. Die Drüse ist relativ schwer. Nach der Geburt setzt eine langame Änderung in dem histologischen Bild ein. Es erscheint Kolloid und spätestens im 10.—12. Lebensjahr gleicht das Aussehen dem des Erwachsenen.

Im vorgerückten *Alter* wird die Schilddrüse kleiner. Die Gefäße zeigen häufig arteriosklerotische Veränderungen. Abnutzungs- und Eisenpigmente wie Lipoide treten mit dem Alter häufiger auf.

In der *Gravidität* nimmt die Schilddrüse an Umfang und Gewicht zu. Doch ist es fraglich, ob eine Funktionssteigerung mit dieser Größenänderung verbunden ist. Auch mit der Menstruation werden häufig Schwankungen in der Größe des Organs beobachtet.

Die *Änderungen in dem Funktionszustand* des Organs gehen mit ganz bestimmten histologischen Änderungen einher, so daß wir heute aus der anatomischen Struktur Rückschlüsse auf die Funktionsintensität machen können. Das Bild der „ruhenden“ Schilddrüse ist gekennzeichnet durch ein niedriges Epithel, durch reichlich, sich rötlich färbendes Kolloid und große Drüsenacini (s. Abb. 37), das der „aktiven“ Schilddrüse durch hohes zylindrisches Epithel, durch wenig sich blau- oder überhaupt nichtfärbendes Kolloid, durch Zellreichtum und kleine Acini (s. Abb. 38). Der Übergang von einer Form in die andere vollzieht sich rasch

und auch in einer nichtaktivierten Schilddrüse finden sich häufig Abschnitte, welche die Kriterien der Tätigkeit zeigen. Selbst in der hoch aktiven Schilddrüse läßt sich chemisch noch Kolloid nachweisen, auch wenn dies histologisch nicht

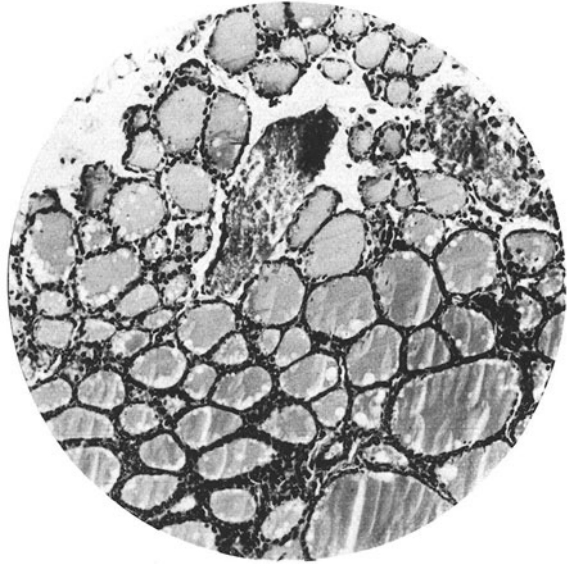


Abb. 37. Ruhende Schilddrüse (Meerschweinchen). Große, gut mit Kolloid gefüllte Follikel, schmales Epithel.

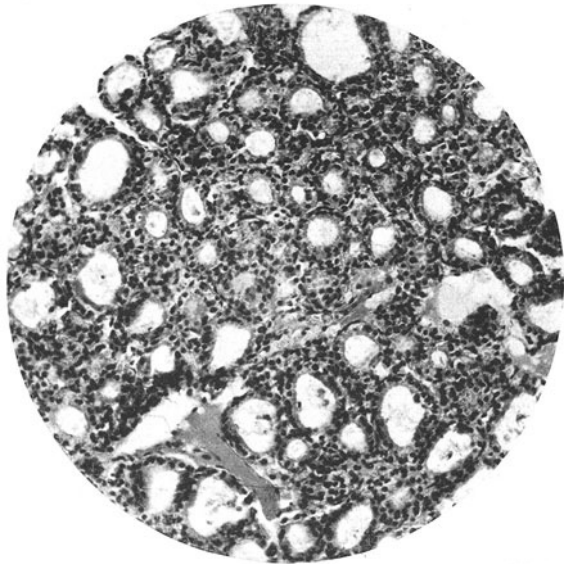


Abb. 38. Durch thyreotropes Hormon aktivierte Schilddrüse (Meerschweinchen). Kleine, schlecht kolloidgefüllte Follikel, starke Verbreiterung des Epithels, Vermehrung des Zwischengewebes.

mehr möglich ist. Besonders charakteristisch sind die Änderungen, die der GOLGI-Apparat erfährt (OKKELS). Der GOLGI-Apparat ist in allen sekretorisch tätigen Zellen gut entwickelt. Seine Größe hängt eng mit der Aktivität, seine Lage wahrscheinlich mit der Richtung, in der eine Sekretion erfolgt, zusammen. Bei der ruhenden Drüse zeigt sich der GOLGI-Apparat als ein fein verästeltes Gebilde mit wenig Verzweigungen. Er liegt supranucleär. In der aktiven Schilddrüse zeigt er eine starke Vergrößerung. Die filamentöse Form ist nicht mehr nachweisbar, dafür findet sich eine plumpe und breite Struktur. Er liegt apikal. Ob wir diese Änderungen in der Lage als veränderte Sekretionsrichtung auffassen dürfen, ist fraglich. OKKELS glaubt, daß mehr mechanische Momente maßgebend sind.

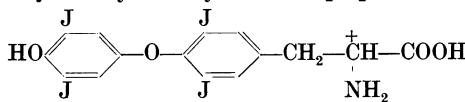
Das histologisch nachweisbare Produkt der Schilddrüsenzellen ist das *Kolloid*. Es entsteht in den Zellen in Form von feinen Tropfen und wird in das Lumen der Acini abgesondert. Man glaubt, daß eine Resorption bei aktiven Schilddrüsen des Kolloids und eine Abgabe direkt in die Blutbahn stattfindet. Aber auch bei der normal tätigen Schilddrüse muß man mit einer direkten Abgabe der Zellprodukte an die umgebenden Blut- bzw. Lymphwege rechnen. Über die funktionelle Bedeutung des Kolloids wird in dem physiologischen Teil berichtet.

B. Physiologie.

I. Chemie des Schilddrüseninkretes.

Das Hormon der Schilddrüse — das *Thyroxin* — ist seiner chemischen Konstitution nach bekannt (KENDALL 1915—1919) und von HARRINGTON 1927

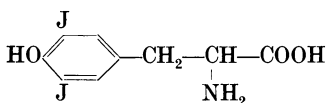
Trijod-2 oxy-Tetrahydroindol-3 proprionsäure



synthetisch dargestellt worden. Es ist ein p-Oxydijodphenyläther des Dijodtyrosins von der nebenstehenden Formel. Das chemisch reine Thyroxin ist ein weißes geruch- und geschmackloses Pulver. Es ist resistent gegen

Hitze, Oxydationen und Reduktionen. Seine Löslichkeit ist weitgehend vom Reinheitsgrad abhängig. Das chemisch reine Thyroxin ist in Wasser und allen organischen Lösungsmitteln schlecht, in verdünnter alkoholischer Säure oder Lauge gut löslich. Es enthält 65,3% Jod. Das synthetische Thyroxin ist racemisch. Biologisch erweist sich die l-Form als doppelt so wirksam als das racemische (FOSTER), 3mal wirksamer als die d-Form und genau so wirksam wie Schilddrüsenpulver. Aus diesen Befunden müssen wir schließen, daß das natürlich vorkommende Thyroxin linksdrehend ist. Nach Entfernung des Jods verliert Thyroxin seine Wirksamkeit. Die Beseitigung der beiden der OH-Gruppe benachbarten Jodatome schwächt die Wirksamkeit ab, ebenso der Ersatz der Jodatome durch Brom.

Das Thyroxin läßt sich aus allen Schilddrüsen isolieren. Es ist in der Drüse wahrscheinlich an Globulin gebunden. Etwa 50% des Trockengewichtes der Schilddrüse bestehen aus Thyreoglobulin.

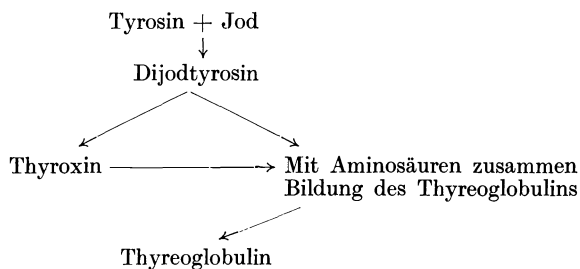


Neben dem Thyreoglobulin findet sich immer auch Dijodtyrosin. ABELIN nimmt neuerdings an, daß zwischen Thyroxin und Dijodtyrosin eine aminosäureartige Verkettung besteht. Es ist wahr-

scheinlich, daß dieser Körper von der vorstehenden chemischen Formel gewisse antagonistische Funktionen zu dem Thyroxin hat. Es fördert allerdings auch

+ Asymmetrisches C-Atom!

die Metamorphose der Kaulquappe, die übrigen spezifischen Wirkungen des Thyroxins zeigt es hingegen nur in sehr hohen Dosen. Die Stellung des Dijodtyrosins zu dem Thyroxin gibt nachfolgendes Schema nach BROCKMANN und MAIER. Es ist fraglich, ob wir Dijodtyrosin als gesondertes Hormon der Schilddrüse, dem eine antagonistische Funktion gegenüber dem Thyroxin zukommt, ansprechen dürfen. Es ist auch möglich, daß das Dijodtyrosin nur ein normales Zwischenprodukt bei der Bildung des Thyroxins ist. Gegen den



Hormoncharakter spricht, daß zur Erzielung des dämpfenden Effektes relativ große Mengen erforderlich sind. Doch hat ABELIN jetzt jodhaltige, thyroxinfreie Verbindungen isoliert, die bei weiterer Spaltung Dijodtyrosin liefern und, bezogen auf den Jodgehalt, bereits in wenigen γ sich als hoch aktiv erwiesen. Damit wird die Vermutung, daß das Dijodtyrosin ein weiteres Hormon der Schilddrüse darstellt, erheblich gestützt.

Die biologisch wichtigste Komponente des Thyroxins ist das *Jod*. Der Jodgehalt der Schilddrüse ist schon lange bekannt und Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Die Schilddrüse enthält einige Milligramm Jod, das ist aber 1000mal mehr als das übrige Gewebe. Das Jod kommt in der Drüse in 3 verschiedenen Verbindungen vor. 1. In einer wasserlöslichen Form (anorganisches Jod), 2. in einer wasserlöslichen, aber in Alkohol und Aceton unlöslichen Form (Thyreoglobulin und Dijodtyrosin), 3. in einer unlöslichen Form (an die Zellen fixiert). Das Verhältnis der 3 verschiedenen Bindungen, in denen das Jod vorliegt, beträgt 20:55:25. Das Jod ist in allen Abschnitten der Schilddrüse nachweisbar. Im Kolloid finden sich 95% und etwa 10mal mehr als im Epithel. Zwischen dem Jodgehalt des Epithels und dem des Kolloids besteht ein konstantes Verhältnis. Das Kolloid enthält jedoch einen wesentlich größeren Anteil des Thyroxinjods. Bei der Aktivierung der Schilddrüse nimmt der Jodgehalt des Kolloids ab. Das beim Gesunden konstante Verhältnis des Thyroxinjods zum Gesamtjod ist nicht mehr gewahrt, während dieses Verhältnis im Epithel normal bleibt. Die Schilddrüse kann also unabhängig über das Kolloid und die in ihm gespeicherten Stoffe verfügen. Diese wichtigen Befunde, die wir in erster Linie den Untersuchungen von GRAB verdanken, zeigen uns, daß das Schilddrüsenkolloid die Funktion hat, das Thyroxin zu speichern und daß dieses Thyroxin im Falle einer Aktivierung sehr rasch durch die aktive Zelltätigkeit abgegeben wird. Das Dijodtyrosin ist ebenfalls im Kolloid und in den Epithelien nachweisbar.

Da das Jod ein wichtiger Baustein des Thyroxins ist und durch chemische Methoden nachgewiesen werden kann, stellt der *Jodgehalt der Organe und Körper-säfte* einen gewissen Maßstab für den Thyroxingehalt dar. Doch muß daran festgehalten werden, daß nur ein Teil des so erfaßten Jods als Thyroxin bzw. als Jodthyreoglobulin vorliegt. Das Jod entstammt der Nahrung. Jodzufuhr führt zur Jodspeicherung in der Schilddrüse. Nach 16—30 Stunden ist von außen zugeführtes Jod in Jodthyreoglobulin übergeführt. Im Blut beträgt der Jodgehalt unter normalen Bedingungen etwa 10—15 γ in 100 ccm. 25—30% dieses Jods sind in Alkohol unlöslich, an Eiweiß gebunden und entsprechen wahrscheinlich dem Hormongehalt. Der Jodquotient, das ist das Verhältnis zwischen organischem und anorganischem Jod, beträgt in der Norm 0,2—0,5 (GUTZEIT

und PARADE). Der Jodgehalt des Körpers ist im hohen Maße von dem Reichtum des Jods in der Umgebung und Nahrung abhängig. Daraus erklären sich die großen Schwankungen des Jodgehaltes der Schilddrüse je nach der geographischen Lage und der Ernährung. Es finden sich auch Schwankungen mit den Jahreszeiten. Diese haben sich besonders in dem Jodgehalt der Schilddrüse von Schlachttieren nachweisen lassen. Der Jodgehalt läßt Rückschlüsse auf den funktionellen Zustand der Schilddrüse zu. Bei Basedow ist er erniedrigt, während derjenige des Blutes erhöht ist (s. S. 144).

Chemisch reines Thyroxin übt alle Wirkungen des Thyreoglobulins aus und doch bestehen gewisse Unterschiede, welche die Annahme, daß im Organismus das Thyroxin nur an Globulin gebunden vorkommt, stützen. Die Stoffwechselwirkung der Schilddrüsensubstanz ist stärker als die des Thyroxins. Das Thyroxin wirkt toxischer und stärker auf das Nervensystem. Bei oraler Gabe

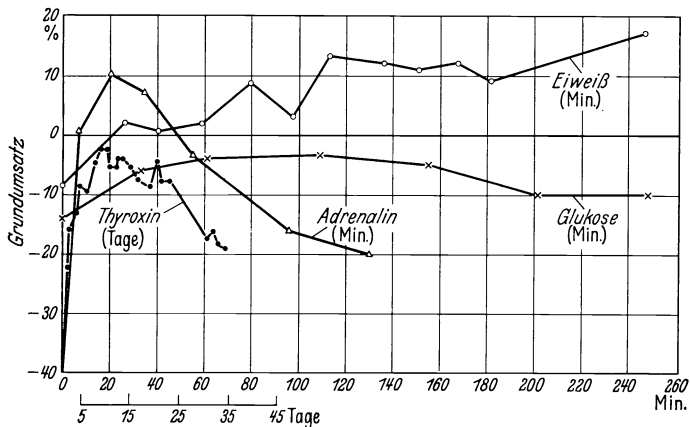


Abb. 39. Der Ablauf der Stoffwechselsteigerungen in Calorien (Ordinate) nach Eiweiß, Zucker, Adrenalin und Thyroxin. Abszisse: Zeit in Minuten bzw. für Thyroxin in Tagen! 100 g Eiweiß und Zucker wurden einem normalen Mann (34 Jahre, 70 kg, 168 cm) und 0,6 mg Adrenalin einem normalen Mann (61 kg, 171 cm) gegeben. 10 mg Thyroxin erhielt ein Mann (36 Jahre, 76 kg, 171 cm) mit Myxödem intravenös. (Nach BOOTHBY und SANDIFORD.)

verliert es erheblich an Wirksamkeit im Gegensatz zu der Schilddrüsensubstanz, die ihre Wirkung bei oraler Gabe voll behält. Die physiologischen Wirkungen der Schilddrüsensubstanz gehen mit dem Thyroxingehalt nicht unbedingt parallel. Diese Unterschiede können nur die Folge der verschiedenen Löslichkeit sein, doch ist es auch möglich, daß die gleichzeitig mit der Schilddrüsensubstanz verabfolgten jodfreien, an sich unwirksamen Bestandteile, die Wirkung des spezifischen Produktes erhöhen.

Thyroxin und Schilddrüsensubstanz gleichen sich aber im übrigen in ihrer Wirkung weitgehend und zeigen als Pharmakon gewisse Besonderheiten. Beiden Substanzen ist gemeinsam, daß Stunden bis Tage vergehen, bevor die Wirkung deutlich wird (s. Abb. 39). Sie steigt dann bis zu einem Maximum an und bleibt über Tage bis Wochen bestehen. BOOTHBY und BALDES haben gefunden, daß das Abklingen der Wirkung einer Exponentialkurve gleicht. Diese Besonderheiten des Wirkungsmechanismus sind nicht Folge einer verzögerten Resorption, da sie sich bei intravenöser Gabe von Thyroxin in genau derselben Form finden. Wir kennen keine andere Substanz, die diese merkwürdigen Eigenschaften mit dem Thyroxin teilt, und jede Theorie der Thyroxinwirkungen muß diese Besonderheiten immer berücksichtigen.

Die normale und pathologische Physiologie der Schilddrüse bzw. ihres Inkretes, des Thyroxins, stützten sich auf die klassischen physiologischen Experi-

mente der Schilddrüsenentfernung beim Tier, der künstlichen Zufuhr von Schilddrüsensubstanz, auf die pharmakologische Erforschung der Eigenschaften des Thyroxins und auf die klinischen Beobachtungen bei Basedow, Myxödem und Kretinismus. Ohne alle Einzelbefunde, die diese verschiedenen Forschungsmethoden gezeigt haben, im einzelnen aufzuführen, soll im folgenden versucht werden, die Funktionen der Schilddrüse, wie sie aus den Gesamtergebnissen dieser Beobachtungen hervorgehen, darzustellen.

II. Schilddrüse und Stoffwechsel.

a) Schilddrüse und Gasstoffwechsel.

Das Schilddrüsenhormon steigert die oxydativen Verbrennungsprozesse im Organismus. Bei Schilddrüsenmangel ist der Sauerstoffverbrauch erniedrigt, bei Hyperfunktion bzw. bei experimenteller Schilddrüsenzufuhr ist er erhöht. Der verminderte Sauerstoffverbrauch schilddrüsenloser Tiere kommt auch darin zum Ausdruck, daß diese Sauerstoffmangel besser ertragen als normale, während sich bei Hyperthyreose das entgegengesetzte Verhalten findet. Der respiratorische Quotient bleibt meist unverändert. Es kommen aber auch Erhöhungen und Senkungen vor. Entsprechend der geänderten Verbrennungsintensität ist der Calorienbedarf bei Schilddrüsenunterfunktion erniedrigt, bei Schilddrüsenüberfunktion erhöht. Schilddrüsenlose Tiere vertragen Hunger besser und längere Zeit, hyperthyreotische schlechter und kürzere Zeit als normale. Der Schilddrüsenmangel führt zu einer verminderten Nahrungsaufnahme, nicht zur Fettsucht, der Hyperthyreoidismus zur vermehrten Nahrungsaufnahme, die aber meistens nicht in der Lage ist, den enorm gesteigerten Calorienbedarf voll zu decken. Infolgedessen kommt es zur Abmagerung, die hohe Grade erreichen kann.

Der Umsatz bei Hyperthyreose gleicht dem Arbeitsstoffwechsel des Normalen. Die Reserven des Organismus sind bereits in der Ruhe beansprucht, daher ist die Leistungsfähigkeit herabgesetzt, die Ermüdbarkeit erhöht. In schweren Fällen ist die für eine bestimmte Arbeitsleistung erforderliche Sauerstoffmenge außerdem noch erhöht, und die Erholungsphase ist verlängert. Die Arbeit erfolgt also durchaus unökonomisch.

Beim Myxödematösen besteht zwischen dem künstlich zugeführten Thyroxin und der erzielten Stoffwechselsteigerung eine direkte quantitative Beziehung, auf Grund deren PLUMMER berechnet, daß eine normale Schilddrüse täglich 0,75 mg Thyroxin abgeben muß. Beim Gesunden ist Thyroxin weniger wirksam und in seinem Wirkungseffekt starken individuellen Schwankungen unterworfen.

Zahlreiche Versuche beschäftigen sich mit der Frage, ob das Thyroxin auch den Sauerstoffverbrauch isolierter Organe oder von Gewebskulturen steigert. Diese Untersuchungen zeigen durchweg ein negatives Ergebnis. Das erklärt sich jedoch nach HAARMANN daraus, daß die meisten Autoren zu hohe Thyroxinmengen anwandten. Bei Anwendung kleinster Mengen ist die stoffwechselsteigernde Wirkung des Thyroxins auch an überlebenden Gewebsschnitten nachweisbar. Große Mengen haben einen direkt entgegengesetzten Einfluß. Der Sauerstoffverbrauch isolierter Organe von Tieren, die mit Thyroxin vorbehandelt wurden, ist erhöht.

Wir betrachten heute die Oxydationen nicht lediglich als Ausdruck der Energie liefernden Verbrennungsprozesse, sondern als ein Zwischenglied in den Abbau- und Aufbauprozessen. In diesem Gleichgewichtszustand, wie er in der Norm besteht, verursacht das Schilddrüsenhormon eine Verschiebung zugunsten der oxydativen Abbauvorgänge.

Es besteht also bei Hyperfunktion der Schilddrüse eine abnorm hohe calorische und eine mangelhafte stoffliche Ausnutzung.

Mit den Verbrennungsprozessen steht die Wärmeregulation im engsten Zusammenhang. Das Schilddrüsenhormon greift durch Förderung der Verbrennung in die chemische Wärmeregulation im fördernden Sinne ein. Auf der anderen Seite erhöht es aber auch die Wärmeabgabe durch Förderung der Schweißbildung. Die Temperatur Basedow-kranker Menschen liegt meist um $\frac{1}{2}$ — 1° höher, die Myxödematöser um $\frac{1}{2}^\circ$ niedriger als in der Norm. Doch kann die Schilddrüse für die Wärmeregulation entbehrt werden. Schilddrüsenlose Tiere haben eine normale Temperatur. Temperaturerniedrigungen der Umgebung führen jedoch bei solchen Tieren zu einem stärkeren Absinken der Körpertemperatur als dies gewöhnlich der Fall ist. Nach der allerdings nicht unwidersprochenen Ansicht von ISSEKUTZ, über die später noch ausführlich zu berichten sein wird, liegt der Hauptangriffspunkt des Thyroxins an den Zentren der Wärmeregulation. Beim Kaltblüter, bei dem die entsprechenden Zwischenhirnzentren nicht ausgebildet sind, ist die stoffwechselsteigernde Wirkung des Thyroxins nicht nachweisbar.

b) Schilddrüse und Eiweißstoffwechsel.

Bei Hyperfunktion der Schilddrüse ist der Eiweißumsatz, gemessen an der Ausscheidung von Urea, Kreatin und Kreatinin mit dem Harn stark erhöht, bei Hypofunktion vermindert. Im Tierversuch zeigt sich, daß z. B. beim Hund der Anteil des Eiweißes an den Verbrennungsvorgängen um 10% des Gesamtcalorienverbrauches höher liegt als in der Norm. Doch ist erhöhte Kohlehydratzufuhr in der Lage, die vermehrte Eiweißausscheidung einzudämmen, während Fett diese Wirkung nicht hat. Der erhöhte Eiweißumsatz ist im Experiment im Beginn der Versuche immer sehr deutlich, später stellt sich ein neuer Gleichgewichtszustand ein. In diesem Zustand ist es möglich, den Calorienbedarf auch anderweitig zu decken. Im Anfang derartiger Versuche sind daher die Bilanzen negativ. Unter Schwankungen stellt sich dann ein neues Eiweißgleichgewicht ein. Der vermehrt ausgeschiedene Stickstoff erscheint überwiegend als Harnstoff und als Kreatin. Die Ausscheidung des letzteren hängt mit der Verarmung des Muskels an Glykogen zusammen (BRENTANO). Der Eiweißzerfall geht mit der Höhe des Grundumsatzes nicht parallel. Die vermehrte Eiweißausscheidung ist nicht nur durch eine erhöhte Verbrennung des Eiweißes, sondern auch durch eine erhöhte Umwandlung aus Kohlehydraten bedingt. BOOTHBY und Mitarbeiter glauben, daß in erster Linie das Depoteiweiß angegriffen wird und erst später das Organeiweiß.

Auch bei längerer eiweißfreier Vorperiode ist die Thyroxinwirkung, gemessen an der Stickstoffausscheidung, unverändert. Abgesehen von der eben erwähnten erhöhten Bildung von Kohlehydraten aus Eiweiß läuft der Eiweißabbau als solcher unter Thyroxin völlig normal ab. Es handelt sich nur um eine Beschleunigung normaler Prozesse. Die Harnsäureausscheidung wird durch Thyroxin nicht geändert, auch nicht die Ausscheidung des Amminosäurestickstoffes.

Der Purinstoffwechsel zeigt bei Myxödem einen vollkommenen Abbau der Purinbasen. Adenin und d-Lysin, die normalerweise zur Harnsäure umgewandelt werden, treten im Harn auf und verschwinden rasch nach Thyroxinzufuhr.

Die spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweißes zeigt kein einheitliches Verhalten. Es sind bei Menschen und Tier Erhöhungen und Erniedrigungen, aber auch ein völlig normaler Ablauf gefunden worden. Tierversuche lassen daran denken, daß die spezifisch-dynamische Wirkung in den einzelnen Phasen der Hypofunktion der Schilddrüse verschieden ausfällt. Bei Hyperfunktion steigt die Kurve der spezifisch-dynamischen Wirkung steiler an als beim Gesunden. Das Gesamtniveau liegt tiefer, die umgrenzte Fläche ist kleiner.

c) Schilddrüse und Kohlehydratstoffwechsel.

Auch der Kohlehydratumsatz ist bei Hyperfunktion der Schilddrüse gesteigert, aber in seinem Ablauf nicht gestört. Besonders beschäftigt hat viele Autoren die Tatsache, daß bei Schilddrüsenhyperfunktion die Leber sehr rasch an Glykogen verarmt. Die Verarmung des Muskels ist bei weitem nicht so hochgradig, häufig überhaupt nicht nachweisbar. Im Gegensatz zu sonstigen Befunden wird in der glykogenverarmten Leber kein Fett abgelagert. Auch Zufuhr guter Glykogenbildner führt nicht zum Glykogenanbau. Infolge des Mangels an Fett ist die Acetonkörperbildung gering bzw. kann völlig fehlen. Bei Schilddrüsenmangel findet sich Leber- und Muskel-Glykogen völlig normal, doch scheint das Leberglykogen schlechter disponibel, da es sich im Hunger unter diesen Bedingungen länger hält als in der Norm.

Die Klinik lehrt uns, daß die Toleranz gegenüber den Kohlehydraten beim Morbus Basedow erhöht und beim Myxödem vermindert ist. Die Wirkungsintensität des Insulins ist beim Basedow und Myxödem erhöht (MEYTHALER). Eine Beobachtung, die dadurch erklärt wird, daß beim Basedow kein Glykogen vorhanden, beim Myxödem das Glykogen, vielleicht infolge mangelnder Ansprechbarkeit auf Adrenalin, zu fest fixiert ist. Nach KRAMER ist der Glykogenmangel der Leber nur die Folge einer abnorm erhöhten Zuckerbildung. Der Zucker wird zur Bestreitung der erhöhten Verbrennungen benötigt und verschwindet wieder so rasch aus der Leber, daß er dem Nachweis entgeht.

d) Schilddrüse und Fettstoffwechsel.

Bei Mangel an Thyroxin findet sich vermehrte Fettansammlung, aber keineswegs eine Fettsucht. Der Fettgehalt des Blutes ist ebenso wie der Cholesteringehalt erhöht. Thyroxinzufuhr führt zum Gewichtsverlust. Fett wird in gesteigertem Maße verbrannt. Aus Versuchen von POMMERELL an Hunden ergibt sich, daß z. B. bei einer Steigerung des Grundumsatzes um 30,5%, 31,3% auf Eiweiß und 68,8% auf Fettcalorien entfallen. Die Abnahme des Fettgehaltes einzelner Organe, besonders der Muskulatur, erfolgt sehr rasch. Die Fettarmut ist nicht nur Folge der vermehrten Verbrennung, sondern auch verminderter Resynthese. Je fettärmer ein Organismus, desto stärkere Wirkungen entfaltet Thyroxin. Fettreichtum der Gewebe schützt bis zu einem gewissen Grade. Der Fettgehalt und Cholesteringehalt des Blutes ist bei experimenteller Thyreotoxikose und beim Morbus Basedow vermindert. Die Ketonkörperbildung ist nicht vermehrt. Die starke Gewichtsabnahme thyreotoxischer Tiere und Menschen beruht nicht nur auf dem allerdings fast völligen Schwund des Fettgewebes, sondern auch auf dem starken Wasserverlust.

e) Schilddrüse und Wasserstoffwechsel.

Bei Schilddrüsenmangel ist die Wasserausscheidung verzögert, die Quaddelzeit verlängert. Es besteht Neigung zum Ödem. Schilddrüsenzufuhr wirkt entwässernd, besonders auf das Gewebe. Der Wassergehalt des Blutes nimmt zu, die Durchlässigkeit der Capillaren für Wasser und Salz ist erhöht. Auch die Wasserabgabe durch Haut und Lunge steigt an. Thyroxin wirkt entquellend.

f) Schilddrüse und Mineralstoffwechsel.

Die Änderungen im Mineralstoffwechsel sind bei Schilddrüsen-Hypo- bzw. -Hyperfunktion nicht sehr tiefgreifend. Thyroxin bewirkt eine vermehrte Kochsalzausscheidung. Bei Thyroxinmangel wird eine Retention beobachtet. Dasselbe gilt für Calcium. Die vermehrte Ausscheidung des Ca^{++} erfolgt vorwiegend durch

den Harn. Nach Injektion von Thyroxin und von thyreotropem Hormon findet sich eine Abnahme des Na-Gehaltes der Leber und des Plasmas bei gleichbleibenden Werten für Cl und K (SCHNEIDER und WIDMANN). Als Ursache dachten die Autoren an eine Leberschädigung.

III. Schilddrüse und Organfunktionen.

a) Schilddrüse und Kreislauf.

Die einmalige Gabe von Thyroxin bewirkt im Tierversuch höchstens eine geringgradige Steigerung der Pulsfrequenz. Bei länger dauernder Verabfolgung finden wir Störungen, die wir mit denjenigen beim Basedow-Kranken durchaus vergleichen können. Die Pulsfrequenz ist heraufgesetzt, Schlagvolumen, Minutenvolumen, zirkulierende Blutmenge und die Umlaufgeschwindigkeit des Blutes sind erhöht. Schließlich entwickeln sich auch im Tierversuch Vorhofflattern und Vorhofflimmern. Beim schilddrüsenlosen Tier findet sich ein etwas erniedrigter Blutdruck. Das Herz ist den normalen Bedürfnissen durchaus gewachsen, versagt aber deutlich bei erhöhten Anforderungen. Die verschiedenen Kreislaufgrößen verhalten sich zu denen bei Hyperthyreoidismus genau entgegengesetzt. Beim Menschen sind die Verhältnisse durch die verschiedensten Autoren sehr eingehend studiert worden (H. ZONDEK, BANSI, PARADE u. a.), sie werden in der folgenden Tabelle 7 nach PARADE zusammengefaßt.

Tabelle 7. Der Kreislauf bei Störungen der Schilddrüsenfunktion.

	Hypothyreose	Normal	Hyperthyreose
Minutenvolumen	Abfall bis auf etwa 1,5 l	etwa 4,5 l	Anstieg bis auf 30 l
Herzfrequenz	Abfall bis auf 50	etwa 72	Anstieg 90—160 und mehr
Schlagvolumen	Abfall bis auf 30 ccm	etwa 70 ccm	Anstieg 100 ccm
Zirkulierende Blutmenge	Abfall bis auf 1,5 l	etwa 4,5 l	Anstieg 7 l
Blutströmungs- geschwindigkeit	Verlangsamt etwa 40 Sek.	etwa 24 Sek.	Beschleunigt bis auf 8 Sek.
Blutdruckamplitude . .	Klein, Minimaldruck nicht erniedrigt	etwa 40 mm Hg	Vergrößert, Minimal- druck erniedrigt
Hauttemperatur (Fuß) .	Erniedrigt etwa 32°	etwa 34,5°	Erhöht etwa 35,9°

Die Ansprechbarkeit des Herzens auf nervöse Reize ist bei Schilddrüsenmangel herab-, bei Hyperthyreoidismus heraufgesetzt.

Die Frage, ob diese Änderungen in der Herztätigkeit und der Kreislaufregulation auf einem unmittelbaren Angriffspunkt des Thyroxins am Herzen beruhen oder auf einem mittelbaren über das Nervensystem, ist nicht sicher zu entscheiden. PRIESTLEY und Mitarbeiter fanden, daß das völlig entnervte Hundeherz ebenso wie ein an Carotis und Vena jugularis transplantiertes Herz nach Thyroxin eine Tachykardie aufweisen. BOHNENKAMP und ENDERLEN stellten andererseits fest, daß die Thyroxinwirkung besonders auf das Herz durch Exstirpation des Sympathicus deutlich vermindert wird. Zwischen der Höhe des Grundumsatzes und dem Kreislauf besteht eine feste Koppelung. Bei der Thyreotoxikose verhält sich der Kreislauf nicht anders als bei Steigerung des Umsatzes aus anderen Gründen. Es ist daher zunächst nicht einzusehen, warum beim Hyperthyreoidismus nicht dieselbe über das Zwischenhirn laufende Regulation maßgebend sein soll, die auch in der Norm beansprucht wird (PARADE).

Mit den Kreislaufänderungen ist eine Störung der inneren Atmung eng verbunden. Die Sauerstoffausnutzung ist herabgesetzt. Der Sauerstoffgehalt des Venenblutes ist erhöht. EPPINGER fand eine Verdickung der Capillaren, die er als Ursache der verzögerten O_2 -Abgabe anspricht. Infolge der schlechten Ausnutzung des Sauerstoffs in der Peripherie wird nur ein Teil der Milchsäure zu Glykogen resynthetisiert und ein erhöhter Anteil verbrannt. Der Milchsäuregehalt des Blutes ist gesteigert. Die Kreislaufänderungen entsprechen in jeder Hinsicht denjenigen, die wir beim Gesunden bei erhöhter körperlicher Tätigkeit beobachten. Diese ständige Überbelastung kann auf die Dauer nicht ertragen werden und führt zur Herzhypertrophie und schließlich zum Versagen des Kreislaufes (s. S. 136 f.).

Die peripheren Gefäße sind auffallend weit und zeigen einen verminderten Tonus. Der Blutdruck ist normal oder nur unwesentlich erhöht, die Amplitude ist vergrößert.

Auch die Änderungen der Atmung, die eine Beschleunigung und erhöhte Frequenz bei verminderter Atemtiefe bei Hyperthyreoidismus und ein entgegengesetztes Verhalten bei Hypothyreoidismus zeigt, sind zum größten Teil nur Folge der Störungen des Kreislaufes und der Gewebsatmung.

b) Schilddrüse und Nieren.

Die Nierensekretion wird durch Thyroxinzufuhr gefördert, doch beruht dies wahrscheinlich nicht auf einem unmittelbaren Angriffspunkt des Thyroxins an der Niere, sondern, wie oben ausgeführt, auf einer Mobilisation des Gewebewassers.

c) Schilddrüse und Verdauungsorgane.

Die chronische Verabfolgung von Thyroxin bewirkt verstärkte Hungerbewegungen des Magens, raschere Entleerung und Beschleunigung der Dünndarmpassage. Durchfälle sind bei Basedow-Kranken ein ebenso häufiges Symptom wie die Obstipation beim Myxödem. Im Experiment bewirkt Thyroxin eine vermehrte Absonderung des Magen- und Pankreassaftes und eine verminderte Gallenproduktion. Die Erklärung der Beschleunigung der Peristaltik ist schwierig, da dieser Thyroxineffekt durch Vagotomie nicht aufgehoben wird.

d) Schilddrüse und Nervensystem.

Bei den engen Beziehungen zwischen Thyroxin und Nervensystem, die sich aus vielen klinischen Beobachtungen ergeben, fehlt es nicht an einer großen Zahl von Experimenten, in denen versucht wurde, diese Beziehungen zu klären. Doch ist das Gesamtergebnis spärlich und widerspruchsvoll.

Die vegetativen Zwischenhirnzentren stellen nach heutiger Auffassung einen Hauptangriffspunkt des Thyroxins dar. Dies wird aus folgenden Beobachtungen geschlossen: Bei Erkrankungen des Zwischenhirns (Encephalitis) kann es zur Ausbildung eines Basedow kommen. Der Jodgehalt des Zwischenhirns soll höher sein als der anderer Hirnabschnitte, insbesondere beim Morbus Basedow (SCHITTENHELM und EISLER). Doch sind diese Befunde in neuerer Zeit nicht bestätigt worden (LÖHR und Mitarbeiter).

Des weiteren wird auf thyroxinähnliche Wirkungen hingewiesen, die gewisse Substanzen, deren Angriffspunkt an den vegetativen Zentren sicher ist, auslösen. Andererseits bewirken diejenigen Gifte, die wie Ergotamin oder Luminal auf die Sympathicuszentren lähmend einwirken, eine Abschwächung des Thyroxineffektes.

Die *Großhirnfunktionen* zeigen sich besonders abhängig von dem Thyroxin. Bei schilddrüsenlosen Tieren lassen sich bedingte Reflexe nur schwer, mitunter

überhaupt nicht erzielen. Auf die geistige Unterentwicklung bei Athyreose bzw. Kretinismus sei hier nur hingewiesen, sie wird in dem klinischen Teil näher behandelt.

e) Schilddrüse und Haut.

Ähnlich wie bei dem Myxödem des Menschen wurde häufig bei thyreodektomierten Tieren eine erhebliche Verdickung der Haut festgestellt. Die Haut ist rauh, stark schuppig und wasserreich. Das Haarkleid solcher Tiere verliert seinen Glanz und wird struppig. Die Haare sind brüchig, spärlich und können leicht ausgezogen werden. Entfernte Haare werden nur unvollkommen ersetzt. Die Wundheilung der Haut ist verzögert und es besteht eine Neigung zu Hautinfektionen.

In diesem Zusammenhang sei auch auf die Veränderung des Federkleides bei Vögeln hingewiesen. Bei Hühnern und Tauben bewirkt Thyroxin Mauserung und Ersatz der ausgefallenen durch depigmentierte Federn. Bei Hähnen entwickelt sich Hennenfiedrigkeit. Die Mauserung und das Wachstum ausgezogener Federn wird durch Schilddrüsenzufuhr gefördert.

f) Schilddrüse und Blut.

Bei Schilddrüsenmangel entwickelt sich eine mittelschwere Anämie von sekundärem Typ. Im Knochenmark finden sich vermehrte Fettablagerungen und Reduktion der blutbildenden Anteile. Blutverluste werden langsamer ersetzt. Auch die Regulation der zirkulierenden Blutmenge aus den Blutdepots erfolgt bei Schilddrüsenmangel in abgeschwächter Form. Bei Hyperthyreose ist die Zahl der roten Blutkörperchen leicht erhöht, die Knochenmarkstätigkeit vermehrt. Es kommt zu keiner Hyperglobulie, da mit vermehrter Bildung auch der Untergang der Zellen ansteigt. Beide Vorgänge halten sich die Waage (HEILMEYER).

Die weißen Blutzellen sind bei Athyreose vermindert, bei Hyperthyreose normal. Es besteht in beiden Fällen eine relative Lymphocytose. Die Fähigkeit zum Phagocytieren ist bei Schilddrüsenmangel herabgesetzt. Der Gesamteiweißgehalt und die Viscosität sind beim Myxödem erhöht, beim Morbus Basedow vermindert. Dieses hängt mit einer Globulinvermehrung zusammen. Auch der Eiweißgehalt der Lymphe und der Exsudatflüssigkeit ist bei Hyperthyreoidismus erhöht.

IV. Schilddrüse und Wachstum.

Besonders eindrucksvoll sind die Wirkungen der Schilddrüse auf das Wachstum. Schilddrüsenmangel führt zu einer deutlichen Wachstumshemmung, deren Grad von dem Zeitpunkt abhängt, an dem der Schilddrüsenmangel auftritt bzw. experimentell gesetzt wird. Das gesamte Körperwachstum ist gehemmt, die Eingeweide bleiben klein, nur das Gehirn ist seinem Gewicht nach nicht wesentlich reduziert. Die wichtigsten Änderungen finden sich am Skelettsystem. Die Bildung der Knochenkerne bleibt aus, ebenso die Verknöcherung der Knorpelzonen. Das Milchgebiß bleibt sehr viel länger bestehen als in der Norm. Die Milchzähne fallen nicht aus, so daß häufig doppelte Zahnreihen resultieren. Besonders interessant sind die Beziehungen zu dem Wachstumshormon der Hypophyse. Die Wachstumshemmung des hypophysektomierten Tieres kann durch Thyroxin nicht aufgehoben werden. Dies ist nur möglich, wenn neben dem Thyroxin gleichzeitig das Wachstumshormon gegeben wird. Die Beeinflussung des Wachstums durch die Schilddrüse erfolgt also nur bei Gegenwart der Hypophyse. Bei Hyperthyreoidismus im jugendlichen Alter ist wiederholt verstärktes Längenwachstum und vorzeitiger Epiphysenschluß beobachtet worden. Zufuhr

von Schilddrüsensubstanz bewirkt bei Kaulquappen eine vorzeitige Metamorphose, das Größenwachstum wird aber gehemmt (s. Abb. 40). Schilddrüsenlose Tiere metamorphosieren nicht. Thyroxin wirkt also bei Betrachiern im Entwicklungsstadium auf die Differenzierung, nicht aber auf das Längenwachstum ein. Bei erwachsenen Tieren hat es einen Einfluß auf die Häutungsvorgänge. Die Thyroxinwirkung auf Frosch und Axolotl wird zu Testierzwecken und, da diese Testobjekte sehr empfindlich sind, zum biologischen Nachweis von Thyroxin verwandt.

Der hyperthyreotische Organismus verhält sich gegenüber einer Reihe von Giften anders als der normale. So steigt z. B. die Widerstandsfähigkeit der Maus gegenüber Acetonitril, ein Verhalten, das zur Auswertung des Thyroxins angewandt wird. Die Empfindlichkeit gegenüber Digitalis nimmt zu. Die therapeutische Breite der Digitalisdroge wird eingengt. Auch die Empfindlichkeit gegenüber Morphin und Adrenalin erfährt eine Erhöhung. Gegenüber Infektionen erweist sich der hyperthyreotische Organismus als resistenter, und auch der anaphylaktische Shock wird abgeschwächt.

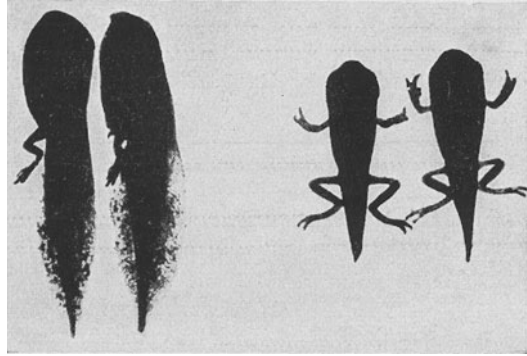


Abb. 40. Rechts frischverwandelte Frösche, die 7 Tage lang der Einwirkung von synthetischem Thyroxin in Lösung $\frac{1}{1.000.000}$ ausgesetzt waren. Links Kontrolltiere, zwei gleichartige Kaulquappen. (Nach HARRINGTON.)

V. Angriffsort und Wirkungsweise des Thyroxins.

Die Frage nach dem Angriffsort und der Wirkungsweise des Thyroxins ist noch sehr umstritten. Im wesentlichen finden sich 3 Auffassungen: 1. Das Thyroxin hat einen zentralen Angriffspunkt an den Stoffwechselzentren des Zwischenhirns, speziell dem Wärmezentrum (v. ISSEKUTZ) und wirkt durch Erregung des vegetativen Nervensystems, insbesondere des Sympathicus (FALTA, GLAUBACH und PICK, H. H. MEYER u. a.). 2. Der Angriffspunkt liegt im Gewebe selbst. Dort bewirkt Thyroxin, das auf dem Blutwege dorthin gelangt, eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches (HAARMANN, MANSFELD, OBERDISSE). 3. Der Angriffspunkt ist peripher, doch erfolgt die Wanderung des Thyroxins entlang den Nerven (MANSFELD).

Das isolierte Gewebe von Tieren, die mit Thyroxin vorbehandelt sind, zeigt einen erhöhten Sauerstoffverbrauch (ROHRER, DRESEL u. a.). Für normales überlebendes Gewebe konnte zunächst nur eine Steigerung der sauerstofflosen Oxydation in der WARBURGSchen Apparatur nachgewiesen werden (LIPSCHITZ und ADLER, AHLGREN u. a.). MANSFELD gelang die wichtige Feststellung, daß die den Sauerstoffverbrauch steigernde Wirkung des Thyroxins am überlebenden Gewebe erst dann nachweisbar ist, wenn eine anaerobe Phase dem Versuch vorausgeht. Während der Oxydationsphase wird das Thyroxin selbst unwirksam. MANSFELD konnte weiter zeigen, daß das Thyroxin zu einer vermehrten NH_3 -Bildung in der Zelle führt — also die anaerobe Eiweißspaltung fördert — und daß die Stoffwechselsteigerung erst die Folge des Auftretens von Eiweißspaltprodukten ist. Mit diesen Befunden waren wichtige Thyroxinwirkungen aufgeklärt. Es blieb nur noch das Problem, aus welchem Grunde die Thyroxinwirkung eine so lange

Latenzzeit hat. Hier führte MANSFELD eine Reihe von Versuchen durch, aus denen hervorgeht, daß das Thyroxin an der Nervenbahn entlang wandert. Doch ist letztere Frage noch offen, da dieser Teil der Versuche von OBERDISSE nicht bestätigt werden konnte, und es aus älteren Versuchen bekannt ist, daß die Thyroxinwirkung auch am völlig entnervten Organ nachweisbar ist. So wird man diese Frage einstweilen noch unbeantwortet lassen müssen, wenn auch diese Theorie von MANSFELD zweifellos in der Lage wäre, die lange Latenzzeit des Wirkungseintrittes des Thyroxins in befriedigender Weise zu erklären.

Die Anschauung, daß das Thyroxin in erster Linie einen zentralen Angriffspunkt hat, ist in letzter Zeit besonders von v. ISSEKUTZ experimentell bearbeitet worden. v. ISSEKUTZ machte darauf aufmerksam, daß wir nur beim Warmblüter, der über ein Zentrum der Temperaturregulierung verfügt, eine Stoffwechselwirkung des Thyroxins kennen und nicht beim Kaltblüter. Des weiteren zeigte er, daß die stoffwechselsteigernde Wirkung des Thyroxins nach Rückenmarksdurchschneidung verloren geht. Diese Befunde stehen in Übereinstimmung mit denjenigen von GLAUBACH und PICK, die feststellten, daß der Temperaturabfall nach Novocain-Injektion beim normalen Tier durch Thyroxin verhindert werden kann, nicht hingegen bei Tieren, denen das Rückenmark in Höhe von D5—D8 durchschnitten war. Doch hat MANSFELD diese Befunde einer eingehenden Nachprüfung und Kritik unterzogen und konnte sie zum Teil nicht bestätigen, bzw. ihnen eine andere Deutung geben. So kann es heute kaum einem Zweifel unterliegen, daß vom experimentellen Gesichtspunkt aus betrachtet, die stoffwechselsteigernde Wirkung des Thyroxins auf einem peripheren Angriffspunkt in der Zelle selbst gelegen ist.

Doch befriedigt diese Auffassung vom klinischen Gesichtspunkt aus keineswegs. Es gibt gerade heute eine Fülle von Beobachtungen, die uns zeigen, daß bei dem Morbus Basedow, dessen unmittelbare Ursache eine gesteigerte Thyroxinproduktion der Schilddrüse ist, ein zentraler Angriffspunkt des Thyroxins eine große Rolle spielt. Zentral angreifende Medikamente, wie z. B. das Luminal, sind nach den Untersuchungen von FALTA und seinen Mitarbeitern in der Lage, den Sauerstoffverbrauch herabzusetzen. Die Verhältnisse scheinen hier ganz ähnlich zu liegen, wie bei dem Adiuretin (s. S. 32), dessen peripherer Angriffspunkt im Experiment als gesichert gelten darf, und doch zeigen uns die klinischen Beobachtungen, daß sich die Symptome des Diabetes insipidus beim Menschen keineswegs durch diese Auffassung erklären lassen. Am ehesten wird man wohl den verschiedenen Beobachtungen und Anschauungen gerecht, wenn man so wie FALTA eine vermittelnde Stellung einnimmt und sagt, daß die oxydationssteigernde Wirkung des Thyroxins sicher überwiegend auf einem peripheren Angriffspunkt beruht, die nervösen und toxischen Wirkungen aber auf einem zentralen.

VI. Regulation der Schilddrüsentätigkeit.

Die Schilddrüse und deren Hormonabgabe wird in dreifacher Hinsicht gesteuert, und zwar 1. durch das Nervensystem, 2. auf hormonalem Wege durch die Hypophyse und 3. durch die Bildung von antagonistisch wirkenden Substanzen.

Die äußerst feine Versorgung der Schilddrüse durch Nerven, überwiegend sympathischen Ursprungs, wurde in dem Vorhergehenden bereits geschildert (s. S. 117). Die Beeinflussung der Tätigkeit der Schilddrüse durch das sympathische Nervensystem ist auch experimentell gesichert. Der Sympathicus fördert die Bildung und Ausschüttung des Thyroxins. Nach den Befunden von SUNDERPLASSMANN finden sich bei der BASEDOWSchen Krankheit degenerative Veränderungen dieses Nervensystems, die dieser Autor als die Ursache der Störungen der Schilddrüsentätigkeit bei dieser Erkrankung ansieht.

Der zweite Regulator der Schilddrüsentätigkeit ist das *thyreotrope Hypophysenhormon*. Es ist unwahrscheinlich, daß dieses Hormon, wie SUNDERPLASSMANN glaubt, auch nur durch Vermittlung des Terminalreticulums zur Wirkung gelangt, da sich seine Effekte an der transplantierten wie auch an der völlig isolierten Schilddrüse in vitro nachweisen lassen (LOESER, EITEL u. a.). Das thyreotrope Hormon bewirkt eine vermehrte Ausschüttung von Thyroxin. Es lassen sich durch dieses Hormon alle Zeichen der Thyroxinvergiftung experimentell erzeugen und das menschliche Krankheitsbild des Basedow weitgehend, wenn nicht vollständig, nachahmen. Zwischen thyreotropem Hormon und Thyroxin besteht ein Gleichgewichtszustand. Vermehrte Bildung des Thyroxins führt zu verminderter Bildung des thyreotropen Hormons und umgekehrt. Wieweit noch andere Inkrete die Schilddrüsentätigkeit beeinflussen, ist schwer zu beurteilen. Nach den S. 37f. gemachten Ausführungen ist anzunehmen, daß die Rückwirkungen von seiten der Keimdrüsen und der Nebennieren auf dem Wege über das thyreotrope Hormon verlaufen.

Eine weitere Regulation der Thyroxinbildung und -abgabe erfolgt durch die Bildung von Antikörpern. Wir können hier mit OEHME zweierlei im Organismus selbst entstehende Stoffe unterscheiden: 1. antithyreotide und 2. antithyreotrope. Nach längerdauernder Behandlung mit Thyroxin lassen sich im Blut Antikörper nachweisen, die mit Thyroxin als Antigen eine Komplementbindung eingehen. Auch bei Thyreotoxikosen wurden derartige Stoffe nachgewiesen (J. BAUER). In dem Blut normaler Menschen und Tiere finden sich bestimmte Substanzen, welche die Thyroxinwirkung dämpfen. Sie wurden von BLUM als Katechine bezeichnet. Bei vermehrter Bildung von Thyroxin scheinen auch diese Katechine im Blut zuzunehmen. Das Blut Basedow-Kranker enthält derartige Schutzstoffe nicht.

Das thyreotrope Hormon verliert im Tierversuch nach etwa 2—3 Wochen seine Wirksamkeit. In dem Blut solcher Tiere läßt sich eine Substanz nachweisen, die in der Lage ist, andere Tiere vor den Wirkungen des thyreotropen Hormons zu schützen. COLLIP bezeichnet derartige Stoffe als Antihormone. Die weitere Forschung hat jedoch ergeben, daß sie nicht spezifisch gegen das Hormon, sondern begleitende Eiweißstoffe gerichtet sind, und LOESER konnte den Nachweis führen, daß sich dieser Schutz bei starker Steigerung der Hormondosis durchbrechen läßt. Es muß also als fraglich gelten, ob diesen Schutzstoffen eine physiologische Bedeutung zukommt.

Ein weiterer regulativer Einfluß auf die Thyroxinabgabe kommt wahrscheinlich dem Dijodtyrosin zu, das die Kolloidbildung und die Speicherung des Thyroxins fördert. Da in der Schilddrüse beide Substanzen immer gemeinsam vorkommen, wenn auch nicht immer im konstanten Verhältnis, so ist es sehr wahrscheinlich, daß das Dijodtyrosin ein physiologischer Regulator der Thyroxinbildung und -abgabe ist (ABELIN).

Wir sehen also, daß die Schilddrüsentätigkeit vielfachen Einflüssen unterliegt. Aus diesen physiologischen Tatsachen erhellen die vielen Möglichkeiten, die sich ergeben, wenn man versucht, die Entstehung des Morbus Basedow mit Regulationsstörungen der Schilddrüsentätigkeit in Zusammenhang zu bringen.

Außer von diesen inneren Faktoren ist die Schilddrüse noch von einer Reihe von *Umweltfaktoren* abhängig. Es finden sich Unterschiede der histologischen Struktur und der Größe des Organs abhängig von der geographischen Lage des Ortes, an dem das betreffende Individuum lebt. Die Faktoren, die hierfür maßgebend sind, liegen zum Teil in dem verschiedenen Jodgehalt der Nahrung und des Trinkwassers, zum Teil in noch unbekanntem Einflüssen des Bodens. Höhenlage wirkt dämpfend, starke Abkühlung wirkt fördernd, Erwärmung hemmend. Sehr groß ist auch der *Einfluß der Ernährung*. Eiweißreiche Kost steigert die Empfindlichkeit von Ratten gegenüber Thyroxin, eiweißarme setzt sie herab.

In letzter Zeit haben die *Beziehungen der Vitamine zur Schilddrüsentätigkeit* erhöhte Beachtung erfahren. Bei B₁-Mangel ist die Schilddrüse unterwertig. Vitamin A und C sind in der Lage, die Wirkungen des Thyroxins abzuschwächen. Sie haben sich auch beim Menschen therapeutisch bewährt. Vitamin C gleicht die Glykogenverarmung des Muskels und der Leber aus und verhindert die Kreatinurie (STEFFEN und ZOIS). Noch eine ganze Reihe anderer Substanzen, wie ungesättigte Fettsäuren, Kupfersalze, Glykokoll und andere, sind in der Lage, die Thyroxinwirkungen abzuschwächen (ОЕНМЕ). Wie weit allen diesen Beobachtungen ein praktisch therapeutischer Wert zukommt, soll später erörtert werden.

Alter und Geschlecht, Pubertät, Gravidität und Klimakterium sind weitere Faktoren, welche die Schilddrüsentätigkeit beeinflussen. Im Alter läßt die Aktivität der Drüse nach. In der Pubertät und wahrscheinlich auch mit jeder Menstruation besteht ebenso wie in der Gravidität eine erhöhte Tätigkeit. Im Klimakterium kommt es sehr leicht zu thyreotoxischen Krankheitszeichen. Während des Winterschlafes der Tiere ist die Schilddrüse inaktiv. Winterschlafende Tiere lassen sich durch Thyroxin erwecken. Auch die bei Tieren ermittelten und beim Menschen wahrscheinlichen cyclischen Änderungen des Grundumsatzes mit den Jahreszeiten hängen sicher mit veränderten Tätigkeitsgraden der Schilddrüse zusammen.

VII. Zusammenfassung.

Wenn wir versuchen, unsere heutigen Anschauungen über Schilddrüsentätigkeit und Funktion zusammenzufassen, so kommen wir zu folgenden Vorstellungen:

Die Schilddrüsentätigkeit wird auf nervösem und hormonalem Wege gesteuert. Die nervöse Steuerung erfolgt von den Zwischenhirnzentren aus über den Sympathicus; die hormonale von der Hypophyse über das thyreotrope Hormon. Zwischen dem Hypophysenhormon und dem Thyroxin besteht ein antagonistisches Verhältnis. Die Sekretabgabe an das Blut unterliegt dem Einfluß des Dijodtyrosins. Außerdem ist der Organismus vor evtl. Überproduktion noch weiter geschützt durch die Möglichkeit, Antikörper zu bilden, die sowohl gegen das Thyroxin als auch gegen das thyreotrope Hormon gerichtet sind.

Das Hormon der Schilddrüse ist das Thyroxin, das als Kolloid gespeichert wird und in Bindung mit Globulin in den Blutkreislauf gelangt. Neben einer peripheren stoffwechselsteigernden Wirkung liegt der Hauptangriffspunkt an den vegetativen Zwischenhirnzentren, insbesondere den Zentren, welche die chemische Wärmeregulation steuern. Auf diesem zentralen wie peripheren Wege wirkt Thyroxin beschleunigend auf die oxydativen Abbauprozesse von Eiweiß, Kohlehydrat und Fett. Es besteht kein Anhaltspunkt dafür, daß diese Stoffumsätze in falsche Bahnen gedrängt werden. Die weiteren Wirkungen auf die Tätigkeit der inneren Organe müssen zum Teil als Folge der ebengenannten Stoffwechselstörungen, zum Teil als Folge des vermehrten Sympathicustonus gewertet werden. Die Beeinflussung der Wachstumsvorgänge erfolgt in einer noch nicht näher geklärten Zusammenarbeit mit dem Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens. Das Thyroxin scheint mehr in den Vorgang der Reifung als in den des reinen Wachstums durch Zellvermehrung einzugreifen.

C. Die Krankheiten der Schilddrüse.

I. Die Hyperthyreosen. Morbus Basedow.

Unter Hyperthyreose soll die gesamte Krankheitsgruppe verstanden werden, bei der eine Hyperfunktion der Schilddrüse vorliegt. Die Frage, ob es sich um eine einheitliche Krankheitsgruppe mit nur graduellen Unterschieden handelt oder ob zwischen Hyperthyreoidismus, Morbus Basedow und toxischem Adenom ein prinzipieller Unterschied besteht, findet eine wechselnde Beantwortung und ist zur Zeit noch nicht geklärt. Auf das Für und Wider dieser Auffassung wird später noch eingegangen. Für die Behandlung des klinischen Teils können wir, ohne einen allzugroßen Fehler zu begehen, von der Annahme ausgehen, daß ein einheitlicher Krankheitszustand vorliegt, der nur graduelle Unterschiede aufweist. Wir legen der Darstellung das klassische Bild des Morbus Basedow zugrunde.

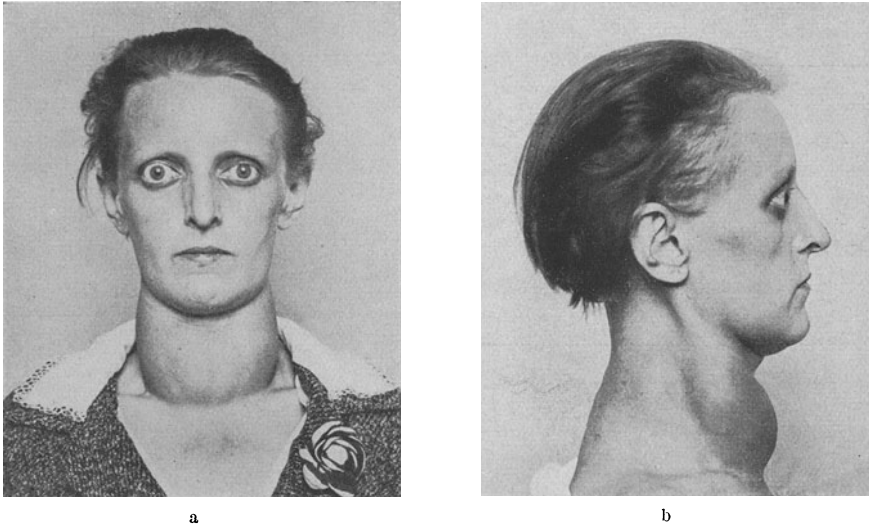


Abb. 41 a und b. BASEDOWSche Krankheit. (Vergrößerung der Schilddrüse, Glanzauge mit Protrusio bulbi.)

a) Vorkommen. Der Morbus Basedow ist eine relativ häufige Erkrankung. Sie befällt überwiegend Frauen und bevorzugt das 20.—25. Lebensjahr. Eine weitere Krankheitshäufung findet sich zur Zeit und jenseits des Klimakteriums. Auch bei Kindern kommt die Krankheit vor, ist hier aber selten. Es gibt auffallende regionäre Verschiedenheiten. Im allgemeinen gilt die Regel, daß in Kropfgebieten die Basedow-Krankheit selten ist und in den Niederungen, in denen der Kropf fehlt, in Deutschland besonders in den Küstengebieten, dagegen relativ häufig vorkommt. Die Kropfnoxe schafft demnach für das Auftreten einer Hyperthyreose ungünstige Bedingungen. Worin diese gelegen sind, entzieht sich unserer Kenntnis.

b) Symptomatologie. Der Basedow-Kranke bietet in den ausgeprägten Fällen durch den Exophthalmus, die Schwellung der Schilddrüse, die Beschaffenheit der Haut und sein psychisches wie motorisches Verhalten einen so eindrucksvollen Anblick, daß er die Diagnose durch bloße Betrachtung unschwer gestattet (s. Abb. 41). Wenn auch in den einzelnen Fällen die Intensität und Ausbildung der charakteristischen Symptome wechseln, so bieten die Kranken doch in ihrer Gesamtheit einen einheitlichen Krankheitszustand. In den ausgeprägten Fällen sehen wir die von dem Merseburger Arzt BASEDOW zuerst als zusammengehörig erkannte Symptomtrias: Schilddrüsenschwellung, Exophthalmus und

Tachykardie. Betrachten wir zunächst einmal diese Symptome und wenden uns später den Stoffwechselstörungen zu!

Eine Vergrößerung der *Schilddrüse* ist in etwa 95% aller Fälle nachweisbar (SATTLER). In ihrem Ausmaß ist sie Schwankungen auch während des Krankheitsverlaufes unterworfen. Nur selten wird sie vermisst oder ist nur so gering, daß sie klinisch nicht feststellbar ist. Die Vergrößerung der Schilddrüse nimmt andererseits nie derartige Ausmaße an wie bei dem gewöhnlichen Kropf, und die mit ihr zusammenhängende Gefahr einer Kompression der Trachea ist daher nur selten. Eine Beziehung zu der Schwere des Leidens besteht nicht. Gewöhnlich entwickelt sich der Basedow-Kropf langsam. Akute, rasch einsetzende Vergrößerungen sind selten (RIEDEL).

Gewöhnlich ist die Schwellung diffus und symmetrisch. In $\frac{1}{3}$ der Fälle wird ein Lappen, und zwar vorwiegend der rechte, bevorzugt, der auch normalerweise häufig eine stärkere Ausbildung aufweist. Die Drüse fühlt sich elastisch und weich an und wird erst bei längerer Erkrankung allmählich derber und fester. Die weiche Konsistenz des Kropfes hängt mit dem Kolloidgehalt und der Blutfülle zusammen. Nur wenn sich der Basedow-Kropf auf dem Boden einer älteren Struma entwickelt, bleibt die Konsistenz derb und fest. Bei derartigen Kröpfen kommen auch Kompressionswirkungen ersterer Natur zur Beobachtung. Die starke Blutfülle der Basedow-Struma findet ihren Ausdruck in den lebhaften Pulsationen und in der durch die Haut sichtbaren Venenzeichnung. Der leicht tastende Finger fühlt ein deutliches Schwirren, und auch mit dem Stethoskop sind schwirrende Geräusche wahrzunehmen, die mit der lebhaften Blutzirkulation zusammenhängen. Die starke Blutfülle ist die Hauptursache für die wechselnde Größe der Schilddrüse beim Basedow. Durch Kompression läßt sich das Organ leicht verkleinern. Wenn man den liegenden Kranken auffordert, durch leichtes Heben des Kopfes auf seine Fußspitze zu sehen, so bewirkt schon die Anspannung der Halsfaszie eine deutliche Verkleinerung des Kropfes. Bei dem VASALVASchen Preßversuch wird das Organ groß, und die Gefäßpulsationen nehmen zu. Neben den eigenen Pulsationen zeigt die Schilddrüse auch die fortgeleiteten Pulsationen der heftig klopfenden Carotiden (Hebepulsationen). Diese „vasculären Symptome“ (KOCHER) der Basedow-Schilddrüse wechseln stark in ihrer Intensität und gehen mit der Schwere der Erkrankung nicht parallel.

Die *Augensymptome* verleihen dem Kranken den charakteristischen Gesichtsausdruck. Das Auge tritt aus der Augenhöhle weiter vor als gewöhnlich, und gleichzeitig sind die Lidspalten erweitert. Dieses „Glotzauge“ wird in etwa 80% der Fälle gefunden. Bei der Krankheitsentwicklung ist der Exophthalmus ein Symptom, das erst relativ spät auftritt und bei Besserung der Krankheit nur langsam, mitunter nie wieder vollständig schwindet. Seine Intensität läßt keine Rückschlüsse auf die Schwere der Krankheit zu. Der Exophthalmus kann im Laufe der Erkrankung stark wechseln; er kann auch so erheblich werden, daß der Lidschluß unvollständig wird und die Skleren im Schlaf sichtbar bleiben. In sehr seltenen Fällen ist sogar über eine Luxatio bulbi berichtet worden. Bewegungseinschränkungen des Augapfels bestehen nicht.

Gewöhnlich ist die Protrusio bulbi doppelseitig und symmetrisch, doch kann sie — nach SATTLER in etwa 10% der Fälle — auch einseitig auftreten (s. Abb. 42). Es ist auch beobachtet worden, daß der Exophthalmus sich zunächst einseitig entwickelt und nachher doppelseitig wird bzw. umgekehrt. Die Rückbildungsmöglichkeit des Symptoms hängt meist von der Krankheitsdauer ab. Je länger die Erkrankung und der sie begleitende Exophthalmus bestehen, desto geringer sind die Aussichten einer völligen Rückbildung. Der Exophthalmus wird von den Kranken häufig als Druck oder Spannungsgefühl in den Augen empfunden. Der intraokulare Druck ist nicht erhöht.

Der Exophthalmus ist dasjenige Symptom, das in seiner Deutung die größten Schwierigkeiten bereitet. Es zeigt an, daß es sich beim Morbus Basedow nicht um eine reine Hyperthyreose handelt (s. S. 147 f.).

Mit dem Exophthalmus ist häufig, aber nicht immer, eine *Erweiterung der Lidspalte* infolge Retraktion des oberen Lides verbunden, die bewirkt, daß die Skleren als schmale Streifen über der Cornea sichtbar werden. Die Erweiterung der Lidspalte läßt den Exophthalmus noch stärker hervortreten und bewirkt den eigenartigen ängstlich-starren Gesichtsausdruck der Kranken. Das Klaffen der Lidspalte ist ein von dem Exophthalmus völlig unabhängiges Symptom.

In enger aber nicht fester Beziehung zu diesem Krankheitszeichen, das auch DALRYMPLESches Zeichen genannt wird, stehen die weiteren Augensymptome, die als die Zeichen nach GRAEFE, STELLWAG und MOEBIUS bekannt sind. Bei langsamem Senken des Blickes nach unten folgt das obere Augenlid nicht völlig und nur ruckweise mit, so daß die Skleren am oberen Rand der Cornea deutlich sichtbar werden (GRAEFE). Das Symptom ist häufig nur bis zur horizontalen Blickrichtung vorhanden. Bei weiterem Senken des Blickes folgt das obere Lid mit.

Der seltene Lidschlag wird als STELLWAGSches Symptom bezeichnet. In der Norm zählt man 3—10 Lidschläge pro Minute. Beim Basedow-Kranken kann jedoch der Lidschlag bis zu mehreren Minuten ausbleiben. Die Angaben über die Häufigkeit des GRAEFESchen und STELLWAGSchen Symptoms wechseln. KOCHER erwähnt das STELLWAGSche in 53%, EPPINGER in 30%, NOTHMANN das GRAEFESche Zeichen in 50% der Fälle. Beide Symptome sind auch bei anderen Krankheiten, meist solchen des Nervensystems, beobachtet worden und sind daher für den Basedow nicht unbedingt charakteristisch. Unter dem MOEBIUSschen Zeichen versteht man eine Insuffizienz der Konvergenzbewegungen. Der langsam in horizontaler Blickrichtung auf die Nasenspitze bewegte Finger wird vom Gesunden auch in der Nähe ohne Beschwerden längere Zeit fixiert. Der Basedow-Kranke ist dazu nicht in der Lage. Diesem Symptom kommt keine große Bedeutung zu. Es wurde von Nachprüfern nur in 3—7% gefunden und auch bei Neuropathen beobachtet.

Störungen der *Tränensekretion* sowohl im Sinne einer gesteigerten als auch einer verminderten Produktion der Tränenflüssigkeit sind verschiedentlich angegeben. Der Exophthalmus in Verbindung mit einem unvollkommenen Lidschluß kann zur Conjunctivitis bis zur vollständigen Einschmelzung der Cornea und zur *Panophthalmie* führen. Eine derartige Beobachtung ist bereits in der ersten Beschreibung von BASEDOW erwähnt. In der Mehrzahl der Fälle von Hornhauteiterungen handelt es sich um schwere Fälle von BASEDOWScher Krankheit. Männer werden von der Affektion häufiger betroffen und fast immer in vorgeschrittenem Lebensalter. Die rein mechanische Erklärung dieser häufig auch symmetrisch auftretenden Augenerkrankungen ist für viele Fälle nicht befriedigend. SATTLER u. a. dachten an toxische und nervöse Einflüsse.

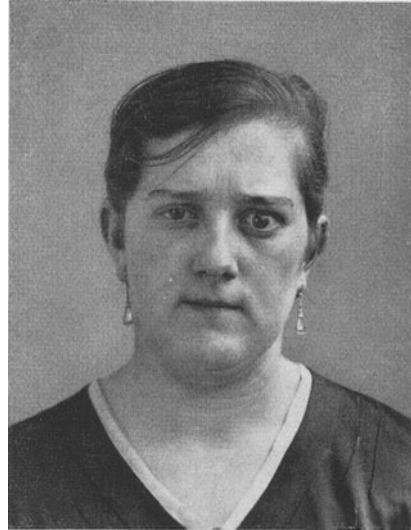


Abb. 42. Einseitiger Exophthalmus bei BASEDOWScher Krankheit. (Nach NOTHMANN.)

Das Auge zeigt außer den genannten Symptomen noch einen sehr *lebhaften Glanz*, dessen Ursache von SATTLER in einer verminderten Beschattung der weiten Lidspalte, von WESSELY in einer Quellung der Epithelschicht der Hornhaut gesehen wurde. Die Pupillenweite und Reaktion sind nach Angabe verschiedener Autoren normal. Nach Adrenalin tritt Mydriasis ein. Auch Mitteilungen über Augenmuskellähmung sowie Sehnervenatrophie liegen in der Literatur vor, doch ist es fraglich, ob diese Erscheinungen mit der Grundkrankheit in einem ursächlichen Zusammenhang stehen. Dasselbe gilt für die Gesichtsfeldeinschränkungen und Kataraktbildungen.

BASEDOW beschrieb als 3. Symptom der Trias die *Tachykardie*, die das äußere Zeichen für die schwere, die Krankheit begleitende *Kreislaufstörung* ist. Die

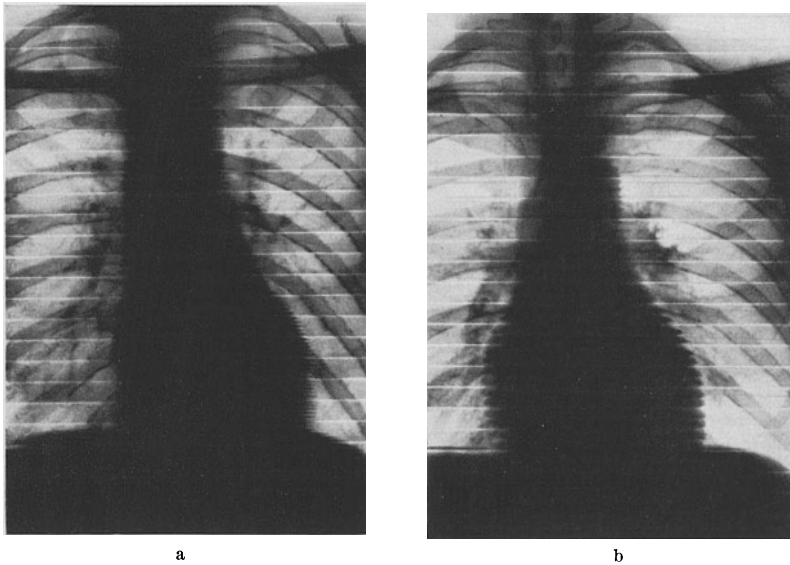


Abb. 43 a und b. Kymogramm eines 32jährigen Basedow-Kranken. a vor, b nach der Operation. (Nach PARADE.)

Beschleunigung des Herzschlages ist das konstanteste und eines der frühesten Symptome. Die Pulsfrequenz beträgt bei den Kranken in der Ruhe 100 Schläge und mehr und kann bis zu 300 Schlägen erreichen. Charakteristisch ist auch die große Labilität des Pulses, der nach körperlicher Anstrengung wie seelischer Erregung eine sehr viel stärkere und länger andauernde Frequenzsteigerung aufweist als in der Norm. Die Tachykardie wird meist subjektiv unangenehm empfunden, insbesondere dann, wenn sie mit einer fühlbaren Herzaktion einhergeht, die sich als lästiges Herzklopfen bemerkbar macht. Der Herzspitzenstoß ist verbreitert, und die Herzpulsationen sind zu fühlen, zu sehen und auf die Entfernung bereits zu hören. Die lebhaften Pulsationen des Herzens pflanzen sich auf den Thorax, das Abdomen und die großen Gefäße fort, deren Schlägen durch die Haut, besonders deutlich am Hals, erkennbar ist. Die von der Aorteninsuffizienz her bekannten Symptome der Erschütterung des ganzen Kopfes (MUSSETTSches Zeichen) sowie das Tanzen des Kehlkopfes kommen auch beim Basedow zur Beobachtung. Der Puls fühlt sich klein und weich an. Der Gefäßtonus ist deutlich vermindert, und die Gefäße in der Peripherie sind weiter als in der Norm. Die Haut ist intensiv und gut durchblutet. Die Capillaren sind entgegen der Erwartung meist sehr zart und eng gefunden worden. Die Rötung der Haut und ihre Wärme sind Folge einer Erweiterung des venösen Schenkels.

Auch die größeren Venen erweisen sich als erweitert und sind sehr leicht zerreiblich. Das Schlagen der Arterien am Hals und evtl. auch im Bauch und das Klopfen des Herzens wird von den überaus empfindlichen Kranken sehr lästig und störend empfunden und kann z. B. die Nachtruhe erheblich beeinträchtigen.

Der *Blutdruck* ist normal bis leicht erhöht, die Amplitude auf Werte von 80—100 mm Hg gesteigert (PENDE). Diese Vergrößerung der Amplitude ist ein wichtiges, allerdings für Morbus Basedow nicht unbedingt charakteristisches Symptom. Es findet sich auch in der Pubertät. Mitunter wird es erst nach Belastungen deutlich. Nach Heilung der Grundkrankheit kehrt die gesteigerte Amplitude zur Norm zurück. Zwischen Herzfrequenz und Amplitudengröße einerseits und der Höhe des Grundumsatzes andererseits

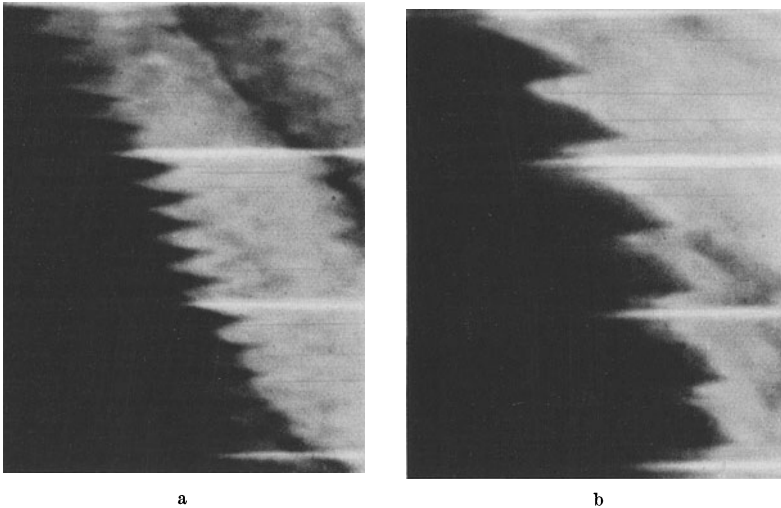


Abb. 44 a und b. Kymogrammausschnitt aus Abb. 43. a vor, b nach der Operation. (Nach PARADE.)

besteht eine gewisse Parallelität, auf der sich die sog. READSche Formel zur Bestimmung des Grundumsatzes aufbaut.

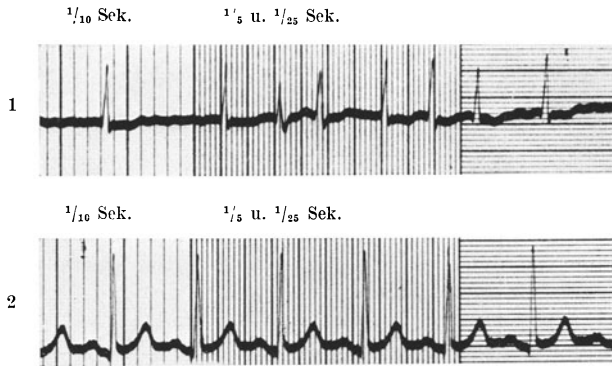
Eine starke *Vaso-Labilität*, die sich in einem ständigen Hitzegefühl und leichtem Erröten äußert, fehlt selten. Auch der *Dermographismus* ist bei den Kranken stark ausgeprägt. Die Kranken sind gegen Wärme überempfindlich und suchen sich in jeder Weise, auch bei kühler Witterung, abzukühlen.

Bei einer Untersuchung des *Herzens* finden wir im Beginn der Erkrankung und insbesondere bei jugendlichen Individuen zunächst weder perkutorisch noch röntgenologisch eine Vergrößerung. Erst bei längerer Krankheitsdauer, besonders bei älteren Menschen, kommt eine Dilatation des Herzens zur Ausbildung. Die Dilatation kann beide Herzabschnitte in gleichem Maße betreffen oder auch nur einen bevorzugen, ohne daß sich hier eine feste Regel erkennen ließe. Bei der Röntgenuntersuchung des Herzens fallen die raschen, springenden Pulsationen auf, die sich im *Kymogramm* (s. Abb. 43 und 44) sehr schön darstellen lassen. Als häufiges Symptom ist ein Vorspringen des Pulmonalbogens von PARADE beschrieben worden. Bei der Auskultation des Herzens stellen wir laute Herztöne und sehr häufig ein systolisches Geräusch mit Punctum maximum über der Pulmonalis fest. Die Kombination mit echten Herzklappenfehlern, die aber mit der Grundkrankheit in keinem ursächlichen Zusammenhang stehen, ist nicht ganz selten.

Die elektrokardiographische Untersuchung des Herzens zeigt einige für die Krankheit charakteristische Besonderheiten. Das *Elektrokardiogramm* ist

verzerrt. Die T- und meist auch die P-Zacken sind auffallend hoch. Die Tachykardie ist eine typische Sinustachykardie. In schweren Fällen fand PARADE in 37% einen Linkstyp, in 63% einen Rechtstyp. An Rhythmusstörungen sind aurikuläre und ventrikuläre Extrasystolen nicht selten. Die Extrasystolen werden von den Kranken sehr unangenehm empfunden. In schweren Fällen mit beginnender oder voll ausgeprägter Dekompensation ist eine *Arrhythmia perpetua* die Regel (Abb. 45). Sie kann sich relativ rasch und unvermittelt entwickeln und die Dekompensation einleiten. Auch plötzlich auftretende *Anfälle von Herzjagen* und *paroxysmaler Tachykardie* kommen nicht selten zur Beobachtung.

Untersuchen wir die Kreislaufverhältnisse mit eingehenden klinischen Methoden, so finden wir, wie bereits früher erwähnt (s. S. 126), eine Vermehrung



Abt. 2.

Abb. 45. T. Sw. 50 Jahre alte Frau. Morbus Basedow. G.U. + 63%.
1. Vor Operation: Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern. Frequenz: 110 pro Minute. 2. 2 Monate nach Operation: Regelmäßiger Sinusrhythmus. Frequenz: 100 pro Minute. (Nach PARADE.)

des *Schlag-* und *Minutenvolumens*, eine erhöhte *zirkulierende Blutmenge* und eine verminderte *Sauerstoffausnutzung*. In schweren Fällen kann auch der Kohlendioxidgehalt des Blutes erhöht sein, da offenbar die Zirkulation so beschleunigt ist, daß in der Lunge nicht mehr die nötige Zeit zur Abgabe der Kohlendioxid zur Verfügung steht (ZONDEK, BANSI u. a.). Die Kreislaufverhältnisse gleichen denen, die wir bei schwerer, körperlicher Arbeit bei

einem untrainierten Gesunden feststellen. Das Herz des Basedow-Kranken befindet sich also dauernd in einem Zustand stärkster Belastung und verfügt nur noch über geringe Reserven. Tritt nach etwas längerer Krankheitsdauer noch eine Arrhythmie hinzu, so muß es zur Dekompensation kommen.

Die *Herzdekompensation* des Basedow-Kranken unterscheidet sich kaum von der Dekompensation aus anderer Ursache. Schlag- und Minutenvolumen nehmen ab, und die Strömungsgeschwindigkeit verlangsamt sich, das Blut bleibt in den venösen Depots liegen. Die venöse Stauung ist meist sehr ausgeprägt. Das Herz zeigt eine starke Dilatation.

Die Kreislaufverhältnisse sind weiter dadurch charakterisiert, daß sie in restloser Abhängigkeit von der Grundkrankheit und dem Stoffwechsel stehen. Eine Besserung der Grundkrankheit führt zu einer augenblicklichen Besserung der Kreislaufverhältnisse. Auch schwere Rhythmusstörungen und eine bereits ausgebildete Dekompensation sind einer völligen Rückbildung fähig bei Besserung bzw. Heilung der Grundkrankheit. Dies zeigt an, daß es sich weniger um eine Organschädigung des Herzens als vielmehr um eine nervös bedingte Zirkulationsstörung handelt, auf die später noch eingegangen wird.

Der Kreislauf des Basedowikers steht im Mittelpunkt des Krankheitsgeschehens und verdient in diagnostischer, therapeutischer und prognostischer Hinsicht die größte Beachtung. Das Leben des Kranken hängt von dem Zustand seines Herzens ab. Der Tod ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ein Kreislaufftod.

Die *Atmung* ist häufig beschleunigt und relativ flach. Das Zwerchfell steht hoch, und die respiratorische Erweiterung des Brustkorbes ist gering. Diese Symptome werden als Ausdruck der später noch zu besprechenden allgemeinen Muskelschwäche aufgefaßt, die auch die Inspirationsmuskulatur betrifft. Auch Anfälle schwerster Atemnot, die als respiratorische Krisen (SHAP) bezeichnet wurden, treten auf. Die Vitalkapazität der Lungen ist herabgesetzt, ein Symptom, das mit der Grundumsatzhöhe parallel geht. Nicht selten besteht ein nervöser Reizhusten.

Bei Sektionen werden *Bronchopneumonien* mit größter Regelmäßigkeit gefunden. Besonders nach Operationen sind die Kranken durch diese Komplikation gefährdet. Lungentuberkulose ist bei Morbus Basedow sehr selten.

Die *Verdauungsorgane* zeigen in sehr vielen Fällen weitgehende Störungen. Appetit und Nahrungsaufnahme sind meistens ausgezeichnet, doch kann auch völlige Appetitlosigkeit bestehen, die dann in bezug auf die so notwendige Calorienzufuhr größte Schwierigkeiten bereitet. Es gibt Fälle, in denen heftiges Erbrechen unvermittelt, ohne Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme, auftritt und ebenso rasch ohne erkennbare Ursache wieder schwindet. Das Erbrechen kann das Krankheitsbild so beherrschen, daß es zeitweise an andere Ursachen denken läßt. Ein tagelang bestehender Singultus kann sehr lästig werden. Die Untersuchung des Magens zeigt wechselnde Säureverhältnisse. Im allgemeinen besteht im Krankheitsbeginn eine Hyperacidität, die in schweren und länger bestehenden Fällen einer Anacidität Platz macht. Eine Regel für das Verhalten des Magensaftes läßt sich nicht aufstellen.

Ebenso unvermittelt wie Erbrechen können Durchfälle auftreten, die rasch wieder verschwinden, mitunter jedoch Tage bis Wochen bestehen und sehr schwer zu beeinflussen sind. Appetit und Nahrungsaufnahme werden auffallenderweise durch die bestehenden Durchfälle kaum beeinflußt, die Nahrungsausnutzung aber erheblich beeinträchtigt. Der Gewichtsverlust solcher Kranker ist immer besonders ausgeprägt. Die Kranken mit Durchfällen zeigen meist eine besonders starke nervöse Komponente. Die Durchfälle haben ihre Ursache in einer verstärkten Peristaltik, die sich auch röntgenologisch nachweisen läßt. Bei längerer Dauer treten Gärungsprozesse hinzu. Auch Störungen der Fettresorption mit typischen Fettstühlen sind verschiedentlich beschrieben worden. Perioden hartnäckiger Verstopfung kommen auch vor und können mit Durchfallperioden wechseln. Die Durchfälle können das führende Symptom der beginnenden Erkrankung oder der sog. „forme fruste“ sein.

In der letzten Zeit haben die Störungen der *Leberfunktion* die Aufmerksamkeit in erhöhtem Maße auf sich gelenkt. In schweren Fällen ist ein Ikterus nicht selten. Dieser Ikterus kann nur die Folge einer kardialen Dekompensation und der Leberstauung sein. Er kann aber auch auf einer toxischen Schädigung der Leber beruhen, die in klinischer wie pathologisch-anatomischer Hinsicht an eine leicht verlaufende, akute gelbe Leberatrophie erinnert (ASSMANN, RÖSSLE). Sie wird als Zeichen der Toxikose aufgefaßt. Das Auftreten eines Ikterus beim Basedow ist immer ein alarmierendes Symptom, das eine schlechte, aber nicht unbedingt infauste Prognose stellen läßt. Nach RÖSSLE ist die unmittelbare Todesursache vieler Basedow-Kranker eine toxische Leberschädigung.

Die *Haut* der Basedow-Kranken ist dünn, feucht, weich und sehr gut durchblutet. Die Schweißsekretion ist stark vermehrt. Die Wasserabgabe durch die Haut, auch in Form der Perspiratio insensibilis, ist parallel mit dem Grundumsatz erhöht. Häufig finden sich vermehrte Pigmentationen der Haut, fast nie der Schleimhäute. Im Gesicht erinnern sie an das Chloasma gravidarum. Sie kommen vorzugsweise an den Augenlidern und unter den Augen vor. Am Körper sind die Umgebung der Brustwarze, die äußeren Genitalien, Achselhöhle,

Ellenbeuge und die Druckstellen der Kleidung für die vermehrte Pigmentierung bevorzugt. Besonders bei schweren Fällen werden diese Pigmentvermehrungen, die in allen Nuancen, vom lichten Gelbbraun bis zur Bronzefarbe variieren, kaum vermißt. Sie bilden sich nach der Heilung relativ rasch und vollständig zurück.

Ausfall des *Kopfhaares* ist immer vorhanden, er kann bis zur völligen Kahlheit führen und mit Verlust der Barthaare, der Augenbrauen, der Wimpern und sekundären Körperbehaarung einhergehen. Nach SATTLER ist starker Haar-ausfall in 25% der Fälle vorhanden. Auch dieses Symptom ist einer völligen Rückbildung nach Heilung der Krankheit fähig. Vorzeitiges Ergrauen der Kopfhaare, besonders in der Schläfengegend, ist häufig.

Die *Nägel* werden brüchig und rissig und zeigen die Veränderungen der Leukonychie. Die Zähne neigen erhöht zur Caries. Auch Beziehungen zur Parodontose sind vermutet worden.

An Hauterkrankungen treten urticarielle Eruptionen, lästiges Hautjucken ohne sichtbare Ursache und Erythema nodosum auf. Umschriebene Hautödeme häufig im Gesicht und an den Augenlidern kommen entweder kurzdauernd im Sinne des *QUINCKESchen Ödems* oder auch längerdauernd als *Trophödeme* vor. Die Hautbeschaffenheit gleicht in diesen Fällen durchaus dem Verhalten der Haut bei Myxödem, nur daß diese Veränderungen beim Basedow auf umschriebene Hautbezirke begrenzt bleiben. Auf das gleichzeitige Vorkommen einer Sklerodermie mit Morbus Basedow und auf die Kombinationen mit RAYNAUD-scher Krankheit sei hier nur hingewiesen.

Das *Blutbild* zeigt einige, nicht absolut spezifische, aber doch recht charakteristische Veränderungen. Die Zahl der Erythrocyten und deren Hämoglobingehalt ist normal bis leicht erhöht, selten dagegen vermindert. Die Blutneubildung und der Blutuntergang sind jedoch deutlich gesteigert. Die Lebensdauer des einzelnen Erythrocyten ist verkürzt (HEILMEYER). Kombination von Morbus Basedow mit der BIERMERSchen Anämie soll nach MEULENGRACHT nicht ganz selten sein, doch scheint es fraglich, ob hier wirklich Zusammenhänge bestehen. WEESE beobachtete einen Fall, in dem durch einen Morbus Basedow eine perniziöse Anämie deutlich gebessert wurde.

Im *weißen Blutbild* finden sich eine Leukopenie und eine relative Lymphocytose. Die Werte für die Leukocyten schwanken zwischen 2500 und 5000, und die Lymphocyten betragen 30% und mehr der weißen Blutzellen. Die Lymphocytose ist nicht immer vorhanden, doch fehlt sie in ausgeprägten und schweren Fällen nur selten. Nach Besserung der Krankheit kann sie noch lange bestehen bleiben. Die Lymphocytose ist mit der Hypertrophie des lymphatischen Apparates, insbesondere mit der Hyperplasie der Thymusdrüse, in Zusammenhang gebracht worden.

Die *Gerinnungszeit des Blutes* und die Zahl der *Blutplättchen* zeigen kein einheitliches Verhalten. Die *Blutsenkung* ist in etwa der Hälfte der Fälle normal und nur selten stark beschleunigt. Der *Eiweißgehalt des Blutes* und die Viscosität sind vermindert. Aber auch diese Änderungen sind nicht einheitlich und nicht konstant vorhanden.

Änderungen des *Wachstums* kommen nur bei Jugendlichen zur Beobachtung. Bei diesen ist das Längenwachstum vermehrt und das Gesamtwachstum beschleunigt. Die Epiphysenfugen verknöchern vorzeitig. Wenn man von einer Knochenatrophie und leichter Kalkverarmung absieht, sind sonstige Änderungen am Skelettsystem nicht vorhanden. In der französischen Literatur ist gelegentlich eine Kombination des Morbus Basedow mit der Osteomalacie beschrieben worden.

Die allgemeine *nervöse Erregbarkeit* ist erheblich gesteigert. Der *feinschlägige Tremor* der Hand ist ein beredter Ausdruck des Verhaltens des Nervensystems. Er

wird bei 99% aller Basedowiker angetroffen und ist häufig ein Frühsymptom (SATTLER). Der Tremor ist sehr feinschlägig und zeigt eine Frequenz von 8 bis 9 Schlägen pro Sekunde. Nur bei Erregungen ist die Amplitude verstärkt, nicht bei Bewegungen. Er ist nicht nur an der gespreizten ausgestreckten Hand deutlich, sondern auch an den Augenlidern, der vorgestreckten Zunge und den Gesichtsmuskeln und kann sogar den ganzen Körper befallen. Von dem Tremor des Vegetativ-Labilen unterscheidet er sich durch seine Feinschlägigkeit. *Lähmungserscheinungen* peripherer Nerven, wie Lähmung der Augenerven, des Facialis und des Hypoglossus sind meist nur vorübergehend. Die *Schnenreflexe* sind lebhaft und gesteigert. Die elektrische Erregbarkeit der Nerven ist bei Vollbasedow herabgesetzt, bei Hyperthyreoidismus gesteigert. Eine *Schwäche der Muskulatur*, die sehr hohe Grade erreichen kann, ist relativ häufig. Mangelnde körperliche Leistungsfähigkeit, starke Ermüdbarkeit und ein ausgesprochenes Gefühl körperlicher Schwäche sind fast immer vorhanden. Der Zustand ist nicht rein muskulär bedingt und ähnelt in mancher Hinsicht der Myasthenia gravis, doch zeigt er nicht die dieser Erkrankung eigentümliche Form der myasthenischen Muskelreaktion. Es kommen auch Kombinationen beider Krankheiten vor, die man mit der beiden Krankheiten eigentümlichen Thymushyperplasie in Zusammenhang gebracht hat.

Viele Symptome, wie die Tachykardie, die Störung der Verdauungstätigkeit und andere zeigen die enorme Übererregbarkeit des *vegetativen Nervensystems* an. Eine Unterscheidung zwischen überwiegend sympathischer und parasympathischer Übererregbarkeit ist nicht möglich. Beides überkreuzt sich. Die Empfindlichkeit gegenüber den Erregungsmitteln des vegetativen Systems ist erhöht. Durch die Gifte, die das vegetative Nervensystem lähmen, lassen sich viele Symptome im günstigen Sinne beeinflussen.

Auch zentralnervöse Störungen kommen vor, wie apoplektiforme Anfälle mit vorübergehender Hemiplegie und aphasischen Störungen, Parkinson-ähnliche Bilder und epileptiforme Anfälle; letztere gehören aber zu den Seltenheiten. Neben den hyperkinetischen Symptomen kommen auch hypokinetische, wie langsamer Gang, mimische Starre und allgemeine Bewegungsarmut zur Beobachtung. Bulbäre Symptome wie Schluckbeschwerden und Sprachstörungen wurden beschrieben, besonders zu Beginn des später noch zu besprechenden Coma basedowicum. Die gesamten zentralnervösen Erscheinungen, die sehr mannigfaltig sind, gehören zu den Ausnahmen. Sie haben aber eine gewisse prinzipielle Bedeutung, da sie die Beteiligung des zentralen Nervensystems an dem Krankheitsgeschehen eindrucksvoll belegen.

Sehr wichtig ist das *psychische Verhalten*. Mit der Erkrankung geht eine Veränderung des Charakters einher, die von dem Patienten selbst intensiv und unangenehm empfunden wird. Die psychische Erregbarkeit ist in jeder Hinsicht gesteigert. Die Kranken sind reizbar, ängstlich und in einem erhöhten Maße Stimmungen unterworfen. Euphorische und depressive Phasen wechseln miteinander ab. Die Kranken werden von einem Bewegungs- und Tätigkeitsdrang geplagt, der sehr schwer zu bekämpfen ist. Jedes kleinste Ereignis ist geeignet, längerdauernde Erregungen auszulösen. Ein Kranker charakterisierte mir gegenüber diesen Zustand einmal mit dem Ausspruch: „Herr Doktor, ich stehe unter einem erhöhten Atmosphärendruck.“ Die Krankheit kann zu einer vollständigen Veränderung des Charakters führen. Friedfertige, rücksichtsvolle Menschen werden aggressiv und streitsüchtig, Phlegmatiker werden unternehmend, energische Personen verlieren die Zielstrebigkeit und Stetigkeit. Die euphorische Stimmungslage herrscht in der Mehrzahl der Fälle vor, die melancholische Stimmungslage ist nur bei älteren Patienten häufiger. Durch die allgemeine körperliche und seelische Unruhe ist auch der Schlaf in Mitleidenschaft gezogen.

Das Glotz- und Glanzauge, die klaffende Lidspalte, der ängstliche Blick, der fliegende Puls, die gut durchblutete feuchte Haut und der Tremor sind die körperliche Manifestation für diese seelische Grundhaltung.

Die seelischen Störungen können durch hysterische Züge überlagert oder durch echte Psychosen kompliziert werden. Die Hysterie ist nicht selten bereits vor der Erkrankung vorhanden und erfährt dann durch die Krankheit eine Verstärkung. So ist es häufig schwer zu entscheiden, wieweit Anfälle und andere scheinbar organisch bedingte Störungen nicht in Wirklichkeit hysterischer Natur sind.

Die Übergänge der zum Krankheitsbild gehörenden und bereits erwähnten seelischen Stimmungslage zur *Psychose* sind fließend. Eine spezifische Basedow-Psychose gibt es nicht. Die zur Beobachtung kommenden Psychosen und psychischen Reaktionen gehören zu dem Formenkreis des manisch-depressiven Irreseins. Wahnideen, Verfolgungsvorstellungen, Gehörs- und Gesichtshalluzinationen und stuporöse Zustände sind wiederholt beschrieben worden. Die Erfahrung hat gelehrt, daß längerdauernde, schwere Psychosen eine schlechte Prognose geben, insbesondere dann, wenn sie zu einem Zustand völliger Verwirrtheit, einer Art Delirium und schließlich zu dem Coma basedowicum führen.

Als *Coma basedowicum* oder Encephalopathia thyreotoxica bezeichnen wir einen Zustand, der sich relativ plötzlich evtl. im Anschluß an starke Erregungen, an Infekte oder an Operation bzw. Bestrahlung, aber auch ohne erkennbare Ursache entwickelt und mit bulbären Symptomen und solchen, die auf eine Störung der Stammganglien schließen lassen, einhergeht. Die Hyperkinese der Kranken geht plötzlich in eine Hypokinese über, die Bewegungen werden langsam und apathisch, das Gesicht nimmt einen maskenartigen Ausdruck an, und es stellen sich Sprach- und Schluckstörungen ein. Die Kranken sind zeitlich und örtlich desorientiert, und es entwickelt sich schließlich völlige Bewußtlosigkeit, die mit dem Tode endet. Tritt die Bewußtseinsstörung nicht auf, so ist die Prognose besser. Das an die Postencephalitis erinnernde Krankheitsbild kann zwar lange bestehen bleiben, sich schließlich aber wieder zurückbilden (KLIEN, RIESE). KROTOSKI beschrieb einen derartigen Fall, in dem sich gleichzeitig auch die Basedow-Symptome zurückbildeten und die Kranke trotz eines zeitweise bestehenden Komas wieder genas. Diese Fälle gehören aber sicher zu den Seltenheiten.

Die Steigerung des *Sauerstoffverbrauches* ist ein Kardinalsymptom der Krankheit. Wir finden Steigerungen bis zu 100%. In der Literatur sind einige Fälle berichtet, in denen auch dieser Wert bis zu 200% überschritten wurde. Im allgemeinen dürfen wir sagen, daß die Diagnose eines Basedow nur dann gestellt werden darf, wenn eine Erhöhung des Grundumsatzes über 20% vorhanden ist. Es gibt nur ganz wenige und vom praktischen Gesichtspunkt aus sicher zu vernachlässigende Fälle, in denen, trotz Basedow-Symptome und den typischen Veränderungen der Schilddrüse, keine Grundumsatzsteigerung vorlag. Der Grundumsatz hält sich nicht dauernd auf konstanter Höhe, sondern ist Schwankungen unterworfen. Die Höhe des Grundumsatzes geht bis zu einem gewissen Grade mit der Schwere der Erkrankung parallel, doch muß auf die großen Schwierigkeiten hingewiesen werden, bei den schwer erregten Kranken zu einwandfreien Bestimmungen zu gelangen. Die „Grundumsatzbedingungen“ lassen sich nur schwer erreichen. Aus diesem Grunde ist davor zu warnen, den ermittelten Wert seiner absoluten Höhe nach zu überschätzen. Auch therapeutische Erfolge dürfen niemals ausschließlich nach dem Verhalten des Grundumsatzes beurteilt werden. Es genügt im wesentlichen die Feststellung, daß überhaupt eine Erhöhung des Grundumsatzes vorliegt und in welcher Größenanordnung sie sich etwa bewegt.

Die Erhöhung des Sauerstoffverbrauches bei körperlicher Arbeit, der Arbeitsstoffwechsel, verhält sich in den leichteren bis mittelschweren Fällen wie in der Norm. In den schweren Fällen ist er auch wesentlich erhöht und bleibt nach Beendigung der Arbeit länger auf dem erhöhten Niveau. Die Steigerung des Sauerstoffverbrauches nach körperlicher Arbeit dient zur Oxydation der bei der Glykogenresynthese nicht verbrauchten Milchsäure. Der erhöhte „Nachverbrauch“ beim Basedow spricht für eine erhöhte Verbrennung der Milchsäure, die nicht in demselben Maße wie beim Gesunden zu Glykogen resynthetisiert wird. Das „Debt“ macht beim Gesunden 35,7%, beim Basedow-Kranken 71% des O₂-Verbrauches aus. Mit den ebenerwähnten Befunden steht die weitere Tatsache, daß der Milchsäuregehalt des Blutes nach Arbeitsleistung erhöht ist, in guter Übereinstimmung.

Die Steigerung der Verbrennungsprozesse findet ihren klinischen Ausdruck in dem wichtigen Symptom der *Gewichtsabnahme*. Diese kann sich als Frühsymptom relativ rasch entwickeln und erreicht extreme Grade. Obwohl die meisten Kranken große Nahrungsmengen essen, reichen diese Calorien zur Deckung des tatsächlichen Verbrauches nicht aus. Eine unaufhaltsam fortschreitende Abmagerung führt zu einem hochgradigen Kräfteverfall und ist prognostisch ungünstig. Die Verfolgung des Körpergewichtes ist überhaupt prognostisch von großer Bedeutung. Das erste Zeichen einer Besserung ist häufig der Gewichtsanstieg. Ein noch ungelöstes Problem ist der fettstüchtige Basedow. Ich selbst hatte Gelegenheit, einmal einen solchen Fall zu sehen, bei dem trotz Umsatzsteigerung und bei voll ausgeprägtem klinischen Bild des Basedows eine ausgesprochene Fettsucht bestand.

Der *Eiweißumsatz*, gemessen an der Stickstoffausscheidung im Harn, ist erhöht, doch gelingt es, durch hinreichende Zufuhr von Kohlehydraten und Fetten ein Stickstoffgleichgewicht zu erreichen und die Eiweißverbrennung wieder auf ein normales Maß herabzudrücken. Besonders in der Krankheitsentwicklung wird in erster Linie Eiweiß in die Verbrennungsprozesse miteinbezogen. Mit der Besserung des Zustandes geht die Stickstoffausscheidung im Harn wieder zurück. Die Kreatininausscheidung mit dem Harn ist vermindert und der Kreatiningehalt des Blutes herabgesetzt. Die *spezifisch-dynamische Wirkung* des Eiweißes zeigt kein einheitliches Verhalten. In der Regel ist sie normal, seltener gesteigert.

Auch die *Kohlehydrate* werden in die gesteigerten Verbrennungsprozesse miteinbezogen und die Leber verarmt, wie bereits früher ausgeführt (s. S. 125), an Glykogen. Der Blutzucker zeigt kein einheitliches Verhalten. Er ist meist normal. Nach Belastung findet man einen relativ raschen Anstieg bis zu hohen Werten und eine etwas verzögerte Rückkehr zum Ausgangswert. Eine Glykosurie ist nach Kohlehydratbelastungen häufiger als in der Norm. Die Insulinempfindlichkeit ist erhöht. Kombinationen der Erkrankung mit Diabetes sind beobachtet worden. Nach amerikanischen Statistiken bestand in 2,5% solcher Fälle ein Basedow vor dem Diabetes und in 1,5% der Diabetes vor dem Basedow. Der Diabetes als solcher zeigt in keiner Hinsicht Besonderheiten in seinem Verlauf und in seiner Beeinflussbarkeit durch Kohlehydratbeschränkung und Insulin. Er ändert sich meistens auch wenig bei Besserung des Basedows, wenn man von der Rückwirkung absieht, welche die allgemeine Hebung des Gesundheitszustandes nach Besserung des Basedows zur Folge hat. Die Kombination beider Krankheiten ist immer sehr ernst zu nehmen, da sich beide in ungünstigem Sinne beeinflussen. Eine Kausalverknüpfung beider Krankheiten ist unwahrscheinlich. Es besteht infolge des erhöhten Kohlehydratbedarfes des Basedow-Kranken eine Mehrbelastung des Inselorgans, die bei entsprechender Dekompensation einen Diabetes auslösen kann (FALTA). Basedow und Diabetes sind Stoffwechselkrankheiten,

die sich häufig in derselben Familie finden und aus diesem Grunde bei demselben Individuum entsprechend seiner Konstitution und seiner erblichen Belastung gemeinsam auftreten können.

Azidose und Acetonurie sind trotz der Glykogenverarmung der Leber nicht häufig. Nur bei kohlehydratfreier Ernährung kann sich eine schwere Azidose entwickeln, wie sie sonst nur bei Diabetes zur Beobachtung kommt (KUGELMANN).

Der *Wasser- und Mineralstoffwechsel* kann auch gewisse Abwegigkeiten aufweisen. Die Harnmengen sind relativ groß, soweit nicht eine starke extrarenale Wasserabgabe besteht. Die starke Abmagerung der Kranken beruht zum Teil auf dem Wasser- und Mineralverlust. Obwohl eine gewisse Wasser- verarmung des Körpers besteht, kommen auch bei intaktem Kreislauf leichte Ödeme, z. B. in Form der „Säcke“ unter den Augen vor. Die Kochsalzausscheidung ist gelegentlich vermehrt gefunden worden. Die Bilanzen für Phosphor, Calcium und Magnesium sind negativ. Der Calcium- und Phosphorgehalt des Blutes bleibt normal.

Bei der zentralen Stellung, welche die Schilddrüse im *Jodstoffwechsel* einnimmt, ist es verständlich, daß dieser deutliche Änderungen aufweist. Der Jodgehalt des Blutes ist in allen Fällen von echtem Basedow erhöht; dadurch hat die Jodbestimmung des Blutes große diagnostische Bedeutung erlangt. Doch ist die Feststellung des Blutjodgehaltes methodisch schwierig. Die Angaben und Befunde der verschiedenen Autoren differieren aus diesem Grunde nicht unerheblich. Gewöhnlich beträgt der Jodgehalt beim Mann 9—16 γ -% und bei der Frau 11—20 γ -% (GUTZEIT und PARADE), beim Basedow finden wir Werte bis zu 90 γ -%. Bei Untersuchungen mit der Methode nach von FELLEBERG finden sich niedrigere Werte. LÖHR, BÜRGER und Mitarbeiter u. a. fanden mit der PFEIFFERSCHEN Methode als obere Grenze der Norm 40 γ -%. Die Höhe des Blutjodgehaltes geht in unbehandelten Fällen von Basedow mit der Schwere der Erkrankung, bzw. der Höhe des Grundumsatzes, parallel (MOEBIUS und NOLTE u. a.). Bei Besserung des Zustandes findet sich nicht immer ein gleichsinniges Verhalten des Blutjodspiegels.

Die *Körpertemperatur* ist entsprechend der stark gesteigerten Verbrennungsintensität gewöhnlich leicht erhöht. Auf Infekte und jede andere Art einer Störung reagieren die Kranken in stärkerem Ausmaß als in der Norm mit erhöhten Temperaturen. Auch im Anschluß an eine Operation ist Fieber sehr häufig. Im Endstadium sind hyperpyretische Temperaturen beobachtet worden. Französische Autoren beschrieben ein periodisches Fieber, das sich bei einer Patientin immer 5—6 Tage vor der Menstruation einstellte. Die Unregelmäßigkeiten der Körpertemperatur sind nicht nur Folge der erhöhten Verbrennung, sondern sicher auch Zeichen einer Störung der zentralen Regulation.

Die übrigen *Inkretdrüsen* bleiben bei dem gesamten Krankheitsprozeß nicht unbeteiligt. Beziehungen zwischen Schilddrüse und *Keimdrüsen* werden als sicher angenommen. Sie verlaufen, wie anderen Ortes ausgeführt, über die Hypophyse und das thyreotrope Hormon. Wie für viele endokrine Erkrankungen sind auch beim Basedow Pubertät und Klimakterium Ereignisse, die für die Krankheitsentstehung Bedeutung haben. Die Keimdrüsenfunktion wird häufig durch die Krankheit herabgesetzt, doch scheint es fraglich, ob hier spezifische Wirkungen vorliegen und das Ausbleiben der Menstruation bzw. die Herabsetzung von Libido und Potenz nicht nur Folge der schweren allgemeinen Erkrankung sind. Gegen diese Auffassung würde allerdings die Tatsache sprechen, daß eine Oligomenorrhöe bzw. Amenorrhöe ein nicht seltenes Frühsymptom ist. Die Sexualfunktionen können auch völlig ungestört ablaufen. Die Fruchtbarkeit ist bei Frauen herabgesetzt. Tritt eine Gravidität ein, so bedeutet sie eine erhebliche

Mehrbelastung des kranken Organismus, da sie meistens im verschlechternden und nur gelegentlich im bessernden Sinne einwirkt. Dasselbe gilt für die Geburt und das Wochenbett. Besonders nachteilig wirkt die Stillperiode.

Störungen der *Hypophysentätigkeit* sind klinisch nicht festzustellen, hingegen pathologisch anatomisch deutlich (s. S. 36). Über die Rolle, welche die *Hypophyse* durch ihr thyreotropes Hormon in der Krankheitsgenese spielt, soll später berichtet werden. Nur französische Autoren haben kürzlich mitgeteilt, daß sie beim Basedow eine gewisse Einschränkung des Gesichtsfeldes gefunden haben. Eine positive Melanophorenreaktion mit dem Harn deuteten sie als Zeichen einer gestörten Hypophysentätigkeit, eine Schlußfolgerung, die nicht ohne weiteres gerechtfertigt ist.

Die Befunde an den *Nebennieren* sind pathologisch-anatomisch beim Basedow uneinheitlich. Am konstantesten ist noch eine Verminderung des Nebennierenmarkes. Im Tierversuch kann man durch Thyroxin eine Hypertrophie der Rinde erzielen. Im klinischen Bild der Erkrankung läßt höchstens die erwähnte Hyperpigmentierung an Rückwirkungen von seiten der Nebennieren denken.

Das Verhalten der *Thymusdrüse* hat seit längerem die Aufmerksamkeit auf sich gezogen, da besonders in schweren Fällen eine Thymushyperplasie sehr häufig ist. Sie veranlaßte auch einige Chirurgen, die Thymusdrüse bei Basedow operativ zu beseitigen und die Internisten, sie zu bestrahlen. Man hat vermutet, daß die Thymusdrüse gewisse antagonistisch wirkende Substanzen produziert und hat diese Vermutung durch Schaffung entsprechender Präparate praktisch auszuwerten versucht. Wir können einstweilen nur die Tatsache der Thymushyperplasie registrieren. Bei unserer großen Unkenntnis der Funktionen der Thymusdrüse scheint es müßig, sich in Theorien über ihre Bedeutung beim Morbus Basedow zu verlieren, für die außer der erwähnten Vergrößerung keine weiteren Hinweise bestehen.

c) **Pathologische Anatomie.** Vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkt aus unterscheiden wir die Struma basedowiana und die Struma basedowifcata. Erstere entwickelt sich aus einer bis zum Zeitpunkt der Erkrankung normal gebauten Schilddrüse, letztere aus einer kropfig veränderten. Die Größe und das Gewicht der Struma basedowiana sind in der Mehrzahl der Fälle auf das 2—3fache der Norm gesteigert. Makroskopisch fällt die hellere blaßgrau bis gelbliche Farbe der Schnittfläche, die dünnflüssigere Beschaffenheit des abstreichbaren Saftes und eine größere Kompaktheit des Gewebes auf. Histologisch finden sich alle die Zeichen, die wir heute als Ausdruck einer gesteigerten Funktion kennen (s. S. 119). Das Follikelepithel ist zylindrisch, evtl. auch mehrschichtig. Der Kolloidgehalt ist stark reduziert. Die Follikel erscheinen kleiner, schlauchförmig und sind kollabiert. An einzelnen Punkten springen Zellhaufen in das Lumen vor. In dem Zwischengewebe, das bei längerer Krankheitsdauer vermehrt ist, liegen Anhäufungen von Lymphocytinfiltraten sowie ein großer Reichtum an Blutgefäßen. Das Kolloid ist schlecht färbbar und kann völlig fehlen. Im Inneren der Follikel finden sich reichlich abgestoßene Epithelien. Diese Änderungen sind nicht immer an allen Stellen der Schilddrüse gleich stark ausgeprägt. Bei der Struma basedowifcata entwickeln sich diese Veränderungen nur an einzelnen Stellen. Meist liegt eine Struma diffusa colloides vor.

Als 3. Form kennen wir noch das *toxische Adenom* (toxic goitre der Amerikaner), das nach JOSLIN DE JONG folgende Kriterien aufweist: Bei einer klinisch sicheren Toxikose finden sich in der Schilddrüse ein bis mehrere parenchymreiche Knoten mit gut erhaltenem Epithel. Die Vergrößerung der Schilddrüse beruht lediglich auf der Anwesenheit dieser Knoten. Als Beweis für ihre pathogenetische Bedeutung gilt die Tatsache, daß die klinischen Erscheinungen nach Entfernung dieser Knoten schwinden.

Die pathologisch-anatomischen Befunde an den übrigen Organen sind relativ dürftig. Die Thymusdrüse und das lymphatische Gewebe sind sehr häufig vergrößert. Es handelt sich nicht um eine Thymuspersistenz, sondern um eine Hyperplasie (HAMMAR). Die Befunde am Herzen lassen keine Parallele zu den klinischen Erscheinungen erkennen und begründen die Auffassung der Kliniker, daß der Tod fast immer die Folge eines Versagens des Herzens ist, nicht hinreichend. Das Herz ist etwa nur in der Hälfte der Fälle vergrößert und zeigt mitunter Gewichte, die unter der Norm liegen, selbst dann, wenn klinisch eine Kreislaufinsuffizienz bestanden hat. Diese Tatsache erklärt, warum selbst schwere Herzstörungen voll rückbildungsfähig sind. HOLST prägte den Satz: „Wahrscheinlich wird das normale Herz durch die Thyreotoxikose zu Tode gejagt.“ FAHR fand in einer relativ großen Zahl seiner Fälle im Herzen Veränderungen degenerativ entzündlicher Natur, die er aber insgesamt zur Erklärung der Insuffizienz als zu geringfügig anspricht.

Die Leber ist relativ klein, glykogenfrei und zeigt Änderungen, die RÖSSLE mit dem Beginn einer akuten Leberatrophie vergleicht. Das zentrale Nervensystem ist häufig ohne jeden Befund. Nur in der älteren Literatur ist eine Reihe von Beobachtungen niedergelegt, die über schwere degenerative Änderungen in den vegetativen Zentren berichten.

d) Pathogenese. Die *Pathogenese* des Basedow ist auch heute noch ein sehr umstrittenes Gebiet. Gerade in den letzten Jahren können wir wieder einen Wandel in der Auffassung feststellen, indem die Bedeutung zentral-nervöser Einflüsse wieder sehr viel mehr in den Vordergrund rückt. Es soll versucht werden, die heutige Auffassung darzustellen, obwohl sich noch keineswegs Abschließendes darüber aussagen läßt.

Zunächst müssen wir daran festhalten, daß im Mittelpunkt des Krankheitsgeschehens die Schilddrüse steht, die vermehrt Thyroxin bildet und ausschüttet. Ohne anatomische und funktionelle Änderungen der Schilddrüse keine BASEDOWSCHE Krankheit! Wenn auch der letzte Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung, der Nachweis des erhöhten Thyroxingehaltes des Blutes aus technischen Gründen noch nicht erbracht ist, so gibt es doch andererseits soviel Tatsachen, die in diesem Sinne sprechen, daß wir die Rolle der Schilddrüse und des Thyroxins in der Genese des Basedow als gesichert ansehen können. Aus der Fülle der Beweise seien nur einige herausgegriffen. Für den erhöhten Thyroxingehalt des Blutes sprechen der erhöhte Jodgehalt sowie die biologischen Wirkungen des Basedow-Blutes, die denen des Thyroxins gleichen. Das gegensätzliche Verhalten zu dem Myxödem, dessen Entstehung als Folge eines Schilddrüsenmangels nicht bezweifelt wird, ist ein weiteres gewichtiges Argument, auf das schon frühzeitig hingewiesen wurde. Durch Thyroxinbehandlung gelingt es, beim Tier und auch beim Menschen die Mehrzahl der Basedow-Symptome auszulösen. Durch thyreotropes Hormon ist dies heute in noch vollkommenerer Weise möglich. Auch beim Menschen gleicht dieser experimentelle Basedow weitestgehend der spontanen Erkrankung. Histologisch zeigt die Schilddrüse des Basedow-Kranken alle Zeichen, die für eine Funktionssteigerung charakteristisch und erwiesen sind.

Die Rolle der Schilddrüse und des Thyroxins für die Krankheitsentstehung stehen also eindeutig fest. Es ist nur die Frage, ob sich wirklich das ganze Krankheitsgeschehen und das gesamte klinische Bild auf diese einfache Formel bringen lassen. Diese Frage müssen wir mit der Mehrzahl der Autoren, die sich in der letzten Zeit mit der Pathogenese des Basedow beschäftigt haben, verneinen. Es gibt eine Reihe von Symptomen, wie den Exophthalmus, die psychischen Änderungen und den Ausgang in ein Koma, die sich experimentell durch Thyroxinzufuhr nicht erzeugen lassen.

Unter Aufrechterhaltung des Primates der Schilddrüse in dem Krankheitsgeschehen ist die Vorstellung entwickelt worden, daß die Schilddrüse beim Basedow ein fehlerhaft gebautes Thyroxin produziert, eine Erscheinung, die als *Dythyreoidismus* bezeichnet wird (KLOSE, DE QUERVAIN, ZONDEK, JANEY, GERINI u. a.). Die Bildung eines chemisch abwegig gebauten, aber dennoch biologisch hoch wirksamen Inkretes ist eine Annahme, die durch die bisherigen

Argumente keineswegs ausreichend gestützt wird. Bevor man berechtigt ist, die wenigen Widersprüche zwischen experimentellem Hyperthyreoidismus und dem klinischen Bild des Basedow, durch diese Annahme zu erklären, muß man den Nachweis dieses abwegig gebauten Thyroxins fordern.

Viel größere Beachtung verdient die Auffassung, die das Primat des krankhaften Geschehens in nervösen Vorgängen sieht, eine Auffassung, die in der „Sympathicusneurose“ CHARCOTS und PIERRE MARIES ihre Vorläufer hat.

Es gibt zweifelsfreie Fälle, in denen die auslösende Ursache der Erkrankung ein psychischer Shock ist. Auch die Encephalitis (RISAK) oder die Kohlenoxydvergiftung (RAAB) können einen Basedow zur Folge haben. An der Zwischenhirnbasis wurden Zentren gefunden, deren Reizung periphere Sympathicus-symptome auslösen (KARPLUS und KREIDL). Im Coma basedowicum beobachten wir Symptome, die an die Encephalitis erinnern. Hirnstammhypnotica dämpfen die Basedow-Symptome und verhindern die Wirkungen des Thyroxins (FALTA und Mitarbeiter). FALTA beobachtete bei Erkrankungen des Stammhirns Unempfindlichkeit gegenüber dem Thyroxin. In schweren Fällen wurden gelegentlich auch anatomische Veränderungen im Zwischenhirn gefunden. Der erhöhte Jodgehalt des Zwischenhirns beim Basedow, der als weitere Hauptstütze dieser Auffassung angeführt wird, konnte allerdings in Nachuntersuchungen nicht bestätigt werden (LÖHR). Ziehen wir noch die große Rolle in Betracht, die wir heute dem Zwischenhirn für alle Stoffwechselforgänge einräumen, so müssen wir anerkennen, daß krankhafte Vorgänge in jenen Zentren sicher in der Genese des Basedows von großer Bedeutung sind.

Als dritter Faktor neben Schilddrüse und Zwischenhirnzentren kommt noch die Hypophyse in Betracht, die nach der im vorhergehenden entwickelten Anschauung die Mittlerrolle zwischen Zentren und Peripherie übernimmt. Nach Entdeckung des thyreotropen Hormons war es naheliegend, an die Existenz eines „hypophysären Basedows“ zu denken. Die darauf gerichteten Untersuchungen zum Nachweis des thyreotropen Hormons im Harn oder Blut hatten allerdings alle ein negatives Resultat (ARON, FELLINGER). Die Untersuchungen sprechen sehr viel mehr dafür, daß durch den vermehrten Thyroxingehalt des Blutes das thyreotrope Hormon erheblich zurückgedrängt wird. Auf Grund dieser Untersuchungen wird man der Hypophyse für die Entstehung des Basedows demnach keine allzu große Bedeutung einräumen können. Wahrscheinlich ist nur die primär hypophysäre Entstehung im Klimakterium, über die später noch berichtet werden soll.

Zusammenfassend stellen wir also fest, daß Schilddrüse, Zwischenhirn und Hypophyse an dem Krankheitsgeschehen beteiligt sind bzw. sein können. Zwischen diesen besteht eine Verbindung, die in dem Vorhergehenden (S. 38) durch ein Schema dargestellt wurde. Für das resultierende Krankheitsbild muß es nun mehr oder weniger gleichgültig sein, an welcher Stelle, ob in den vegetativen Zentren, in der Schilddrüse selbst oder in der Hypophyse, die Störung eingreift, die durch ein Versagen der Regulationen zu einer vermehrten Bildung und Ausschüttung von Thyroxin führt. Auf die sich hieraus ergebenden verschiedenen Formen der Erkrankung eines nervösen, eines thyreogenen und hypophysären Basedows soll später noch eingegangen werden.

Die voll ausgebildete BASEDOWSche Krankheit bietet noch eine Reihe von Symptomen, die in ihrer Pathogenese einer kurzen Besprechung bedürfen. In erster Linie gilt dies für den *Exophthalmus*. Es ist nur in wenigen Versuchen gelungen, dieses Symptom experimentell zu erzeugen. Die elektrische Reizung der Zwischenhirnbasis bewirkt ein Hervortreten des Bulbus und eine klaffende Lidspalte. LAMPÉ und Mitarbeiter erzielten durch Fütterung von Basedow-Strumen an überzüchteten Foxterriern ebenfalls einen Exophthalmus. Dies

deutet auf die Bedeutung des nervösen bzw. konstitutionellen Faktors hin. Mit dem thyreotropen Hormon ist es MARINE gelungen, beim Meerschweinchen sogar nach Entfernung der Schilddrüse ein Hervortreten des Auges auszulösen. Der Exophthalmus ist zweifellos das Hauptsymptom, das uns anzeigt, daß der Morbus Basedow nicht nur eine reine Hyperthyreose ist.

Auch die unmittelbare anatomische Ursache des Vortretens der Augen ist noch nicht mit Sicherheit erkannt. Örtliche Veränderungen des retrobulbären Gewebes, Gefäßerweiterungen, ödematöse Zustände und muskuläre Vorgänge sind dafür verantwortlich gemacht worden. Eine Kontraktion des MÜLLERschen Muskels, der aus glatten, vom Sympathicus innervierten Fasern besteht und an dem Orbitaldach, den Augenlidern und der Fissura orbitalis gelegen ist, bewirkt einen Exophthalmus. Beim Morbus Basedow kann man infolge des erhöhten Sympathicustonus eine Erhöhung des Tonus dieses Muskels annehmen. Durch die Befunde von KRAUS, daß durch den MÜLLERschen Muskel Venen und Lymphgefäße ziehen, die bei der Kontraktion des Muskels gestaut werden, ließ sich die Ödemtheorie mit der Muskeltheorie vereinen. Auf Grund unseres heutigen Wissens hat dieser Erklärungsversuch die größte Wahrscheinlichkeit. Trotzdem darf nicht verkannt werden, daß noch manche Widersprüche vorliegen. So läßt sich der einseitige Exophthalmus kaum erklären. Die Beobachtung, daß sich dieser fast immer auf der Seite lokalisiert, auf der auch eine stärkere Schilddrüsenschwellung vorliegt, deutet auf direkte nervöse Verbindungen zwischen Schilddrüse und Auge hin.

Ein weiteres Symptom, das noch einer Besprechung bedarf, sind die Änderungen des *Kreislaufes*. Es ist nicht möglich, das Verhalten des Kreislaufes ohne Berücksichtigung derjenigen Faktoren zu betrachten, von denen auch in der Norm das Kreislaufgeschehen gesteuert wird. ZONDEK, BANSI und deren Mitarbeiter, denen wir auf diesem Gebiet wichtige neue Kenntnisse verdanken, haben die Auffassung entwickelt, daß die Tachykardie die Folge der mangelhaften Ausnutzung des Sauerstoffes durch die Gewebe ist. EPPINGER sieht das Primäre in der serösen Entzündung der Capillaren und geht sogar so weit, diese Beobachtung als die Ursache der BASEDOWschen Krankheit überhaupt anzusprechen. I. BAUER hat diese Theorie einer eingehenden Kritik unterzogen. Die Steigerung des Sauerstoffverbrauches bei Ruhe, das entgegengesetzte Verhalten beim Myxödem, lassen sich durch die EPPINGERSche Auffassung nicht erklären. Auch die anatomischen Unterlagen der Auffassung von EPPINGER, eine Verdickung der Capillarwandungen, wurden zunächst nicht bestätigt (I. BAUER). Es darf nicht übersehen werden, daß zwischen der Steigerung der Verbrennungen und dem Kreislauf auch in der Norm immer eine feste Relation besteht, die auf eine zentralnervöse Verknüpfung zwischen beiden Vorgängen hindeutet. Grundumsatzsteigerung und Kreislaufänderungen sind durch nervöse Regulationen gleichgeschaltete, aber nicht direkt voneinander abhängige Vorgänge.

e) **Ätiologie.** Für die Entwicklung der Basedow-Krankheit müssen zwei Faktoren berücksichtigt werden, die Disposition und die äußere Ursache. Beide sind von Bedeutung. Die äußeren Ursachen wirken nur bei entsprechender Disposition krankheitsauslösend. Trotz der vielen Schreckerlebnisse der Kriegs- und Nachkriegszeit ist die Erkrankungszahl an Basedow nicht gestiegen. Worin das konstitutionelle Moment begründet ist, ist schwer zu sagen. Nach der oben gegebenen Auffassung dürfen wir es in erster Linie in einer Schwäche bzw. Überempfindlichkeit der nervösen und hormonalen Regulationen erblicken. Man spricht von einer thyreotoxischen Konstitution (BAUER) oder vegetativen Stigmatisierung (v. BERGMANN). Die französische Schule spricht von einem Arthritismus, BORCHARDT von einer reizbaren Konstitution. Alle diese Ausdrücke umschreiben sehr nahe verwandte Zustände. Die Menschen gehören mehr

dem pastösen Habitus bzw. pyknischen Formenkreis an. Astheniker erkranken sehr viel seltener. Die betreffenden Menschen sind sehr reizbar, ängstlich und Stimmungen unterworfen. Sie haben eine zarte, gut durchblutete Haut, neigen zum Schwitzen, zeigen deutlichen Dermographismus und eine starke Labilität ihrer Psyche. Psychotische und hysterische Reaktionen sind häufig. Der lymphatische Apparat ist hypertrophisch, die Thymusdrüse persistiert lange. Im Blut besteht eine relative Lymphocytose und eine Neigung zur Anämie. Kennzeichnend ist weiter die Empfindlichkeit gegenüber Jod bzw. Schilddrüsen-substanz. Der Unterschied gegenüber dem Normalen liegt in der stärkeren Ansprechbarkeit des vegetativen Nervensystems.

Die Bedeutung der Konstitution geht eindeutig aus dem Studium der Familien Basedow-Kranker hervor. Wiederholt sind Berichte in der Literatur niedergelegt, in denen die Erkrankung bei Geschwistern oder durch mehrere Generationen verfolgt werden konnte. Außer der BASEDOWSchen Krankheit finden sich Hyperthyreoidismus mit allen Übergangsformen bis zum ausgesprochenen Basedow, neurotische und psychische Störungen, Diabetes, Gicht und Fettsucht. Nach LENZ erfolgt die Vererbung dominant geschlechtsbegrenzt. Bei erbgleichen Zwillingen wurde das Auftreten eines Morbus Basedow auch in verschiedener Umgebung beobachtet.

Zu dieser Konstitution müssen äußere Schädigungen — in manchen Sippen mehr, in anderen weniger — hinzutreten, um einen Morbus Basedow auszulösen. Psychische Erregungen spielen eine sehr große Rolle, Schreck, Angst, Sorgen, Ehe und Lebenskonflikte, berufliche Mißerfolge, kurz alles, was irgendwie akut oder chronisch das Affektleben in Mitleidenschaft zieht, kann einen Basedow zur Folge haben. Nicht die Schwere des psychischen Traumas ist ausschlaggebend, sondern die Intensität, mit der es empfunden wird. An der Bedeutung dieser Momente für die Krankheitsentstehung ist nicht zu zweifeln. Wir müssen uns vorstellen, daß die psychischen Insulte über die Zwischenhirnzentren und das vegetative System die vermehrte Sekretion der Schilddrüse bewirken. Auch unfallrechtlich ist dieser Zusammenhang anerkannt. Es wird die nicht immer leichte Feststellung gefordert, daß vor dem fraglichen Ereignis keine manifeste Erkrankung vorlag und daß sich diese unmittelbar an das Trauma entwickelt hat.

Unter Schädigungen, welche die Schilddrüse unmittelbar treffen, kommen der Massage und der Röntgenbestrahlung eine gewisse Bedeutung zu. In der älteren Literatur liegen einige Berichte vor, nach denen sich nach Massieren einer Struma ein Basedow entwickelte. Die Röntgenbestrahlung gutartiger Kröpfe hat gelegentlich zum Basedow geführt, ebenso wie eine falsch dosierte Röntgenbestrahlung einer Basedow-Struma eine Verschlechterung und Tod zur Folge haben kann.

Im Laufe von Infektionskrankheiten kommt es auch bei Normalen zu Kolloidverlust, Hyperplasie der Zellen und Jodabnahme der Schilddrüse. Die Art der Infektion ist dabei ohne Bedeutung. Lediglich die Schwere der Erkrankung hat einen Einfluß. Während sich diese Änderungen in der Mehrzahl der Fälle wieder zurückbilden, können sie in einigen wenigen bei entsprechender Disposition bestehen bleiben und zu einer Basedow-Erkrankung führen. In diesem Zusammenhang sei auch die bei schweren Infektionen gelegentlich auftretende Thyreoiditis erwähnt. Sie führt zu einer schmerzhaften, derben Schwellung der Schilddrüse. Die Haut über der Schilddrüse ist gespannt und gerötet. Es kommt selten zu eitrigen Einschmelzungen. Die Schwellung bildet sich meist nach einigen Tagen wieder zurück. Auch hier braucht sich kein Basedow zu entwickeln.

Unter den Infektionskrankheiten spielen die *Angina* und der *Gelenkrheumatismus* die überwiegende Rolle. Diese Beobachtung muß immer wieder dazu auffordern, bei allen Basedow-Kranken die Tonsillen und den Nasen-Rachenraum

einer eingehenden Inspektion zu unterziehen. Die Behandlung einer chronischen Tonsillitis oder chronischen Entzündung der Nebenhöhle hat schon häufig einen Basedow zur Ausheilung gebracht. Die *Syphilis* kann, abgesehen von dem Stadium des Primärfektes, in jedem Stadium einen Basedow auslösen. Im Tertiärstadium treten diffuse interstitielle Entzündungen und Neubildungen auf. Eine spezifische Kur bessert die Erkrankung. Die Jodmedikation bei der Syphilis führt nur sehr selten zu einem Jodbasedow. Eine *tuberkulöse Erkrankung* der Schilddrüse ist sehr selten, eine Kombination zwischen chronischer Tuberkulose und Basedow dagegen häufiger.

Der *Jodbasedow*, der durch Joddarreichung ausgelöst wird, wird vorwiegend in Kropfgegenden beobachtet. Die großen individuellen Unterschiede in der Empfindlichkeit wurden bereits betont. $\frac{1}{2}$ mg Jod pro Tag, das ist etwa das fünffache der Tagesdosis, ist die kleinste schädliche Dosis bei Disponierten. $\frac{7}{8}$ der Kranken sind Frauen. Die ersten Symptome stellen sich etwa 2—3 Wochen nach Beginn der Jodmedikation ein. Nach Fortlassen der Medikation findet meist ein langsamer Rückgang der Symptome statt, das braucht aber nicht immer der Fall zu sein. Es kann sich das vollständige Bild des Basedow ausbilden. Exophthalmus und die übrigen Augensymptome sind bei dem Jodbasedow selten. Mit dem Alter scheint die Jodempfindlichkeit zu steigen. In kropffreien Gegenden tritt der Jodbasedow erst nach dem 40. Lebensjahre auf. Die Art der Jodzufuhr, ob parenteral, durch Pinselung, Spritzen oder in einer sonstigen Form ist gleichgültig. Wenn man entsprechende Nachforschungen anstellt, ist es erstaunlich zu sehen, wie häufig, insbesondere im Alter, als Ursache eines Basedows eine Jodmedikation festgestellt werden kann. Auch durch Schilddrüsenmedikation läßt sich ein Basedow provozieren, doch schwinden die Symptome nach Fortlassen der Medikation meistens rasch.

Das Carcinom der Schilddrüse kann ebenfalls zu Basedow-Symptomen führen. Es entwickelt sich vorwiegend in Schilddrüsen, in denen vorher bereits degenerative Prozesse stattgefunden haben, d. h. also in erster Linie bei Kropfträgern. Die Häufigkeit wird bei diesen auf 3—6% beziffert. Die maligne Entartung führt aber nur relativ selten zur Basedowifizierung.

f) Formen der Thyreotoxikosen. Bereits in der Einleitung zu diesem Abschnitt wurde darauf hingewiesen, daß es eine heute noch nicht entschiedene Frage ist, ob wir berechtigt sind, in der großen Gruppe der Thyreotoxikosen prinzipiell verschiedene Krankheitsbilder — den Hyperthyreoidismus, den Morbus Grave-Basedow und das toxische Adenom — zu unterscheiden. Für die Sonderstellung des Morbus Basedow sind besonders eingetreten: BIEDL, ASCHOFF, JOSLIN DE JONG, MARINE, PLUMMER, WEGELIN, SAUERBRUCH, SIEBECK u. a. Für eine einheitliche Auffassung mit nur graduellen Unterschieden sprachen sich EPPINGER, J. BAUER, v. BERGMANN u. a. aus.

Für die Sonderstellung, insbesondere des Morbus Basedow, lassen sich folgende Gesichtspunkte anführen. Der Morbus Basedow ist dadurch gekennzeichnet, daß er eine bestimmte Konstitution zur Voraussetzung hat. Bereits die prä-morbide Persönlichkeit zeichnet sich durch nervös-hysterische Züge aus. Auch in dem Bild der ausgeprägten Erkrankung überwiegen nervöse und psychische Symptome. Der Exophthalmus findet sich in 90% der Fälle. Tachykardie und Tremor sind immer vorhanden.

Das toxische Adenom, dessen Sonderstellung besonders von amerikanischen Autoren betont wurde, zeichnet sich klinisch durch einen schleichenden Verlauf aus. Kardiovaskuläre Symptome stehen im Vordergrund. Der Grundumsatz ist stärker erhöht, als dem klinischen Eindruck entspricht und die Ansprechbarkeit auf Jod ist sehr gering. Die *Struma basedowificata*, deren Sonderstellung in dem pathologisch-anatomischen Teil erwähnt wurde, entwickelt sich immer

bei einem Kropfträger. Klinisch stehen kardiovaskuläre Symptome im Vordergrund, die Ansprechbarkeit auf Jod ist mäßig. Der *Thyreoidismus* ist gekennzeichnet durch das Fehlen des Exophthalmus, durch eine geringfügige Grundumsatzerhöhung und dadurch, daß nur wenige Symptome des Vollbasedows vorhanden sind. SIEBEK betont, er habe nie gesehen, daß ein Thyreoidismus in einen echten Basedow umgeschlagen sei.

Wenn wir noch einmal auf die oben gegebene Einteilung zurückgreifen, so wäre bei primärem Sitz der Erkrankung in den nervösen Zentren ein sog. echter Basedow die Folge, bei primärem Sitz in der Schilddrüse ein toxisches Adenom, bzw. eine Struma basedowificata und bei primärem Sitz in der Hypophyse der klimakterische Basedow, dessen Sonderstellung später noch besprochen werden soll. Diese Auffassung hat gegenüber den bisherigen den Vorzug, daß sie in der Lage ist, sowohl die Gemeinsamkeiten als auch die Verschiedenheiten innerhalb der Krankheitsgruppe der Thyreotoxikosen zu erklären. Gemeinsam ist die Überproduktion an Thyroxin. Diese führt bei den verschiedenen Formen zu den gleichen Symptomen, so daß sich die Grenzen verwischen und es häufig unmöglich ist, einen bestimmten Fall einer bestimmten Gruppe zuzuordnen. Je nach dem Angriffspunkt der Schädigung können sich andererseits Symptome ausbilden, die es häufig gestatten, entsprechende Rückschlüsse zu ziehen.

An besonderen Verlaufsformen wurde der *klimakterische Basedow* bereits erwähnt. Die Vergrößerung der Schilddrüse ist in diesen Fällen meist gering. Der Exophthalmus fehlt, Glanzauge und der typische Blick sind vorhanden. Die vasomotorischen Erscheinungen sind sehr ausgeprägt. Eine Erhöhung des Blutdruckes ist nicht selten. Da sich ein Teil der Symptome, zu denen auch die psychischen Störungen gehören, mit den sonstigen klimakterischen Erscheinungen decken, wird die Krankheit häufig verkannt, zumal die Grundumsatzerhöhung sich in mäßigen Grenzen hält. Der Ausfall der Keimdrüsen bedingt, wie LOESER fand, nicht nur eine vermehrte Bildung und Ausschüttung des gonadotropen Hormons, sondern auch eine solche des thyreotropen. Bei entsprechender Konstitution kann dieses Basedow-Erscheinungen zur Folge haben.

Die Vorteile, die diese theoretisch wichtigen Einteilungsversuche der Thyreotoxikose für unser praktisches Handeln und für die Beurteilung eines bestimmten Falles mit sich bringen, sind verhältnismäßig gering. Unser therapeutisches Handeln wird von diesen Zuordnungs- und Einteilungsversuchen nur wenig beeinflusst, wenn man von der Beobachtung amerikanischer Autoren absieht, daß das toxische Adenom schlecht auf Jodmedikation anspricht. Allen Formen gemeinsam ist die Heilung durch die Operation, und auch die internistisch therapeutischen Maßnahmen werden durch die Zuordnung zu bestimmten Formen nicht beeinflusst.

Man hat des weiteren „*Formes frustes*“ unterschieden, die nur wenige, mitunter nur ein Symptom des echten Basedow aufweisen. Solche Erkrankungen wurden auch als „monosymptomatische Formen“ angesprochen. Hierher gehört z. B. das Kropfherz (KRAUS), eine Form, bei der ohne sonstige Zeichen eines Basedows nur die Kreislaufänderungen vorhanden sind. Durchfälle wurden z. B. von CURSCHMANN als Symptom beschrieben, das einer manifesten Erkrankung lange Jahre voraufging. Der Grundumsatz ist bei diesen monosymptomatischen Formen meistens normal. Sie können schließlich in einen echten Basedow übergehen.

g) **Verlauf und Prognose.** Die Krankheitsentwicklung und ihr Verlauf sind in den einzelnen Fällen sehr verschieden. Neben einer ganz akuten Entwicklung der klassischen Symptome mit schwerem, unter Umständen rasch zum Tode führendem Krankheitsbild, kennen wir das andere Extrem einer sich langsam und schleichend entwickelnden Störung mit jahrelangem, letzten Endes gutartigem Verlauf. Die Mehrzahl der Fälle hält sich in der Mitte zwischen beiden

Extremen. Spontane Besserungen und Verschlechterungen in der Intensität der Symptome und des subjektiven Befindens sind sehr charakteristisch und mahnen zur Vorsicht bei der Beurteilung therapeutischer Erfolge. Spontane Heilungen kommen durchaus vor. Auch plötzliche und akute Verschlechterungen zunächst gutartiger Fälle sind jederzeit möglich. Man hat von thyreotoxischen Krisen gesprochen, die spontan und durch äußere Anlässe (Infekte, psychische Erregungen, operative Eingriffe, Röntgenbestrahlung) ausgelöst werden können. So läßt sich der Verlauf eines einzelnen Falles mit Sicherheit nie voraussagen, und die Erkrankung muß in jedem Falle als ernst angesehen werden. Die in der Literatur errechneten Mortalitätsziffern schwanken zwischen 11 und 25%. Rechnet man nur den Vollbasedow, so ergibt sich nach MACKENZIE und KOCHER eine Mortalität von 30—40%. Für die Prognose der schweren Fälle ist der Zustand des Kreislaufes von ausschlaggebender Bedeutung. Besteht neben einer Irregularität des Pulses bereits eine Herzinsuffizienz, so ist die Prognose immer ernst. „Die Basedow-Kranken leiden und sterben durch das Herz. Selten nehmen andere Symptome (Durchfälle, akute Manie) die Führung. Fast immer ist der Zustand des Herzens maßgebend, und in der Frage nach der allgemeinen Heilung entscheidet es durchaus“ (MOEBIUS). Auf die schlechte Prognose, die der Ausbruch einer Psychose und die Entwicklung eines Coma basedowicum ergeben, wurde oben bereits hingewiesen. Nicht zuletzt ist für die Prognose auch die wirtschaftliche Lage des Kranken von Bedeutung. Die Aussichten für eine Heilung sind, wenn die Möglichkeit einer längeren Befreiung von den Sorgen und Lasten des Alltags und des Berufslebens bei guter Pflege und Ernährung bestehen, sehr viel besser, als wenn dies nicht der Fall ist. Interkurrente Infektionen, Komplikationen durch einen Diabetes oder das Auftreten einer Gravidität sind immer ernsthafte Belastungen, welche die Prognose verschlechtern.

h) Diagnose und Differentialdiagnose. In den ausgeprägten Fällen mit der klassischen Symptomentrias stößt die Diagnose auf keinerlei Schwierigkeiten. Anders liegen die Dinge bei den monosymptomatischen und den symptomarmen Fällen, insbesondere dann, wenn die charakteristischen Augensymptome fehlen. Kardiovaskuläre Erscheinungen und nervöse Symptome sind meistens vorhanden und ergeben Schwierigkeiten in der diagnostischen Abgrenzung gegenüber Neurosen und dem Konstitutionstyp, den wir heute mit v. BERGMANN als „B-Typ“ bezeichnen. Für eine Neurose spricht die Abhängigkeit der Tachykardie von Affekten. Bei Hyperthyreose bleibt die Tachykardie auch bei völliger körperlicher wie seelischer Entspannung bestehen. Von den klinischen Untersuchungsmethoden hat die Bestimmung des Grundumsatzes große differentialdiagnostische Bedeutung. Eine einwandfreie Bestimmung vorausgesetzt, spricht eine Erhöhung des Umsatzes über 20% für eine Hyperthyreose. Erhöhungen des Umsatzes aus anderen Ursachen kommen vor bei Herzinsuffizienz, Hypertonie und Fieber. Bei der Hypertonie ist allerdings eine gleichzeitig gesteigerte Schilddrüsentätigkeit häufig vorhanden. Ein normaler Umsatz spricht allerdings nicht restlos gegen das Vorliegen einer Schilddrüsenerkrankung, da er besonders im Beginn und bei den monosymptomatischen Fällen noch normal sein kann. Eine große Zahl von weiteren Methoden ist zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber den vegetativen Neurosen herangezogen worden, so die Blutjodbestimmung, die REID-HUNTSche Reaktion, die Überempfindlichkeit der Ratten nach Injektion von thyroxinhaltigem Blut gegenüber Sauerstoffmangel, das Auftreten einer Komplementbindungsreaktion und andere. Ein erhöhter Blutjodgehalt, eine einwandfreie Methode unter Berücksichtigung aller in Frage kommender Fehlerquellen vorausgesetzt, spricht für einen Morbus Basedow. Ein normaler Befund spricht nicht gegen das Vorliegen einer derartigen Erkrankung. Auch der positive Ausfall der REID-HUNTSchen Reaktion,

nicht hingegen der negative, ist in dem gleichen Sinne zu werten. Zu allen diesen Methoden, und das gilt letzten Endes auch für die Grundumsatzbestimmung, ist zu sagen, daß sie wohl die Diagnose fördern können, doch gibt es keine, die eine wirklich exakte Entscheidung zuläßt. Das klinische Bild, die persönlichen Kenntnisse des diagnostizierenden Arztes und ein durch Erfahrung geschulter Blick geben in zweifelhaften Fällen den Ausschlag.

i) **Therapie.** Ebenso wie unsere Vorstellungen über die Pathogenese des Morbus Basedow einem ständigen Wandel unterliegen, ist dies auch für die Therapie der Fall. Der ständige Wechsel in der Einstellung gegenüber den therapeutischen Maßnahmen, wie das Auftauchen neuer Behandlungsmethoden und neuer Medikamente, zeigen an, daß es eine restlos befriedigende Therapie nicht gibt. Außerdem ist die Beurteilung therapeutischer Erfolge beim Basedow sehr schwierig und nur mit größter Kritik durchführbar. Der Basedow gehört zu den Krankheiten, die keinen typischen Verlauf aufweisen und bei denen zu jeder Zeit auch spontane Besserungen möglich sind. Die allgemeinen Maßnahmen, die psychische Beruhigung und die Verbringung in ein anderes Milieu sind häufig allein schon in der Lage, zu einem Erfolg zu führen. Auch die Erfolgsbeurteilung als solche ist schwierig. Als Grundlage dient das subjektive Befinden, das Verhalten von Körpergewicht, Pulsfrequenz und Grundumsatz. Alle diese Faktoren, mit Ausnahme des Körpergewichtes, sind psychischen Einflüssen zugänglich. Ein Absinken des Grundumsatzes kann allein durch die Gewöhnung an die Untersuchungsmethode bedingt sein. Ein einzelnes Symptom kann und darf also nie Maßstab für die Erfolgsbeurteilung sein. Ausschlaggebend ist das gesamte klinische Bild in allen seinen Einzelheiten. Die Höhe des Grundumsatzes, eine einwandfreie Bestimmung vorausgesetzt, ist neben dem Verhalten des Körpergewichtes sicher ein sehr zuverlässiger Maßstab.

Die Grundlage einer jeden Therapie ist die *Vorsorge für möglichst günstige äußere Heilbedingungen* und die Durchführung einer zweckmäßigen Ernährung. Auf dieser Basis bauen sich alle übrigen therapeutischen Maßnahmen auf. Unter diesen können wir solche unterscheiden, die mehr symptomatisch wirken und solche, die in spezifischer Weise die Schilddrüsentätigkeit hemmen.

Bei der Behandlung eines jeden Basedow-Kranken ist es außerordentlich wichtig, dafür Sorge zu tragen, daß das gesamte Milieu, in dem der Kranke sich befindet, so geartet ist, daß alle psychischen Traumen und Möglichkeiten einer Erregung auf ein Mindestmaß reduziert werden. Die gesamten Lebensbedingungen des Kranken müssen dem Arzt vertraut sein; er hat danach seine Entscheidung zu treffen, ob es nicht zum mindesten für den Beginn der Behandlung ratsamer ist, den Kranken in ein anderes Milieu, d. h. in ein Krankenhaus oder in ein Sanatorium, zu bringen. Die völlige Abgeschlossenheit von den im häuslichen Kreise unvermeidlichen Sorgen und Ärgernissen des Alltags wirkt manchmal schon Wunder. Auch im Krankenhaus gehört der Kranke nicht in einen großen Saal, sondern in ein Einzelzimmer. Wenn die Unterbringung im Einzelzimmer nicht möglich ist, so ist auf die Auswahl der Mitpatienten der allergrößte Wert zu legen. Alle Schwerkranken, zumal, wenn bei ihnen Todesgefahr besteht, gehören nicht in dasselbe Krankenzimmer mit einem Basedowiker. Durch eine Nachlässigkeit in dieser Hinsicht kann der ganze Erfolg einer Therapie zunichte gemacht werden. Bettruhe bzw. starke Reduktion aller Körperbewegungen, um den Mehrverbrauch von Calorien auf ein Mindestmaß zu beschränken, ist eine weitere wichtige, mitunter allerdings nur schwer durchführbare Maßnahme. Hier kommt man besonders zu Beginn einer Behandlung ohne Sedativa und für die ersten Nächte ohne Schlafmittel nicht aus. Eine Beschäftigung mit der Psyche der Kranken ist eine weitere unbedingte Notwendigkeit. Liegen der Erkrankung seelische Konflikte als auslösende Ursache zugrunde, so können

ein verständnisvolles Eingehen auf diese und evtl. auch eine direkte psychoanalytische Behandlung bereits die Heilung bedeuten. Auch wenn die Erkrankung nicht in seelischen Konflikten ihre Ursache hat, ist ein besonderes Eingehen auf alle Wünsche und Sorgen immer notwendig. Jeder kleine Eingriff, jede Blutentnahme und jede Stoffwechseluntersuchung kann der Anlaß zu heftiger Erregung werden, wenn er nicht kurz vorher mit dem Kranken besprochen und evtl. seine Notwendigkeit begründet wird. Nichts ist dem Basedowiker schädlicher als alle plötzlichen Überraschungen. Arzt und Pflegepersonal müssen sich immer bewußt sein, einen Patienten vor sich zu haben, dessen Seelenleben von einer krankhaften Labilität ist und den Dinge erregen, die an Gesunden reaktionslos vorübergehen. Es gibt kaum eine Krankheit, bei der ärztlicher Takt und ärztliches Einfühlungsvermögen so notwendig sind und so wesentlich zur Heilung beitragen wie beim Basedow.

Besondere Aufmerksamkeit müssen wir der *Ernährung* widmen. Der hohe Calorienverbrauch erfordert eine entsprechend hohe Calorienzufuhr. Es ist eine alte Erfahrungstatsache, daß Basedowiker Eiweiß, insbesondere Fleisch, schlecht vertragen. Es ist wahrscheinlich, daß dies mit der durch Eiweiß bedingten Stoffwechselsteigerung im Zusammenhang steht. Nur Milcheiweiß in Form von Quark wird nach ABELIN vom Basedowiker gut vertragen und kann daher als Eiweißträger gereicht werden. Fett ist als Calorienträger notwendig und wird von vielen Basedowikern auch in erstaunlich großen Mengen ohne Schwierigkeiten vertragen. Als Hauptfettträger kommen in erster Linie Sahne und Butter in Frage. Die Grundlage der Ernährung bilden aber die Kohlehydrate, die in jeder Form verabreicht werden können. Durch Gemüse, Obst und Fruchtsäfte wird die Kost wirksam ergänzt und gleichzeitig für die erforderliche Vitaminzufuhr Sorge getragen. In der näheren Ausgestaltung der Kost kann man den persönlichen Wünschen der Kranken weitgehend Rechnung tragen. Dies wird sich insbesondere dann empfehlen, wenn nicht ein Heißhunger vorliegt, sondern ein Appetitmangel. Bei den Kranken mit Heißhunger besteht häufig Veranlassung, ein Zuviel zu bremsen. In der letzten Zeit ist von verschiedenen Autoren vor einer Überernährung gewarnt worden (v. NOORDEN, MORAWITZ). Es wurde empfohlen, Perioden knapper Ernährung mit vegetarischer Kost, viel Obst und Mehlspeisen einzuschieben. Auf Grund eigener Erfahrungen möchte ich raten, nicht zu schematisieren. Wenn ein starkes Bedürfnis nach Nahrungsaufnahme besteht, soll man diesem bis zu einer gewissen Grenze ruhig stattgeben. Es ist immer wieder erstaunlich, zu sehen, wie gut auch relativ große Fettmengen von solchen Kranken vertragen werden. Erbrechen oder Durchfälle sind kein Grund, die Ernährung irgendwie umzustellen oder etwa auf eine Schonungskost überzugehen. Das Nahrungsbedürfnis der Kranken wird durch Erbrechen und Durchfälle kaum beeinflußt. Anders liegen die Verhältnisse, wenn eine Achylie, wie in den langdauernden schweren Fällen, oder eine Fettresorptionsstörung vorliegen.

Zu den allgemeinen Maßnahmen gehört auch der *Sanatoriumsaufenthalt* speziell im Hochgebirge, der aber nur bemittelten Kranken angeraten werden kann. Von so entscheidender Bedeutung wie etwa der Hochgebirgsaufenthalt für den Tuberkulösen ist er für den Basedowiker nicht. Auf welche Weise er günstig einwirkt, ist umstritten. Möglich, daß die sauerstoffärmere Luft oder die Verbringung des Kranken in eine Landschaft, in der der Basedow spontan nicht vorkommt, günstige Bedingungen für die Heilung schaffen.

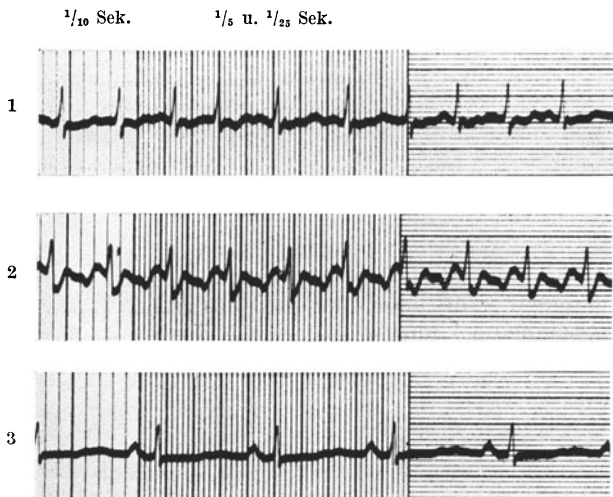
Milieuwirkung und Ernährung sind die Grundlagen, auf die sich jede weitere Therapie aufbaut. Unter den *medikamentösen Maßnahmen* wird man selten auf Sedativa und Hypnotica verzichten können. Die Zahl der empfohlenen Sedativa ist sehr groß. Jeder Arzt soll auf Grund seiner persönlichen Erfahrung handeln.

Doch sei vorausgeschickt, daß Eiskrawatte um den Hals und Eisbeutel auf dem Herzen häufig objektiv und vor allem subjektiv wirksamer sind als das Schlucken von Tabletten. Brom und Baldrianpräparate nehmen unter den in Frage kommenden Sedativa die erste Stelle ein. Von solchen seien genannt: Die *Mixtura nervina*, Adalin, Baldriandispert, Hovaletten u. a. NOTHMANN empfiehlt die Bromwirkung durch Zusatz von etwas Codein zu verstärken. Abasin und Neodorm wurden des weiteren empfohlen. Von den Antineuralgica ist wenig Erfolg zu erwarten. Von EPPINGER u. a. wurden Arsenpräparate empfohlen, z. B. das Atoxyl, evtl. auch in Kombination mit Jod. Auch dem Chinin wurde eine stoffwechsellenkende Wirkung zugeschrieben, besonders in Kombination mit Brom als *Chininum hydrobromicum* (3mal 0,05—0,2 tägl.) oder mit Arsen (*Natr. arsenicos.* 0,03 Chin. mur. 3,0 mass. pill. q. s. f. pilul. Nr. 60 tägl. 3 Pillen). In dieselbe Reihe gehören auch die Mittel, die speziell die Erregbarkeit des vegetativen Systems dämpfen. Ergotamin und Belladonna wurden schon seit Jahren angewandt. Besonders bewährt hat sich nach meiner Erfahrung das aus beiden Komponenten unter Zusatz von Luminal bestehende Bellerгал, das zu Beginn in etwas höheren Dosen, 3mal 2 Tabl. und später in kleineren Dosen gegeben wird. In der letzten Zeit ist durch FALTA und seine Mitarbeiter Prominal in die Therapie des Basedows mit allerbestem Erfolg eingeführt worden. Es kommt nicht nur zu einer Herabsetzung der allgemeinen Erregbarkeit, sondern auch zu einer Besserung der Tachykardie, des Grundumsatzes, zu einem Gewichtsanstieg und einem Absinken des Blutjods. Die FALTASche Schule glaubt daher, daß hier nicht nur ein Symptomaticum, sondern ein spezifisch wirksames Mittel vorliegt, das die Tätigkeit der Schilddrüse durch Herabsetzung der Erregbarkeit der vegetativen Zentren dämpft. Die Wirkung des Präparates hielt in manchen Fällen auch nach Fortlassen des Medikamentes an. Dieser Auffassung über die Wirksamkeit hat neuerdings HOFF widersprochen, der ebenfalls gute Erfolge erzielte, aber nicht glaubt, daß hier ein Specificum vorliegt. Abgesehen von der theoretischen Deutung ist an der Tatsache, daß Prominal ein sehr wirksames Mittel bei der BASEDOWschen Krankheit ist, kein Zweifel. Es wird empfohlen, die Behandlung in Form eines Stoßes (3mal tägl. 1 Tabl. zu 0,2 g während 3—7 Tagen) mit einigen Tagen Zwischenraum und bei Besserung eine protrahierte Behandlung mit auf die Hälfte bis ein Drittel reduzierten Dosen durchzuführen.

Außer der allgemeinen psychischen und vegetativen Erregbarkeit bietet der Basedow-Kranke noch eine Reihe weiterer Symptome, die symptomatische Behandlung erfordern. In erster Linie bedarf der *Kreislauf* unserer ständigen Aufmerksamkeit. Eine Herabsetzung der Tachykardie durch medikamentöse Maßnahmen ist meist nicht möglich. Chinin und Chinidin versagen bei den Rhythmusstörungen nahezu immer. Über gelegentliche Erfolge wurde nur bei Extrasystolen berichtet. Ist eine Dekompensation des Kreislaufes eingetreten, so kann man zu Digitalis greifen. Man muß sich nur darüber klar sein, daß das Basedow-Herz meist schlecht anspricht und daß die Spanne zwischen therapeutischer und toxischer Dosis eingengt ist. Bessere Erfolge habe ich bei schweren Dekompensationen mit Strophanthin gesehen. Auch hier muß man vorsichtig zu etwas größeren Dosen (0,3—0,4 mg 1—2mal tägl.) greifen. Bei der gesamten Kreislauftherapie muß man sich immer darüber klar sein, daß es kein Mittel gibt, das den Kreislauf so rasch und nachhaltig bessert wie die Besserung der Grundkrankheit, insbesondere durch die Operation (s. Abb. 45). Bei der Operationsvorbereitung hat es sich als zweckmäßig erwiesen, die Jodtherapie mit Chinidin und Digitalis zu kombinieren. Bestehen noch postoperative Rhythmusstörungen, so sprechen diese auf Chinidin gut an (PARADE) (s. Abb. 46).

Unter den spezifischen medikamentösen Maßnahmen unterscheiden wir *antithyreoidale* und *antithyreotrope* Stoffe. Hierher gehören eine große Zahl

von Substanzen, von denen im Tierversuch nachgewiesen wurde, daß sie die Wirkungen des Thyroxins oder des thyreotropen Hormons bremsen. Damit ist über ihren Wert für die Therapie des Basedow zunächst noch gar nichts ausgesagt, zumal diese Effekte zum Teil in dem GUDERNATSCHEN Metamorphoseversuch an der Kaulquappe ermittelt wurden. Dieser Test läßt keinerlei Beziehungen zu der Thyreotoxikose des Menschen erkennen. Die therapeutische Bewährung eines Teiles dieser Stoffe steht daher keineswegs immer in dem rechten Verhältnis zu den experimentellen Ergebnissen. Solche Substanzen sind: Jod, Dijodtyrosin, Fluortyrosin, Tierblut und daraus hergestellte Präparate, die Vitamine A und C, Insulin, Nebennierenrindenhormon, Fettsäuren,



Abl. 2.

Abb. 46. M. P. 54 Jahre alte Frau. Morbus Basedow. G.U. + 63%.
 1. Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern. Frequenz: 140 pro Minute.
 2. 14 Tage nach Schilddrüsenresektion. Vorhofflattern. 2:1 Block. Vorhoffrequenz: 280 pro Minute. Ventrikelfrequenz: 140 pro Minute.
 3. Normaler, langsamer Sinusrhythmus. Die Regularisierung wurde durch postoperative Chinidinbehandlung erreicht. Frequenz: 70 pro Minute. (Nach PARADE.)

Glykokoll, Leberextrakt u. a. Von allen diesen Substanzen ist nachgewiesen, daß sie in irgendeiner, im einzelnen schwer zu erkennenden Weise die Wirkung des Thyroxins oder des thyreotropen Hormons hemmen. Wieweit sie therapeutisch brauchbar sind, soll anschließend besprochen werden.

Unter diesen Substanzen kommt dem *Jod* die größte Bedeutung zu. Die Jodtherapie, die bereits in den Zeiten, als der Basedow noch mit zu der Gruppe des Kropfes gezählt wurde, durchgeführt wurde, geriet durch die Schäden, die sie hervorrief, in Verruf, bis sie durch NEISSER und PLUMMER wieder erneut auflebte.

Diese Autoren zeigten, daß sehr kleine Joddosen eine zweifelsfreie Besserung aller Basedow-Symptome herbeiführen. NEISSER gab 3mal tägl. 2—5 Tropfen einer 5%igen Jodkalilösung und steigerte diese Dosis langsam bis auf 3mal 10—30 Tropfen. PLUMMER empfiehlt von der LUGOLSCHEN Lösung (Jod 5,0, Jodkali 10,0, Aq. dest. ad 100) 3mal tägl. 3 Tropfen und tägl. um 1 Tropfen steigern bis auf 3—15 Tropfen. Nicht jeder Fall ist für eine Jodtherapie geeignet. NEISSER empfiehlt sie in erster Linie für die Fälle, in denen bei längerer Krankheitsdauer Gewichtsverlust, Augen- und Herzsymptome nicht allzu ausgeprägt sind. Die amerikanischen Autoren berichten, daß der *exophthalmic goiter* gut, der *toxic goiter* (toxisches Adenom) schlecht auf die Jodtherapie anspricht. Die Wirkung der Jodbehandlung tritt rasch ein. Die nervösen Symptome gehen zurück, das Körpergewicht nimmt zu, Tachykardie, Erbrechen oder Durchfälle verschwinden und der Grundumsatz sinkt ab. Der gesamte Jodgehalt des Blutes bleibt meist unverändert. Die alkohollösliche Fraktion sinkt ab. Die Wirkungen des Jods erklärt man sich durch seine Eigenschaft, das Kolloid der Schilddrüse zu fixieren, wie durch die experimentell erwiesene Tatsache, daß das Jod die Bildung des thyreotropen Hormons herabsetzt. Die Jodbehandlung bewirkt aber in der Mehrzahl der Fälle nur eine vorüber-

gehende Besserung, und nicht selten erlebt man es, daß dieser Besserung eine akute und bedrohliche Verschlechterung folgt, die nicht mehr auf Jod anspricht. Aus diesem Grunde wird die Jodbehandlung heute von fast allen Autoren wider-raten. Sie ist nur zur Operationsvorbereitung unentbehrlich geworden. Die nach Operationen früher beobachteten akut einsetzenden Verschlechterungen mit tödlichem Ausgang sind nach der Jodbehandlung fast völlig verschwunden. Nach einer Statistik der MAYO-Klinik sank die Mortalität gegenüber 3,27% vor Einführung der Jodbehandlung auf 0,82%.

Ob die in den letzten Jahren eingeführte Behandlung mit *Dijodtyrosin* im Grunde mit der Jodbehandlung identisch ist oder ob dem Dijodtyrosin als Bremsstoff des Thyroxins entsprechend der Auffassung von ABELIN eine andere Wirkung zukommt, muß einstweilen dahingestellt bleiben. Der Umstand, daß Verschlechterungen als Folge einer Dijodtyrosinbehandlung sehr selten sind und die Kranken nicht wie beim Jod refraktär werden, spricht dafür, daß Jod und Dijodtyrosin in ihrer Wirkung auf den Basedow nicht völlig identisch sind. So kann die Behandlung mit Dijodtyrosin auch ohne nachfolgende Operation durchgeführt und empfohlen werden. Man beginnt mit 4mal 25 mg und steigert, wenn es erforderlich ist, bis zu einer Gesamttagesdosis von 300 mg. Nach 2—3 Wochen empfiehlt es sich, eine Pause von 2—3 Wochen einzuschalten. Besonders indiziert ist Jod bzw. Dijodtyrosin in der Behandlung der ganz schweren komatösen Fälle. In diesen kann man Jod auch intravenös geben. BERNHARDT empfiehlt 2 ccm „Endojodin“ mit 20 bis 40 ccm Traubenzucker während 2—3 Tagen 1mal tägl.

GOLDENBERG berichtete 1928 über den Fluorreichtum der Kropfwässer und erprobte *Fluor-Natrium*. Die Erfolge, die auch von anderer Seite bestätigt wurden, waren gut und führten zu der Einführung des 3-Fluortyrosins durch MAY und LITZKA, das als Pardinon im Handel ist und dem Fluor-Natrium an Wirksamkeit überlegen sein soll. Es ist frei von Nebenwirkungen und wird in Dosen von 1 mg täglich gegeben. Das bisher vorliegende Beobachtungsgut ist für ein endgültiges Urteil der Wirkungen des Pardinons noch zu gering.

Auf Grund der Beobachtung, daß in jedem Blut Stoffe vorhanden sind, welche die Wirkungen des Thyroxins im Tierversuch hemmen — BLUM bezeichnete sie als Katechine —, werden schon seit längerer Zeit Präparate in die Therapie eingeführt, die diese Bremswirkung therapeutisch ausnutzen. Das Antithyreoidin Moebius war das erste derartige Präparat — das jüngste ist das Thyronorman —, von dem im Tierversuch eine antithyreotrope Wirkung nachgewiesen wurde. So interessant und einleuchtend vom theoretischen Gesichtspunkt auch derartige Präparate sind, so haben sie doch in praktischer Hinsicht nicht das gehalten, was man theoretisch erwarten könnte. Die Tierblutbehandlung mit Solvitren nach BIER beruht nicht nur auf der Verabfolgung derartiger Hemmungsstoffe, sondern auch auf einer unspezifischen Reizwirkung. Auch die Erfolge dieser Behandlung sind sehr umstritten. Neben positiven finden sich restlos negative Urteile.

In der letzten Zeit wurden auch die *Vitamine* in die Therapie des Basedow eingeführt. Für das Vitamin A (EUFINGER und GOTTLIEB u. a.) konnten im Tierversuch antithyreotoxische Wirkungen nachgewiesen werden. WENDT berichtete über gute klinische Resultate. Er gab täglich 30—50 Tropfen Vogan, das entspricht 145000—240000 Einheiten Vitamin A. Die Therapie muß über Wochen durchgeführt werden. Vitamin C senkt, wie LÖHR fand, den Blutjodspiegel und wirkt günstig auf den Kohlehydratstoffwechsel. LÖHR behandelte Basedowiker mit 3mal 50 mg Vitamin C täglich während 6—12 Wochen. In der Hälfte der Fälle fand er eine Besserung des Allgemeinbefindens und ein Absinken des Blutjodspiegels. Auch über diese Therapie läßt sich ein endgültiges Urteil noch nicht abgeben. Die relativ hohen Vitamingaben und die lange Behandlungsdauer, die erforderlich ist, machen sie recht kostspielig.

Unter den Hormonen hat man *Insulin* und *Nebennierenrindensextrakte* therapeutisch versucht. Das Insulin hat keine antagonistische Wirkung zu dem Thyroxin. Es wird insbesondere bei hohen Kohlehydratgaben in kleinen Dosen zur Therapie empfohlen, da es den Glykogenanbau fördert und dadurch im günstigen Sinne auf die Leber einwirkt. Nebennierenrindensextrakt hat sich klinisch nicht bewährt.

Eines der wichtigsten Mittel der konservativen Therapie ist die *Röntgenbestrahlung der Schilddrüse*. Sie gehört in die Hände des Fachmannes. Die normale Schilddrüse ist relativ strahlenresistent, doch ist es im Tierversuch geücker, durch Röntgenstrahlen ein Myxödem zu erzielen. Die Basedow-Schilddrüse scheint sich anders zu verhalten als die normale Drüse. Nach HOLZKNECHT „kommt es zur Hemmung, Depression, Reduktion der Schilddrüsenfunktion in gerader, quantitativer Proportionalität zur verabfolgten Strahlendosis“. Die Entwicklung des Myxödems kommt gelegentlich auch bei vorsichtiger Dosierung zur Beobachtung. Über die Dosierung und Art der Verabfolgung bestehen noch große Differenzen. Ähnlich wie auf vielen anderen Gebieten der Röntgentherapie wird auch in der Basedow-Behandlung in der letzten Zeit die fraktionierte Bestrahlung mit kleinen Dosen mehr empfohlen als die kurzdauernde mit großen. Bei der letzteren gibt z. B. HOHLFELDER 60—70% HED. an zwei aufeinanderfolgenden Tagen und wartet dann 3 Monate. Für die Langzeitbestrahlung werden z. B. 2 Schilddrüsenfelder mit je $\frac{1}{3}$ HED. im Abstand von 3—8 Tagen während 3 Wochen gegeben und dies Vorgehen nach 6—8 Wochen wiederholt. HESS empfiehlt Einzeldosen von 150—200 r und eine Gesamtdosis von 800—1200 r pro Serie. Je schwerer der Fall, desto niedriger soll die Einzeldosis und desto höher die Gesamtdosis gewählt werden. Die Dosierung richtet sich also weitgehend nach der Schwere des Zustandes und dem Erfolg. Auch als Folge der Röntgenbestrahlung sind in der letzten Zeit gelegentlich akute Todesfälle beobachtet worden, die in ihrem ganzen Verlauf den Todesfällen, wie sie früher nach Operationen so häufig waren, durchaus gleichen und wahrscheinlich ebenso wie diese auf einer vermehrten und akuten Ausschwemmung von Thyroxin beruhen. Bei der Langzeitbestrahlung sind sie weniger zu befürchten. Es ist daher zweckmäßig, die Röntgenbestrahlung wie eine Operation mit Jod oder besser Dijodtyrosin vorzubereiten. Manche Autoren empfehlen neben der Röntgenbestrahlung auch die Thymusdrüse zu bestrahlen, insbesondere dann, wenn sich auf dem Röntgenbild eine Vergrößerung nachweisen läßt. Auf Grund der Überlegung, daß eine Überproduktion an thyreotropem Hormon die Krankheitsursache sein kann, hat man auch versucht, die Hypophyse zu bestrahlen. JUGENBURG und BORAK, HABS u. a. berichteten über beachtenswerte Erfolge, auch in solchen Fällen, in denen eine Bestrahlung der Schilddrüse versagt hatte. Im Tierversuch konnten Wirkungen der Röntgenstrahlen auf die Hypophyse nicht festgestellt werden (GRUMBRECHT, KELLER und LOESER).

Die Erfolge der Röntgenbestrahlung werden von den einzelnen Autoren sehr verschieden beurteilt. Die großen Unterschiede in den mitgeteilten Erfahrungen hängen, zum Teil sicher mit Unterschieden, in der Schwere und der Art der Erkrankung zusammen. Völlige Heilung kann man in etwa der Hälfte der Fälle erwarten, völlige Versager in 15—20%. Die Erfolge sind bei leichten bis mittelschweren Fällen keineswegs besser als bei schweren. Besonders skeptisch ist MORAWITZ, der selten eine völlige Heilung und nur in 50% der Fälle eine Besserung sah. Da auch die Technik, wie oben erwähnt, noch nicht eindeutig festliegt, ist es außerordentlich schwer, wenn nicht zur Zeit unmöglich, schon ein endgültiges Urteil über den Wert der Röntgenbestrahlung abzugeben. Da aber durch eine voraufgehende Bestrahlung die Operationsaussichten nicht verschlechtert werden, ist im Beginn einer Basedow-Behandlung ein Versuch wohl immer gerechtfertigt.

Auf einen großen Nachteil der Röntgenbestrahlung muß noch hingewiesen werden, das ist die lange Zeit, die sie beansprucht, bis die Arbeitsfähigkeit wieder hergestellt ist. 1 Jahr und längere Zeiträume können vergehen, bis das Behandlungsziel erreicht ist. Namentlich bei Angehörigen der minderbemittelten Schicht, bei Hausfrauen, deren Arbeit im Haushalt einer Familie nicht entbehrt werden kann, fällt das entscheidend ins Gewicht. Man wird sich in solchen Fällen sicher sehr viel leichter zu einer Operation entschließen.

Die Bedeutung der *chirurgischen Therapie des Basedow* hat zugenommen, seitdem die Operationsmortalität durch Einführung der Jodprophylaxe erheblich zurückgegangen ist. Die Erfolge der Behandlung sind insbesondere in schweren Fällen den internistischen überlegen. Nicht nur die Sicherheit des Erfolges ist größer, sondern auch die Schnelligkeit, mit der dieser Erfolg erreicht wird. Das Wichtigste ist die richtige Indikationsstellung. Die meisten Autoren sind sich darüber einig, daß in allen frischen Fällen eine etwa dreimonatige internistische Behandlung zunächst immer gerechtfertigt ist. Ist in diesen 3 Monaten keine wesentliche Besserung, d. h. Rückbildung der psychomotorischen Unruhe und der Tachykardie, Gewichtszunahme und evtl. Senkung des Grundumsatzes erreicht, so ist die operative Behandlung angezeigt. Bei älteren Fällen läßt sich ein allgemeines Schema für die Indikationsstellung nicht geben. Sie hängt bei diesen zum Teil von den bereits durchgeführten Maßnahmen, zum Teil von der Schwere des Falles ab. Der richtige Zeitpunkt des Operationstermins ist für den Erfolg entscheidend. Die internistische Vorbehandlung schafft günstige Operationsbedingungen. Eine voraufgegangene Röntgenbestrahlung ist kein Gegengrund für die Operation. Eine bestehende Arrhythmie oder eine Herzinsuffizienz sind keine Kontraindikationen. Es ist oft erstaunlich zu sehen, wie rasch gerade Kreislaufstörungen schwerster Art nach operativer Beseitigung der Schilddrüse eine Rückbildung erfahren. Auch an die erfolgreichen Schilddrüsenentfernungen bei Herzinsuffizienz und bei Angina pectoris, die in den letzten Jahren besonders von amerikanischer Seite durchgeführt wurden, sei in diesem Zusammenhang erinnert. Bei der Indikationsstellung wird man des weiteren die soziale Lage des Kranken in Rechnung stellen. In allen schweren Fällen müssen wir bei Anwendung rein internistischer Maßnahmen mit einer Behandlungsdauer und Arbeitsunfähigkeit von mindestens $\frac{1}{2}$ —1 Jahr rechnen. Die glücklich durchgeführte Operation führt innerhalb weniger Monate zur völligen Heilung. Besonders indiziert ist sie bei dem toxischen Adenom, in denen die Erfolge 100% betragen. Auch der Jodbasedow spricht gut auf die Operation an. So bleiben die internistischen Maßnahmen für die leichten bis mittelschweren und solche Fälle, die wir als Hyperthyreoidismus bzw. monosymptomatische Formen bezeichnen. Alle Fälle, in denen ein ausgeprägter Basedow vorliegt, die sich nach einem therapeutischen Versuch von etwa 3 Monaten Dauer nicht entscheidend bessern, gehören in die Hand des Chirurgen.

Die Operation besteht heute darin, daß nach Vorbereitung mit Jod oder Dijodtyrosin zu dem Zeitpunkt des Optimums der Wirkung, der meist nach 8—10 Tagen erreicht ist, die subtotale Entfernung der Schilddrüse vorgenommen wird. Eine postoperative Tetanie ebenso wie ein postoperatives Myxödem gehören heute zu den Seltenheiten, sind aber auch in der Hand des erfahrenen Chirurgen nicht immer vermeidbar. Beide Folgen haben ihre Schrecken verloren durch die Möglichkeit einer wirksamen und den Kranken wenig belastenden Therapie.

Zusammenfassend können wir sagen, daß die Behandlung des Basedows eine Kunst ist, die sehr viel ärztlichen Takt und sehr viel ärztliches Einfühlungsvermögen erfordert und die unter gar keinen Umständen irgendwie schematisiert

werden kann. Aus diesem Grunde ist es bei der Besprechung der Therapie des Basedows nur möglich, die allgemeinen Richtlinien aufzuzeigen und unter den vielen Möglichkeiten des Vorgehens und der Medikamente, die zur Verfügung stehen, die wichtigsten herauszugreifen. Der Rest muß der Erfahrung und dem ärztlichen Können des Einzelnen überlassen bleiben. An der Behandlung des Basedows bewährt sich der gute Arzt!

II. Die Hypothyreosen.

Das Myxödem ist die Folge einer Schilddrüseninsuffizienz. Klinisch können wir 2 Formen unterscheiden, je nachdem, ob die Schilddrüseninsuffizienz erst im Erwachsenenalter oder im Kindesalter einsetzt. Trophische Störungen, herabgesetzter Stoffwechsel und psychische Änderungen sind die Characteristica der Erkrankung im Erwachsenenalter. In der Jugend und frühen Kindheit treten Wachstumsstörungen hinzu und bei angeborenem Schilddrüsenmangel schwere geistige Defekte.

a) Das Myxödem des Erwachsenen.

Die Erkrankung ist nicht gerade häufig, kommt aber in der ganzen Welt und bei allen Rassen vor; bei Frauen überwiegt sie bei weitem. Unter 150 Fällen waren z. B. 10 Männer und 107 Frauen (HEINZHEIMER) oder unter 145 32 Männer und 113 Frauen (PRUDDEN). Verheiratete und kinderreiche Frauen werden häufiger von der Krankheit betroffen als ledige, und zwar meistens im 45.—50. Lebensjahr. Diese Altersverteilung läßt eine Beziehung zu der Tätigkeit der Keimdrüse bzw. dem Klimakterium erkennen. In England kommt die Krankheit relativ häufig vor, in Deutschland bevorzugt sie die Ostseeküste. Es scheinen auch gewisse Krankheitswellen zu bestehen, wie das gehäufte Vorkommen in den Jahren 1873—1888 in England zeigt.

1. Symptomatologie. Das gesamte Krankheitsbild entwickelt sich langsam. Akute Entstehung ist nie beobachtet worden. Die auffallendste Änderung findet sich in der Beschaffenheit der Haut.

Die *Haut* ist insgesamt gedunsen und pastös. Ihr vermehrter Wasserbestand ist jedoch mit demjenigen bei kardialen oder renalen Ödemen nicht ganz vergleichbar. Bei dem Myxödem ist die Haut so derb und fest, daß sich Dellen nur sehr schwer eindrücken lassen und nicht bestehen bleiben. Die Veränderungen finden sich meistens über der ganzen Haut. Bevorzugt sind Gesicht, Nacken, Supraclaviculargruben, Hand- und Fußrücken. Die Augenlider wölben sich sackartig vor, dadurch wird die Lidspalte verengt, und das Auge erhält einen mongoloiden Schnitt. Die Nase ist plump, Wangen und Lippen sind gedunsen. An der Stirn finden sich Falten. Die Gesichtsfarbe zeigt ein leicht gelbliches Kolorit, auf den Wangen sind fast immer erweiterte, bläulich schimmernde Venen sichtbar, und auch die Lippen sind leicht cyanotisch. Durch diese Veränderungen erhält das Gesicht einen ungemein charakteristischen Ausdruck (s. Abb. 47 a u. b), der durch den stumpfen und interessenlosen Blick und das fehlende Minenspiel unterstrichen wird. Nacken und Hals sind plump, dick und kurz. Die Haut ist des weiteren trocken, rissig und neigt sehr stark zu Schuppenbildung. Sie fühlt sich kühl und rau an. Frostschäden an Händen und Füßen sind nicht selten. Die Schweißbildung fehlt vollständig. Streng lokalisierte Hautveränderungen in dem eben beschriebenen Sinne wurden gelegentlich auch bei Thyreotoxikosen beobachtet. Vermehrte Pigmentierungen kommen vor, sind aber ebenso selten wie ein Vitiligo.

Die *Schleimhäute*, besonders der Mundhöhle, zeigen eine ähnliche Verdickung wie die äußere Haut. Die Zunge ist rissig, vergrößert, trocken und schwer

beweglich. Die Taschenbänder des Kehlkopfes werden derber und fester. Die Schleimhautveränderungen am Kehlkopf haben die charakteristisch blechern, wie eine Kindertrompete klingende Stimme zur Folge, aus der man die Krankheit ohne weiteres diagnostizieren kann. Auch die Anal-, Genital- und Blasen-schleimhaut kann dieselbe eigenartige Verdickung zeigen wie die Schleimhaut des Mundes.

Die eigenartigen Hautveränderungen beruhen nicht nur auf einer vermehrten Wasserablagerung, sondern im wesentlichen auf der Ablagerung einer mucin-ähnlichen Substanz. Diese hat sich auch in anderen Geweben wie Muskeln,



Abb. 47 a und b. Myxödem bei 50 jähriger Frau. a Unbehandelt, b nach 4 wöchiger Behandlung mit Thyreoidin. (Nach CURSCHMANN.)

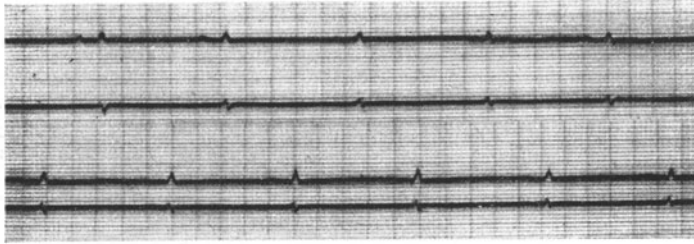
Nieren und im Gehirn gefunden. Sie ist nicht in allen Fällen nachweisbar. Es ist möglich, daß die Ablagerung in Schüben und nur zeitweise erfolgt.

Die *Haare* werden dünn, spärlich, verlieren ihren Glanz und fallen aus. Alopecie ist häufig, es kann auch bei Frauen bis zur völligen Kahlheit kommen. Der Haarausfall betrifft nicht nur das Kopfhaar, sondern auch die Augenbrauen und die Sekundärbehaarung. CURSCHMANN beobachtete einmal einen Umschlag der Haarfarbe von kastanienbraun in fuchsigrot, der sich nach Heilung der Krankheit wieder zurückbildete.

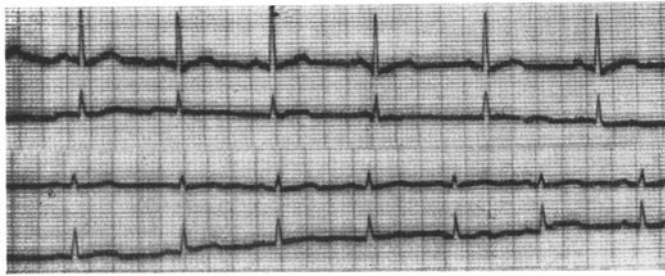
Die *Nägel* werden rissig und brüchig und zeigen Quersfurchen. Die *Zähne* werden cariös und fallen aus. Entzündliche Prozesse an der Haut sind selten. Häufiger wurden Acne und Ekzem beobachtet.

Der *Kreislauf* zeigt ein sehr eindrucksvolles Verhalten. Die Pulsfrequenz ist deutlich erniedrigt. Es kommen Werte von 45—60 Schlägen in der Minute vor. Die Bradykardie wird auch durch körperliche wie seelische Einflüsse wenig verändert. Eine respiratorische Arrhythmie fehlt immer. Der *Blutdruck* ist meist normal. Gelegentlich finden sich Hypertonien, die aber auch mit dem Lebensalter der Kranken zusammenhängen können. Es besteht eine besondere Neigung zur Arteriosklerose.

Am *Herzen* ist der Spitzenstoß kaum feststellbar. Die Töne sind leise, Geräusche fehlen. Perkutorisch und röntgenologisch findet sich in ausgesprochenen Fällen immer eine Verbreiterung des Herzens in beiden Richtungen und ein breites Aortenband. Bei der Durchleuchtung fällt die langsame und wurmförmige Kontraktion des Herzens auf, die sich im *Kymogramm* deutlich darstellt. Im *EKG.* fehlen häufig Vorhofzacke und Terminalschwankung (Abb. 48). Auf Grund einer Literatur-Zusammenstellung und eigener Beobachtungen geben OHLER und ABRAMSON an, daß diese EKG.-Veränderungen in etwa $\frac{1}{3}$ der Fälle vorkommen. Bestehen ventrikuläre Extrasystolen, so zeigen diese immer eine



a



b

Abb. 48 a und b. Elektrokardiogramm bei Myxödem. a vor der Behandlung, b nach einer Thyreoidinur. Völlige Normalisierung. (Nach CURSCHMANN.)

Terminalschwankung. Die Umlaufgeschwindigkeit des Blutes und die zirkulierende Blutmenge sind herabgesetzt (s. S. 126). Der Sauerstoff ist fester an das Hämoglobin gebunden als gewöhnlich. Die O_2 -Dissoziationskurve liegt hoch. Die *Capillaren* zeigen stark verschlungene und gedrungene Bilder, sog. Archicapillaren, die aber nicht für Myxödem charakteristisch sind, sondern auch bei anderen innersekretorischen Störungen vorkommen.

Eine *Herzinsuffizienz* entwickelt sich sehr selten. Sie spricht, wie überhaupt alle Symptome, prompt und rasch auf Schilddrüsen-therapie an.

Die *Atmung* ist verlangsamt und oberflächlich, sie bleibt aber rhythmisch. Lungenerkrankungen oder Neigung zu Bronchitiden bestehen nicht.

Die *Körpertemperatur* ist erniedrigt. Die Tagesschwankungen zeigen geringere Differenzen als in der Norm, und die Reaktion der Körpertemperatur auf Infekte ist herabgesetzt. Die Extremitäten fühlen sich immer kühl an, und die Kranken leiden unter einem ständigen Frostgefühl. Auch die Regulierung der Hautdurchblutung leidet. Wärme- und Kältereiz werden verzögert beantwortet. Ein Dermographismus kommt nie vor.

Das *Blutbild* zeigt eine sekundäre Anämie mit mäßig herabgesetzten Werten für Hämoglobin und Erythrocyten. Pathologische Formen kommen nicht zur Beobachtung, dagegen wurden gelegentlich Kombinationen mit perniziöser

Anämie beschrieben. In diesen Fällen ist Thyreoidin nicht in der Lage, die Anämie zu bessern. Wieweit zwischen beiden Krankheiten eine kausale Verknüpfung besteht, ist schwer zu entscheiden. Daß eine solche auch zwischen Hyperthyreose und Perniciosa vermutet wurde, ist in dem entsprechenden Abschnitt bereits erwähnt. Das weiße Blutbild zeigt erniedrigte Gesamtzahlen mit einer relativen Vermehrung der Lymphocyten und Monocyten. Auch die eosinophilen Zellen sind häufig vermehrt. Die Zahl der Thrombocyten bleibt normal.

Der *Eiweißgehalt* des Blutes ist erhöht, ebenso der kolloidosmotische Druck und die Viscosität. Die Erhöhung des Eiweißgehaltes geschieht auf Kosten des Albumins. Die Globuline sind vermindert (DECOURT und MEYER). Die Gerinnungszeit verhält sich nicht einheitlich.

Eine hochgradige *Obstipation* gehört zu dem klinischen Bild. Röntgenologisch findet sich eine starke Atonie des ganzen Darmes, vorzugsweise des Dickdarmes. Das Colon zeigt eine breite Füllung und fehlende oder nur angedeutete Hautstrierung. Der Leib ist meistens meteoristisch gebläht. Die Speichelbildung ist vermindert, desgleichen die Magensaftsekretion. Eine Anacidität bzw. Subacidität tritt fast immer auf. Der Appetit der Patienten ist sehr gering, ihre Nahrungsaufnahme deshalb stark herabgesetzt. Trotzdem besteht Neigung zur Gewichtszunahme, die zum Teil auf Wasserretention beruht.

Die *Schilddrüse* ist fast immer atrophisch. Durch Palpation, die durch die verdickte Haut erschwert ist, läßt sich in 80% der Fälle (EWALD) überhaupt kein Drüsengewebe tasten. Bei ehemals Kropfigen braucht eine Entwicklung des Myxödems nicht mit einer Verkleinerung des Kropfes einherzugehen. Bei Umschlag des Basedows in ein Myxödem, sei es spontan, sei es auf Grund einer allzu wirksamen Röntgenbestrahlung, ist die Reduktion der Größe der Schilddrüse immer deutlich nachweisbar.

Eine Beteiligung der *Hypophyse* ist bei den engen Korrelationen zwischen Schilddrüse und Hypophyse wohl immer vorhanden. Eine Vergrößerung dieser Drüse wurde sehr häufig pathologisch-anatomisch festgestellt. Sie ist aber nur selten röntgenologisch durch eine Vergrößerung der Sella nachweisbar. Die histologischen Befunde sind nicht einheitlich. Es wurde eine Zunahme der chromophilen, gelegentlich auch eine solche der chromophoben Zellen beschrieben. Andere Autoren berichten über sklerotische Veränderungen. Im Tierversuch kommt es nach Fortfall der Schilddrüse zur Ausbildung der Thyreodektomiezellen, die eine große Ähnlichkeit mit den Kastrationszellen aufweisen. Gelegentlich kann der primäre Sitz der Erkrankung in der Hypophyse gelegen sein. In manchen Fällen von Hypophysentumoren standen die Symptome eines Myxödems so im Vordergrund, daß die wirkliche Diagnose verkannt wurde.

Die *Keimdrüsen* zeigen insofern eine Beziehung zu der Krankheitsentstehung, als die Erkrankung sich sehr häufig im Klimakterium entwickelt und Frauen betrifft, die viele Kinder geboren haben. Ein Sistieren der Menses und Nachlassen von Libido und Potenz ist die Regel. An den äußeren Genitalien werden Änderungen nicht beobachtet. Die Konzeptionsfähigkeit läßt nach, doch können auch normal verlaufende Graviditäten vorkommen.

Nervensystem und *Psyche* zeigen charakteristische Störungen. Die Reflexerregbarkeit kann normal sein, ist aber häufig deutlich herabgesetzt. Es ist schwer, die Sehnenreflexe auszulösen. Auch die elektrische Erregbarkeit ist herabgesetzt. Die Art der Reaktion und der Zuckungstyp bleiben jedoch normal (CURSCHMANN). Besonders ausgeprägt ist die verminderte Erregbarkeit des vegetativen Systems, die sich im klinischen Bild durch die Darmträgheit, die fehlende Schweißsekretion, die Bradykardie und andere Symptome äußert. Sie ist auch pharmakologisch durch eine verminderte Ansprechbarkeit auf

Adrenalin wie auf die Gifte des vegetativen Systems nachweisbar. Im Gegensatz hierzu steht die gute Ansprechbarkeit bereits auf kleinste Thyroxingaben, die bei Gesunden noch keine nachweisbare Wirkung entfalten.

Auch die *Sinnesfunktionen* leiden. Die Reizschwelle für Geruch, Geschmack, Gehör und für das Sehvermögen ist herabgesetzt. In etwa $\frac{1}{3}$ aller Fälle besteht ein vermindertes Hörvermögen. Dies beruht zum Teil auf Innenohr- bzw. Mittelohraffektionen, zum Teil auf der verminderten nervösen Ansprechbarkeit. Eine Neuritis nervi optici und ein Ödem des Nervus opticus und der Retina sind vereinzelt beobachtet worden. Ihr Zusammenhang mit der Grundkrankheit ergab sich aus der Tatsache, daß sie sich nach Schilddrüsenzufuhr besserte. Bei der Beurteilung der herabgesetzten Sinnesfunktionen ist Vorsicht geboten, da die geistige Trägheit manches überdeckt. Neuralgische Beschwerden am Hinterkopf und den Schläfen, rheumatische Schmerzen in den Extremitäten sowie überhaupt Neuralgien, Migräne und Schwindelanfälle sind subjektive Störungen, über die häufig geklagt wird.

Die motorische Sphäre ist gekennzeichnet durch langsame Bewegungen und leichte Ermüdbarkeit. Auch hier mögen viele scheinbare Motilitätseinschränkungen mehr Ausdruck der seelischen Grundeinstellungen als Folge einer echten Motilitätsstörung sein. Das motorische Verhalten erinnert in mancher Hinsicht an dasjenige bei Parkinsonismus, und man hat auch an pallidosträre Ursachen gedacht. Auch cerebellare Symptome (Adiadochokinese, Hypotonie, Ataxie) sind beschrieben worden und stehen mit der Grundkrankheit in einem gewissen Zusammenhang, da sie sich auf Schilddrüsenzufuhr prompt bessern.

Besonders charakteristisch ist das *psychische Verhalten*. Die Kranken sind in allen ihren Funktionsabläufen, geistiger wie körperlicher Art, verlangsamt und träge. Es besteht in jeder Hinsicht eine Antriebschwäche, verbunden mit allgemeiner Lustlosigkeit und Interessenlosigkeit, Affektstumpfheit und Schlafsucht. Das Gedächtnis läßt nach. Die Stimmungslage ist depressiv. Häufig ist eine Empfindung, besonders bei geistig Höherstehenden, für diese Wesensänderung vorhanden; dies wirkt auf den depressiven Zustand verstärkend. Allen Ereignissen des persönlichen Lebens wie der Umwelt stehen die Kranken kühl und teilnahmslos gegenüber. Sie sind energielos und unfähig, Entschlüsse zu fassen. Die Aufnahme der Sinneseindrücke, ihr Verarbeiten und die Überleitung in die motorische Sphäre sind quantitativ vermindert. Es kann auch zu echten *Psychosen* kommen, die besonders in der älteren Literatur des öfteren beschrieben werden. In etwa 15% der Fälle entwickeln sich nach WAGNER-JAUREGG halluzinatorische, depressive Psychosen und Wahnideen. Wenn diese heute zu den Seltenheiten gehören, so liegt dies wohl nur daran, daß in der Mehrzahl der Fälle rechtzeitig eine Behandlung einsetzt.

Auch in bezug auf den *Stoffwechsel* stellen wir ein dem Basedow entgegengesetztes Verhalten fest. Der Sauerstoffverbrauch ist erniedrigt. Es finden sich Werte von — 20 bis — 30%. Auch stärkere Verminderungen bis zu — 50 bis — 60% kommen vor, doch gehören sie zu den Ausnahmen. Gelegentlich ist bei ausgeprägtem klinischen Bild ein normaler bis niedrig normaler Grundumsatzwert gefunden worden. Dies hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß der Grundumsatz sich nicht völlig konstant auf einem erniedrigten Niveau hält, sondern spontanen Schwankungen unterworfen ist. Auch der Arbeitsmehrerverbrauch ist erniedrigt und die Erholungsphase verkürzt. Der Gesamtcalorienbedarf ist damit erheblich herabgesetzt. Die Herabsetzung der Oxydationsintensität betrifft alle Nährstoffe in gleichem Maße (GRAFE). Der Stoffwechsel ist weiter durch eine besondere Ansprechbarkeit auf Thyroxin charakterisiert, welche die Ansprechbarkeit des Normalen bei weitem übersteigt.

Mit der herabgesetzten Verbrennungsintensität hängt die bereits erwähnte erniedrigte Körpertemperatur aufs engste zusammen.

Die Toleranz gegenüber *Kohlehydraten* ist erhöht. Der Blutzucker ist meist normal. Bei Belastungen findet sich ein verzögerter Anstieg des Blutzuckerspiegels, und auch die Empfindlichkeit gegenüber Insulin ist heraufgesetzt. Nach größeren Insulindosen findet sich eine verlängerte hypoglykämische Phase. Es soll dies mit der trägen Mobilisierung des Adrenalins im Zusammenhang stehen. Dies Verhalten gegenüber den Kohlehydraten ist jedoch nicht die Regel. Es sind auch Fälle mit Neigung zur Glykosurie und verminderter Zuckertoleranz beobachtet worden. Das Myxödem wurde gelegentlich mit Diabetes mellitus kombiniert gefunden, ohne daß eine gegenseitige Beeinflussung der beiden Krankheiten nachweisbar war. Insgesamt sind die Fälle nicht häufiger, als dem wahrscheinlichen Zusammentreffen entspricht.

Die *Stickstoffausscheidung* im Harn ist auf 6—9 g täglich reduziert, der gesamte Eiweißumsatz also entsprechend vermindert. Selbst bei geringer Nahrungsaufnahme bleibt das Stickstoffgleichgewicht erhalten. Die Bilanzen können sogar positiv werden, so daß es zum Eiweißansatz kommt. Die Stickstoffretention hängt zum Teil mit dem extracellulär abgelagerten Eiweiß zusammen.

Zwischen der Störung des Eiweiß-Stoffwechsels und der Wasserretention besteht eine enge Beziehung. Das Verhältnis von Stickstoff und Wasser ist nach BOOTHBY konstant und entspricht etwa dem des Eiereiweißes. Auch der Bluteiweißgehalt nimmt zu. Nach SCHITTENHELM und EISLER ist vor allen Dingen die Harnstoffsynthese gestört. Der Harnstoffstickstoff beträgt beim Myxödem nur 60—70% des gesamten Stickstoffes. Auch die Ausscheidung von Harnsäure und von Kreatin ist herabgesetzt bzw. völlig aufgehoben. Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung ist meistens normal.

Die Gewichtszunahme, welche die Kranken regelmäßig aufweisen, ist zur Hauptsache durch *Wasserretention* bedingt. Die Harnmengen sind gering. Im Wasserversuch findet sich eine deutliche Retention. Neben der Eiweißretention im Gewebe besteht noch eine Kochsalzretention. Nach Zufuhr von Schilddrüsen-substanz erfolgt infolge Entquellung der Gewebe ein sofortiger Anstieg der Wasserausscheidung. Auch die Stickstoffausscheidung steigt an, doch erfolgt die Ausscheidung des Hauptteiles des retinierten Eiweißes erst etwas später. Die Perspiratio insensibilis ist bei Myxödem deutlich herabgesetzt.

Der *Fettansatz* ist im Vergleich zu dem erniedrigten Grundumsatz relativ gering. Blutholesterin und Blutfett sind normal bis vermehrt. Bei längerer Krankheitsdauer ist die Nahrungsaufnahme so gering, daß es meist nicht mehr zu einer Fettansammlung kommt. In längerdauernden Fällen beobachtete CURSCHMANN sogar eine Abmagerung und Kachektisierung, die sich nach Schilddrüsenzufuhr besserte. Die verminderte Nahrungsaufnahme ist immer mit einem herabgesetzten Durstgefühl verbunden.

Der *Mineralstoffwechsel* zeigt kein einheitliches Verhalten. Der Kochsalzgehalt des Harns ist normal. Eine Kochsalzzulage kann in manchen Fällen zur Wasserretention führen (FALTA), braucht es aber nicht. Für Calcium, Magnesium und Phosphor ist eine vermehrte Ausscheidung mit den Faeces charakteristisch. Außerdem hat sich eine erhöhte Schwefelausscheidung mit dem Harn und Stuhl gefunden.

Der Blutjodgehalt ist vermindert. Die Angaben über seine Höhe schwanken je nach der Methode, die zur Anwendung kam. Er beträgt etwa 2—7 γ -% (DE QUERVAIN).

2. Pathologische Anatomie. Das Gewicht der Schilddrüse ist deutlich vermindert. Histologisch findet sich eine Verödung und ein teilweiser bis vollständiger Ersatz des spezifischen Gewebes durch Bindegewebe und Fett. Intakte Inseln

von Schilddrüsengewebe können erhalten bleiben. In der Haut läßt sich ein mucinähnlicher Körper nachweisen, der zwischen den verdickten und vermehrten Bindegewebsfasern des Coriums eingelagert ist. Auch die Bindegewebsbündel sind gequollen und aufgefasert. Derselbe mucinähnliche Stoff ist auch in allen übrigen Organen vorhanden. Die Makroglossie beruht auf einer Schwellung des Bindegewebes. Das Gewicht der Hypophyse ist meistens vergrößert. Die Veränderungen am Zentralnervensystem sind relativ geringfügig. Die Zellen der Hirnrinde sind klein, die Neuroglia ist vermehrt. In den großen Gefäßen findet sich eine fortgeschrittene Arteriosklerose.

3. Pathogenese und Ätiologie. Die Ursache des Myxödems ist eine Minderfunktion der Schilddrüse. Der sichere Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung ist durch den Tierversuch wie durch die Beobachtungen beim Menschen nach Totalexstirpation der Drüse erbracht. Auch die sichere Heilungsmöglichkeit des Zustandes durch Schilddrüsensubstanz bzw. Thyroxin spricht eindeutig für die Richtigkeit dieser Auffassung.

Ähnlich wie bei dem Basedow spielt das konstitutionelle Moment für die spontan auftretenden Erkrankungen eine große Rolle. Die prämorbid Persönlichkeit läßt schon in vielfacher Hinsicht charakteristische Eigenarten erkennen. Die Kranken gehören zu dem pyknischen Typ und zeigen bereits vor ihrer Erkrankung ein nicht unerhebliches Phlegma wie geringe affektive Erregbarkeit, eine Neigung zur Wasserretention, zur Obstipation und geringe Neigung zum Schwitzen. Man spricht von einer hypothyreotischen Konstitution.

Als Krankheitsursachen kommen Infekte in Frage. Bei Gelenkrheumatismus, Ruhr, Erysipel und Scharlach, seltener bei Tuberkulose und Lues, kann es zu Entzündungen der Schilddrüse kommen, die ausheilen und in eine Sklerose übergehen. Des weiteren müssen als Ursache Operationen und Bestrahlungen von Basedow-Kranken bzw. von Kropfträgern genannt werden. Auch bei bester Bestrahlung und operativer Technik ist die Entwicklung eines postoperativen Myxödems nicht immer vermeidbar. Doch bleiben häufig Reste, die sich nach einiger Zeit regenerieren, so daß die Erkrankung unter diesen Umständen spontan ausheilen kann.

Unter den auslösenden Ursachen spielt der Eintritt der Menopause nach CURSCHMANN eine nicht unerhebliche Rolle. Die Tatsache, daß vielfach Frauen, die zahlreiche Kinder geboren haben, von der Krankheit betroffen werden, spricht dafür, daß eine gewisse Erschöpfung des endokrinen Systems hier mitspielt. Auch der Morbus Basedow kann sich, wie früher erwähnt, an ein Klimakterium anschließen. Ob sich ein Morbus Basedow oder ein Myxödem entwickelt, muß offenbar in der Konstitution begründet sein bzw. in dem Verhalten der Hypophyse, die als Folge des Ausfalls der Keimdrüsen sowohl vermehrt wie auch vermindert das thyreotrope Hormon produzieren kann. Im allgemeinen müssen wir jedoch sagen, daß die *Hypophyse* eine untergeordnete Rolle als Krankheitsursache spielt. Das thyreotrope Hormon hat sich beim Myxödem vermehrt im Blut gefunden, und auch die Tatsache, daß reine Myxödemfälle therapeutisch nicht auf das thyreotrope Hormon ansprechen, deutet darauf hin, daß der primäre Krankheitssitz fast immer die Schilddrüse selbst ist und nicht die Hypophyse bzw. die nervösen Zentren. Cerebrale Erkrankungen scheinen in einer Minderzahl ätiologisch eine Rolle zu spielen. RISAK beschrieb z. B. Fälle, die in ihrer Vorgeschichte eine Encephalitis lethargica bzw. Lues cerebrospinalis aufwiesen.

Als weiteres auslösendes Moment muß noch die Ernährung erwähnt werden. CURSCHMANN sah z. B. in der Kriegszeit eine deutliche Zunahme der Myxödemfälle, eine Beobachtung, die auch von anderer Seite bestätigt wurde.

4. Verlauf und Erkrankungsformen. Die Krankheitsentwicklung ist immer langsam und der Verlauf ein ausgesprochen chronischer. Unbehandelte Fälle siechen, wie die ältere Literatur lehrt, dahin, werden schließlich anämisch und kachektisch und erliegen einer sekundären Infektion. Es kommen auch spontane Heilungen vor bzw. ein Stehenbleiben der Krankheit in einem bestimmten Stadium. Nach operativer Entfernung der Schilddrüse entwickeln sich die ersten Symptome relativ rasch innerhalb von 1—2 Monaten.

HARTOGHE beschrieb als erster die *inkomplette Form*, die CURSCHMANN als „gutartiges, inkomplettes, chronisches Myxödem“ bezeichnet. Diese sind sicher sehr viel häufiger als das ausgeprägte Krankheitsbild. Wir fordern heute, daß drei Symptome, die wir von dem vollentwickelten Bild her kennen, vorhanden sein müssen. Sie finden sich vorwiegend bei Menschen der hypothyreoiden Konstitution, d. h. bei kleinen, kurzen, dickhalsigen, etwas fetten und phlegmatischen Personen mit kurzen plumpen Fingern, dickem Handrücken und etwas erniedrigtem Grundumsatz (J. BAUER). Die Kombinationsmöglichkeit der Symptome ist sehr mannigfaltig. So wurden beschrieben Kombinationen von Obstipation mit Adipositas und chronischem Ekzem bzw. Dermatitis verschiedenster Art oder Muskelschmerzen mit Müdigkeit und Schläffheit oder Kältegefühl und Menstruationsstörungen mit Haarausfall. Erwähnt seien hier auch die Fälle von chronisch deformierenden Arthritiden, für deren thyreogene Genese die Tatsache spricht, daß sie sich gut durch Schilddrüsenmedikation beeinflussen lassen. Neben der Gelenkerkrankung soll eine Empfindlichkeit gegenüber Kälte, Schlafsucht, Mattigkeit, Neigung zu flüchtigen Ödemen und Fettsucht, eine Obstipation und Menstruationsanomalien diesen besonderen Typ der thyreogenen Arthritiden charakterisieren. Auch die Frage der *thyreogenen Fettsucht* bedarf hier noch einer Erwähnung. v. NOORDEN meinte, daß der Mangel an Schilddrüseninkret in diesen Fällen nicht für die Entwicklung eines Myxödems, wohl aber für die einer Fettsucht ausreichend sei. Die Existenz einer thyreogenen Fettsucht ist von anderer Seite jedoch bezweifelt worden, da der myxödematöse Kranke nie fettstüchtig ist. Nervöse Formen des gutartigen Myxödems wurden vor allem von nordischen (SODERBERG und SUNDBERG) und amerikanischen Autoren (KRAUSS und Mitarbeiter) beschrieben. Es handelt sich um eine Kombination von cerebellaren oder thalamo-striären Symptomen mit Hypothyreoidismus. ZONDEK beschrieb ein kardiales Äquivalent, das durch Bradykardie, Herzdilatation und Hypertonie charakterisiert ist. Aus dem Ganzen ergibt sich, daß diese inkompletten Formen außerordentlich mannigfaltig sind und besonders in diagnostischer Hinsicht Schwierigkeiten bereiten. Es kann auch durchaus nicht als sicher gelten, ob alle diese verschiedenen Krankheitssymptome, die hier aufgezählt wurden, tatsächlich mit einem Hypothyreoidismus im Zusammenhang stehen. Die Besserung der Symptome nach Schilddrüsenzufuhr ist kein unbedingt schlüssiger Beweis, da hier auch unspezifische Wirkungen, wie die Fettsuchtbehandlung mit Schilddrüsensubstanz lehrt, eine Rolle spielen können.

5. Prognose. Die *Prognose* der Erkrankung ist restlos abhängig von der Therapie. Bei ausreichender Therapie verhalten sich die Kranken wie Gesunde. RAVEN beschrieb einen Fall, der bei ständiger Zufuhr von Schilddrüsensubstanz 94 Jahre alt wurde.

6. Diagnose und Differentialdiagnose. Die Diagnose ausgesprochener Fälle von Myxödem ist nicht schwer. Das Aussehen der Kranken, die Beschaffenheit der Haut, der Klang der Stimme und schließlich der erniedrigte Grundumsatz sichern die Diagnose. Das Ödem unterscheidet sich von dem Ödem von Herz- und Nierenkranken durch die ganz universelle Lokalisation und die Tatsache, daß Dellen auf Druck nicht bestehen bleiben. Schwierigkeiten in der Diagnose bestehen nur für die eben beschriebenen inkompletten Formen. Sie lassen sich

häufig mit Sicherheit überhaupt nicht diagnostizieren. Wenn auch nicht unbedingt alle Symptome, die sich auf Schilddrüsentherapie bessern, mit einem Hypothyreoidismus im Zusammenhang zu stehen brauchen, so ist andererseits doch die Schilddrüsenbehandlung in ihrem Erfolg so sicher und eindeutig, daß hier eine Diagnose ex juvantibus gestattet ist. Bei diesen larvierten Formen ist es nur erforderlich, daß man überhaupt daran denkt, daß eine Schilddrüsenstörung zugrunde liegen könnte. Des weiteren müssen wir für die Diagnose fordern, daß mindestens drei für das Myxödem charakteristische Symptome vorhanden sind.

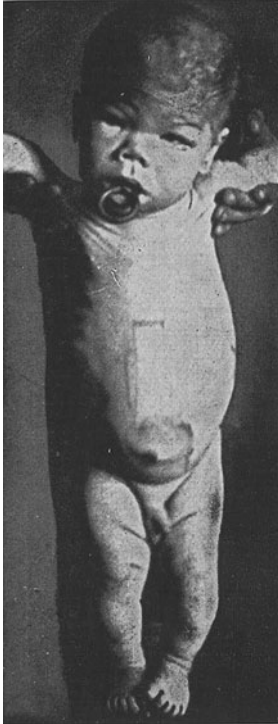


Abb. 49.
Angeborene Aplasie, schwerer Fall,
4 $\frac{1}{2}$ Jahre, 70 cm. Offene Fontanelle.
Extreme Atrophie. Schädel-,
Extremitäten, Nabeltiefstand.
(Nach SIEGERT.)

b) Das Myxödem des Kindes.

Das infantile Myxödem ist ebenfalls über alle Länder verbreitet und läßt keine Beziehungen zu Kropf und Kretinismus erkennen. Das weibliche Geschlecht ist auch hier bei weitem bevorzugt.

Bei dem kindlichen Myxödem müssen wir zwei Formen unterscheiden, je nachdem, ob der Schilddrüsenmangel angeboren ist oder sich erst später entwickelt. Zu den bei dem Erwachsenen bereits geschilderten Symptomen treten bei dem Kind noch eine Hemmung der Entwicklung und des Wachstums und ein cerebraler Defekt hinzu. Diese das kindliche Myxödem charakterisierenden Symptome sind in ihrer Intensität von dem Zeitpunkt abhängig, an dem der Schilddrüsenmangel einsetzt (s. Abb. 49).

1. Symptomatologie. Das *Größenwachstum* der Kinder mit Hypothyreoidismus ist stark verzögert. Die Kinder bleiben Zwerge, die pro Jahr nur wenige Millimeter wachsen (s. Abb. 49). Die langen Röhrenknochen sind kurz, plump und fest. Besonders charakteristisch ist das verzögerte Auftreten der Knochenkerne und das Fehlen des Epiphysenschlusses (s. Abb. 50a und b). Die *Knochenkerne* an Hand und Fuß können noch bis zum 10. Lebensjahr fehlen. Auch die epiphysären Knochenkerne treten verzögert auf und wandeln sich mitunter nie in Knochen um. An den unteren Diaphysenenden beschrieben GÖTZKY und WIELE dunkle, in regel-

mäßigen Abschnitten übereinandergelagerte Ringe, die sie als Ausdruck einer periodisch auftretenden thyreogenen Hemmung der Knochenbildung auffassen und als „Jahresringe“ bezeichnen. Am Schädelknochen ist der Fontanellenschluß verzögert. Es sind Fälle beschrieben, in denen im 20. Lebensjahr noch eine offene Fontanelle gefunden wurde. Die starke Einziehung der Nasenwurzel ist die Folge einer mangelhaften Entwicklung des Keilbeines. Die häutig angelegten Knochen entwickeln sich normal, so daß der Schädel im Verhältnis zu dem kleinen Rumpf zu groß erscheint und durch die eingesunkene Nasenwurzel die charakteristische Form erhält.

Weitere charakteristische Änderungen finden sich an dem *Zahnsystem*. Die Milchzähne kommen verspätet zum Durchbruch und sind schlecht entwickelt. Auch der Zahnwechsel tritt verspätet bzw. unvollkommen auf. Doppelte Zahnreihen mit persistierenden Milchzähnen sind nicht selten. Die Zähne stehen weit auseinander, sind geriffelt und ausgezackt und neigen stark zur Caries.

Die *Zunge* ist stark vergrößert und ragt etwas aus dem meist geöffnet gehaltenen Mund heraus. Als Folge des Druckes der vergrößerten Zunge stehen die Zähne nach vorn und außen. Der Gaumen ist steil und in der Mitte rinnenförmig vertieft. Es besteht starker Foetor ex ore mit reichlichem Speichelfluß.

Die Störungen der *Haare* und *Nägel* sind ähnlich wie bei dem Erwachsenen. Die Haargrenze ist tief in die Stirn herabgezogen. Adenoide Wucherungen in Nase und Rachen sind immer vorhanden.

Die *geschlechtliche Entwicklung* bleibt stark hinter der Norm zurück.



Abb. 50 a.



Abb. 50 b.

Abb. 50 a. Röntgenbild der Hand eines 9jährigen Knaben mit infantilem Myxödem. Außerordentliche Verzögerung der Ossifizierung; nur 3 Knochenkerne der Handwurzelknochen.

Abb. 50 b. Röntgenbild der Hand eines normalen 9jährigen Knaben. (Nach CURSCHMANN.)

Die äußeren Genitalien sind klein, Leistenhoden bzw. völlig fehlender Descensus ist die Regel. Beim Mädchen sind die großen Labien nur unvollkommen ausgebildet, so daß sie die kleinen nicht völlig decken. Der Uterus ist hypoplastisch, die Menstruation tritt in unbehandelten Fällen nicht ein. Auch die sekundären Geschlechtsmerkmale entwickeln sich nicht bzw. nur unvollkommen. Der Stimmwechsel bleibt aus, ebenso die Sekundärbehaarung. Die Brustdrüse ist äußerlich meist sehr gut entwickelt. Auch das Becken nimmt die weibliche Form an. Der Sexualtrieb entwickelt sich nicht.

Am auffallendsten sind die *motorischen und geistigen Defekte*. Die Kinder lernen erst spät ihren Kopf halten, Sitzen, Stehen und Laufen. Der Gang ist watschelnd und unbeholfen. Sie sind apathisch und unbeweglich. Die Intelligenz kann bis zur völligen Verblödung herabgesetzt sein. Bei schwersten Graden lernen die Kinder nie richtig Sprechen und bringen nur mit rauher Stimme einige unartikulierte Laute hervor. Sie sind affektiv stumpf und zeigen keine seelischen Regungen. Bei leichteren Graden oder erst im späteren Lebensalter einsetzendem Schilddrüsenausfall sind diese Änderungen geringfügig. Die Kinder lernen richtig sprechen, wenn auch die geistige Entwicklung verspätet beginnt.

KORNFELD und PICHLE schildern die hypothyreotischen Kinder auf Grund ihrer heilpädagogischen Maßnahmen wie folgt: Es bestehen eine schwere Schädigung der psychischen Aktivität, Interessenlosigkeit, Aufmerksamkeits- und Phantasie-mangel. Visuelle Eindrücke werden überwiegend aufgenommen und verarbeitet, während die auditive Sphäre eine schwere Schädigung ohne eigentliche Beeinträchtigung des Hörvermögens aufweist. Urteilsbildung, höhere Begriffsbildung und aktive Willensakte sind selten zu erreichen. In manueller Hinsicht sind die Kinder ungeschickt. Das, was an Können und Wissen zu erreichen ist, beruht im wesentlichen auf Nachahmung. Rechenleistungen sind kaum zu erzielen. Einfache mechanische Beschäftigungen sind erlernbar und die Kinder können so in die Lage gesetzt werden, später selbst ihren Lebensunterhalt zu verdienen. In ihrem Charakter sind die Kinder meist gutmütig und friedfertig.

Von den Sinnesorganen ist das *Gehör* am häufigsten gestört, die herabgesetzte Hörfähigkeit wird als Folge einer myxödematösen Weichteilschwellung angesehen.

Die Sehnenreflexe sind lebhaft. Spastische Zustände gehören nicht zu dem reinen Bild der Erkrankung und lassen an eine begleitende degenerative Schädigung des zentralen Nervensystems denken. Auch die Kombination mit Tetanie gehört zu den Ausnahmen.

Die *übrigen Symptome* gleichen weitgehend denjenigen beim Myxödem des Erwachsenen. Die Veränderung der Haut, die trocken, leicht gelblich gefärbt und faltig wird, lokalisiert sich vorwiegend im Gesicht, am Hals und an den Supraclaviculargruben. Der Bauch ist infolge der teigigen Schwellung der Haut und der schwachen Muskulatur stark vorgewölbt, der Nabel steht tief. Eine Nabelhernie ist immer vorhanden. Geringe Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, eine hartnäckige Obstipation und kleine Harnmengen sind weitere Charakteristika. Die Kinder sind meist auch sehr unsauber. Der Grundumsatz ist erniedrigt, die Stickstoffausscheidung herabgesetzt. Die Kreatinausscheidung, die bis zur Pubertät physiologisch ist, fehlt, ein diagnostisch unter Umständen gut verwertbares Symptom. Die Körpertemperatur ist niedrig; an den Capillaren findet sich eine Entwicklungshemmung. Die Anämie ist meist stärkeren Grades als beim Erwachsenen. Im weißen Blutbild bestehen Leukopenie, relative Lymphocytose und Eosinophilie. Die Schilddrüse ist kaum zu tasten, ein Kropf besteht nicht.

2. Pathologische Anatomie. Ein völliger Mangel der Schilddrüse wird *pathologisch-anatomisch* nur selten festgestellt. Am häufigsten finden sich bei den angeborenen Formen Schilddrüsenreste am Zungengrund. An der Stelle der Schilddrüse bestehen dann meistens bronchogene Cysten. Auch eine angeborene Unterentwicklung der an normaler Stelle liegenden Schilddrüse kann die Ursache der Erkrankung sein. Die Veränderungen an den übrigen Organen entsprechen denen des Erwachsenen. Am Skeletsystem besteht eine deutliche Hemmung der enchondralen und periostalen Ossifikation. Histologisch findet sich ein kleinzelliger Knorpel mit vermehrten Markkanälen. Das osteoide Gewebe in dem Perichondrium wird völlig vermißt. Die Knorpelgrundsubstanz ist zerklüftet. Die primitiven Markräume sind spärlich und kurz. In den Röhrenknochen findet sich meistens Fettmark.

3. Pathogenese und Ätiologie. Die Erkrankung ist ebenso wie die des Erwachsenen Folge einer verminderten Schilddrüsenfunktion. Die Schilddrüse ist entweder organisch erkrankt oder minder entwickelt. Wir unterscheiden entsprechend eine angeborene Athyreose bzw. Hypothyreose von einer erst nach der Geburt erworbenen. Bei den kongenitalen Fällen handelt es sich um eine primäre Bildungsanomalie. Dafür spricht vor allem der häufige Befund einer heterotopen Schilddrüse am Zungengrund. Eine völlige Athyreose ist äußerst

selten, und die Träger sind nicht lange lebensfähig. Nach WAGNER-JAUREGG braucht nicht immer eine Mißbildung vorzuliegen. Es können auch entzündliche Prozesse in der Embryonalzeit voraufgegangen sein, welche die Schilddrüse zerstört haben. Als Ursache der im Kindesalter erworbenen Erkrankung kommen dieselben ätiologischen Momente — in erster Linie Infektionen — in Frage wie bei dem Erwachsenen.

4. Verlauf und Erkrankungsformen. Die Schwere des Zustandes ist abhängig von dem Zeitpunkt, zu dem der Schilddrüsenausfall eingetreten ist. Bei kongenitalem Mangel entwickeln sich die Zeichen des Myxödems im Laufe des 1. Lebensjahres. Die erworbenen Fälle kommen meist in dem 5. Lebensjahr zur Beobachtung. Doch gibt es auch erworbene Erkrankungen, die sich viel früher entwickeln, so daß eine Entscheidung, ob kongenital oder erworben häufig nicht zu fällen ist. Die Kinder mit Thyreoaplasie machen bei der Geburt meist einen normalen Eindruck und zeigen bis zum 5.—6. Monat eine normale Entwicklung. Im mütterlichen Organismus erhält das Kind noch die nötigen Thyroxinmengen von der Mutter, und auch in der Muttermilch ist noch Thyroxin enthalten. Zuerst fallen den Eltern die Bewegungsarmut, die Apathie und Stumpfheit, die verminderte Nahrungsaufnahme, der seltene Stuhlgang und die kleinen Harnmengen auf. Dann entwickelt sich das voll ausgeprägte Krankheitsbild mit Makroglossie, erschwerter Nasenatmung und den Hautveränderungen relativ rasch. Die kongenitalen Fälle zeigen einen schweren Verlauf und ausgeprägtere Symptome. Ohne Behandlung bleibt die Sprache völlig aus, und die motorischen wie geistigen Defekte sind hochgradig. Je später das Myxödem auftritt, desto geringer sind die geistigen Störungen und desto mehr gleicht es den Veränderungen des Erwachsenen. Spontane Remissionen sind auch bei angeborenem Myxödem möglich. Die Franzosen kennen noch einen *myxödematösen Infantilismus*, der wie folgt beschrieben wird: Bei den Kranken ist die Größe etwas unter normal; sie haben einen vorstehenden Bauch, blasse Hautfarbe, leicht gehemmte geistige Entwicklung und unternormalen Grundumsatz. Die Kinder zeichnen sich durch größere Kindlichkeit aus und die Pubertätsentwicklung bleibt aus. Die Erfolge der Schilddrüsenbehandlung sind ausgezeichnet.

5. Prognose. Unbehandelte kongenitale Kranke leben meist nur einige Monate bis Jahre. Im wesentlichen ist die Prognose abhängig von der richtigen Erkennung des Zustandes und der möglichst zeitig einsetzenden Therapie.

c) Der endemische Kretinismus.

Der endemische Kretinismus ist eine an bestimmte Gegenden gebundene Erkrankung, die sich in einer Kombination von Entwicklungshemmungen und regressiven Veränderungen äußert, deren Ursachen zum größten Teil in einer sehr früh einsetzenden Schilddrüseninsuffizienz gelegen ist. Wachstumsstörungen, Kropfbildungen, Taubstummheit und schwere geistige Defekte sind die Symptome der ausgeprägten Fälle.

1. Vorkommen. Der Kretinismus kommt nur in den Gegenden vor, in denen auch der Kropf endemisch ist. In Europa sind dies die Nord- und Südabhänge der Alpen. In der Ost-Westrichtung findet sich ein Maximum im Osten in der Steiermark und im Westen in den Tälern Savoyens. Die deutschen Alpen sind fast frei von der Erkrankung, doch wird über das Vorkommen in den Seitentälern des Schwarzwaldes, der schwäbischen Alp, am Oberlauf des Neckars und seiner Nebenflüsse und des Mains berichtet. Im Vergleich zu älteren Mitteilungen scheint die Endemie hier jedoch wesentlich zurückgegangen zu sein (WILLER). Auch in Baden, im Thüringer Wald und im Erzgebirge kommen nur noch ganz vereinzelt Fälle vor. Außer in den Alpen gibt es noch Distrikte

in Südschweden, nördlich von Oslo, am Nord- und Südhang der Pyrenäen, in den Karpathen, im Ural und am Kaukasus. Afrika und Australien sind frei von der Erkrankung. In Asien kommt sie an den Abhängen des Himalajas und Altaigebirges in Birma, China, Sibirien, auf Ceylon, Sumatra und Java vor. Japan ist frei davon. In Amerika sind Kretingebiete in den Kordilleren, Kolumbien sowie in Kalifornien (Kropfhäufigkeit in Europa siehe die Karte von PFLÜGER). In den von der Erkrankung befallenen Gebieten ist ihre Verbreitung nicht gleichmäßig. Neben stark verseuchten Distrikten finden sich völlig freie Gegenden. Ebenso wie beim Kropf sind die mittleren Höhenlagen und die Täler bei ihrem Ausgang in die Ebene bevorzugt. Auch in der Tiefebene, so auf der Donauinsel Schütt, kommt Kretinismus vor. Es handelt sich um eine Erkrankung der

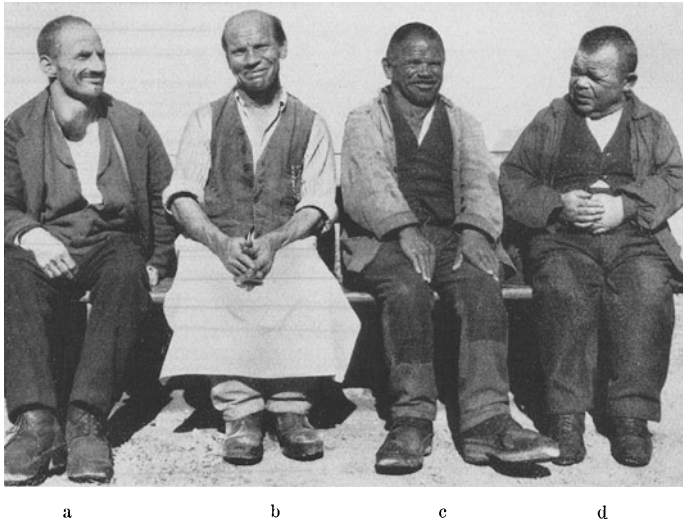


Abb. 51 a—d. Gruppe von Kretinen, a, b, c mit Kropf, d ohne Kropf (Anstalt Riggisberg).
(Nach F. DE QUERVAIN und C. WEGELIN.)

Binnenländer, die in Küstennähe nicht zur Beobachtung kommt. Die Häufigkeitsverteilung wechselt: Gegenden, die früher stark befallen sind, können heute frei sein und umgekehrt.

Die Erkrankung findet sich bei beiden Geschlechtern im gleichen Maße. Eine besondere Rassendisposition gibt es nicht, wie die voraufgehende Aufzählung zeigt.

2. Symptomatologie. Der Kretin ist charakterisiert durch ein eigenartiges, stumpfes, mitunter etwas verschmitztes Gesicht, kleine Statur, leicht vornübergebeugte Haltung, watschelnden Gang, rau und unschön klingende Sprache, Schwerhörigkeit und mehr oder weniger ausgeprägte geistige Defekte (s. Abb. 51 a—d). In dem Aussehen der Kretins besteht selbst in Gliedern ein und derselben Familie eine recht große Differenz, die nach DIETERLE z. B. weit größer ist als beim Myxödem. Je nach der Schwere der Störung unterscheidet man drei Grade, den Vollkretin, Halbkretin und Kretinösen. Über die Schwierigkeiten dieser Einteilung, deren Grenzziehung dem subjektiven Ermessen anheimgestellt ist, wird später noch zu berichten sein. Wichtiger ist, wie DE QUERVAIN betont, die Unterscheidung in Kretins mit und ohne Kropf, da diese beiden Gruppen sich in ihren Symptomen in mancherlei Hinsicht unterscheiden. Die Kardinalsymptome der Erkrankung zeigen in dem Grad ihrer Ausprägung eine große Variation. Eine gesetzmäßige Beziehung zwischen der Schwere der einzelnen Störung scheint nicht vorzuliegen.

Die Vielgestaltigkeit des Symptombildes äußert sich schon in dem *Wachstum*. Bei dem Kretin funktioniert die Schilddrüse noch bis zu einem gewissen, individuell sehr verschiedenen Grad. Daher kommen alle Abstufungen einer thyreogenen Wachstumsstörung vom hochgradigen Zwergwuchs bis zu einem nahezu normalen Wuchs vor. Bei den kropflosen Kretins ist die Wachstumsstörung immer stärker als bei den Kropfträgern. Bei ersteren wird eine Körperlänge von 1,50 m selten überschritten. In seinen Körperproportionen entspricht der Kretin keiner Stufe der normalen menschlichen Entwicklung. Nach FINKBEINER besteht eine Verkürzung der Unterschenkel, eine verhältnismäßig große Rumpflänge, verhältnismäßig kurze Ober- und relativ lange Unterarme. Besonders auffallend ist auch das Mißverhältnis zwischen Längen- und Breitenwachstum. Letzteres überwiegt stark und ist verhältnismäßig wenig gestört. Der Kopf ist relativ groß.

Die röntgenologische Untersuchung des *Skelets* zeigt die Charakteristika der thyreogenen Wachstumshemmung. Auch hier finden sich die stärksten Grade bei den kropflosen Zwergkretins. Die Epiphysenfugen bleiben bis in das 2. evtl. auch 3. Lebensjahrzehnt offen, und die Knochenkernbildung erleidet eine starke Verzögerung. Das Röntgenbild des Handskelets im Vergleich zu demjenigen der Norm ergibt hier den besten und raschesten Aufschluß. Die Wachstumsstörung betrifft die einzelnen Knochen

nicht gleichmäßig, so daß aus diesem Grunde ein unproportioniertes Skelet die Folge ist. Die Wachstumshemmung kann sich manchmal sogar auf einen Skeletabschnitt, wie die Schädelbasis, beschränken (WEGELIN).

Degenerative *Veränderungen an den Gelenken* kommen häufig vor. Das Hüftgelenk ist meist am schwersten gestört, da die Femurkopfeiphyse sich nur verzögert bildet. Als Folge dieser Hemmung kommt es im späteren Entwicklungsalter zu Deformierungen und Veränderungen, die schweren Arthropathien ähneln, sich aber in ihrem Verlauf und histologischen Befund von diesem Krankheitsbild unterscheiden (LOOSER). Man spricht von einer Kretinenhüfte (s. Abb. 52).

Die eigenartige und charakteristische *Gesichtsbildung* beruht auf Besonderheiten der Wachstumsstörung des Schädels in Verbindung mit gewissen Weichteiländerungen. Die Verknöcherung der Schädelbasis ist verzögert und ihr Wachstum geringer als das der Schädelkalotte. Breite und Umfang des Schädels entsprechen etwa der Norm, seine Länge und Höhe sind vermindert. Der Gesichtsschädel ist relativ klein, niedrig und breit. Die Nasenwurzel ist tief eingezogen, die Jochbeine springen weit vor ebenso der massive Unterkiefer. Die Weichteile des Gesichtes zeigen ähnliche Verhältnisse, wie wir sie vom



Abb. 52. Kretinenhüfte, der Osteochondritis deformans juvenilis ähnlich, 16jähriger Kretine mit kleinem Kropf. (Nach F. DE QUERVAIN und C. WEGELIN.)

Myxödem her kennen. Sie sind polsterartig verdickt. Die Stirn ist runzelig und flach, der Haaransatz tief herabgezogen. Die Augen liegen weit auseinander und erscheinen durch die Verdickung der oberen Augenlider schlitzförmig. Die Weichteilschwellung ist in der Wangengegend besonders ausgeprägt. Die Nase sitzt mit breitem Rücken flach auf. Die Nasenflügel sind breit und dick. Diese Gesichtsbildung ist bei den kropfflosen Kretins stärker ausgeprägt als bei den Kropfträgern. Bei letzteren kommen die Rasse und Familieneigentümlichkeiten in der Gesichtsbildung durchaus noch zur Geltung.

Die 1. und 2. *Dentition* erfolgt stark verzögert. Die verspätet gebildeten Zähne stehen leicht nach außen vor, als Folge der etwas großen und plumpen Zunge. Die Zahnformen sind wenig differenziert und die einzelnen Zähne mißfarben und geriffelt. Stellungsanomalien und persistierendes Milchgebiß, das zu doppelten Zahnreihen führt, sind häufig. Die besondere Neigung zu Zahncaries, die von früheren Untersuchern wiederholt betont wurde, wird neuerdings bestritten.

Auch die Veränderungen der *Haut* sind bei kropfflosen Kretinen ausgeprägter als bei den Kropfträgern. Sie verlieren sich bei beiden im vorgeschrittenen Alter. Es finden sich die vom Myxödem her bekannten Änderungen, unter Bevorzugung des Gesichtes, der Supraclaviculargruben und der oberen Extremitäten. Zur Zeit des Pubertätsalters treten diese Änderungen zurück, und die Haut des älteren Kretins ist trocken, leicht gelblich bis braun gefärbt, stark schuppig und auf der Unterlage stark verschieblich. Auf der Stirn bestehen regelmäßig einige Querfalten, die zusammen mit der trockenen Beschaffenheit und dem leicht gelblichen Kolorit dem Gesicht einen alten Ausdruck verleihen.

Das *Haar* ist trocken und ohne Glanz, ausgesprochen borstig und fast ohne Ausnahme von dunkler Farbe. Die Augenbrauen sind ebenso wie die Sekundärbehaarung spärlich. Auch diese Änderungen sind bei kropffigen Kretinen weniger vorhanden.

Die *Muskulatur* ist mangelhaft entwickelt und wenig leistungsfähig. Die leicht vornüber geneigte Haltung, der schlurfende Gang, die Neigung zu Bauchbrüchen zeigen die Muskelschwäche an. Doch können Kretins andererseits durchaus Muskelarbeit verrichten. Auch hier zeigen die Kropfträger den leichteren Grad der Störung.

Die Angaben über die Häufigkeit des *Kropfes* bei Kretinismus differieren sehr stark. In den einzelnen Endemiegebieten bestehen offenbar große Unterschiede. Bei mindestens der Hälfte besteht ein Kropf. Ein Teil hat eine anscheinend normale, ein weiterer eine überhaupt nicht palpable Schilddrüse. Ein einheitliches Verhalten gibt es demnach nicht. Von der Athyreose bis zum exorbitant großen Kropf kommen alle Übergänge vor.

Die *genitale Entwicklung* ist bei beiden Geschlechtern und auch hier wieder bei den kropfflosen Kretins stärker gehemmt als bei den Kropfträgern. Eine Pubertätsentwicklung gibt es kaum. Die Schambehaarung kann fast ganz fehlen. Die äußeren Genitalien bleiben klein und unterentwickelt. Der Geschlechtstrieb ist bei Vollkretins gleich Null. Dies gilt mehr für die Männer als für die Frauen, bei denen es mit der Pubertät zum Auftreten von Menstruationen kommt, die aber nie zu einem regelmäßigen Zyklus führen. In leichteren Fällen von Kretinismus kann Gravidität auftreten, die normal abläuft. In dem Maße, wie die übrigen Störungen (Wachstum usw.) geringfügiger sind, ist auch die Sexualentwicklung und Betätigung der Norm mehr genähert. Halbkretins können Kinder bekommen, doch kann das allgemein verengte Becken Geburtsschwierigkeiten machen.

An der *Hypophyse* haben sich histologische Änderungen gefunden, über die später berichtet werden soll. Die Sella ist häufig etwas groß. Sonstige Zeichen

einer Funktionsstörung der Hypophyse bestehen nicht, es sei denn, daß die fehlende Genitalentwicklung mit der Hypophyse im Zusammenhang steht, worüber sich noch nichts Sicheres aussagen läßt.

Die *inneren Organe* zeigen kein besonderes Verhalten. Stuhlträgheit und Obstipation ist sehr häufig. Die vom Myxödem bekannten Herzstörungen fehlen meistens. Das Herz ist klein, das Elektrokardiogramm normal, im Kymogramm findet man eine verminderte Herzbewegung im Spitzengebiet, die als Ausdruck einer konstitutionellen Minderwertigkeit und raschen Ermüdbarkeit gewertet wird. Das *Gefäßsystem* ist hypoplastisch. $\frac{4}{5}$ der Fälle zeigen ganz unendifferenzierte Capillaren, doch ist dieser Befund nicht charakteristisch, da sich ähnliche Änderungen auch bei Schwachsinnigen anderer Art gefunden haben. Ihre Abhängigkeit von der Schilddrüsenfunktion, wie sie von JAENSCH und Mitarbeitern angenommen wurde, ist noch strittig.

Im *Blutbild* findet sich eine geringgradige sekundäre Anämie mit gleichmäßiger Herabsetzung von Hämoglobin und Erythrocyten. Im weißen Blutbild überwiegen bei kropfigen Kretins die Lymphocyten (WYDLER).

Der *Jodgehalt* des Blutes ist bei Kretinen um die Hälfte niedriger als bei gesunden Kontrollpersonen des Endemiegebietes. Auch bei Belastungen wird der niedrige Jodspiegel festgehalten. Der Blutjodgehalt stellt sich offenbar nach dem Bedarf der Schilddrüse ein. Das Kropfvenenblut bei Kretinen zeigt im Gegensatz zu dem beim Basedow und beim gewöhnlichen Kropf biologisch keine Thyroxinwirkungen. Das Kretinenblut enthält die antithyreotoxischen Substanzen in erhöhtem Maße (s. S. 131).

Der *Sauerstoffverbrauch* ist bei Kretins, soweit sie sich überhaupt untersuchen lassen, in der Regel vermindert gefunden worden. Bei kropflosen ist er stärker herabgesetzt als bei Kropfträgern, doch bei beiden selten so stark wie beim Myxödem. Auch die übrigen Stoffwechseländerungen ähneln denen beim Myxödem. Die etwas erniedrigte Stickstoffausscheidung steigt jedoch nach Schilddrüsenzufuhr nicht an. Die Empfindlichkeit gegenüber Insulin infolge träger Glykogenmobilisierung findet sich in demselben Maße wie bei Hypothyreose.

Die Prüfung des *Nervensystems* stößt wegen der geistigen Defekte häufig auf Schwierigkeiten. Die Sensibilität der Haut für Berührung und Schmerz ist herabgesetzt. Die Sehnenreflexe sind lebhaft und gesteigert. Die Statik und Motorik zeigen nie eine derart feine Ausbildung wie beim Gesunden. Dies äußert sich bereits in der charakteristischen Haltung. Der Kopf des Kretins sinkt leicht nach vorne, die Arme hängen schlaff herab, beim Gehen, das mehr einem Vorwärtsschieben gleicht, ist der watschelnde Gang besonders charakteristisch, bei dem Kopf und Rumpf im Tempo des Gehens mitwackeln. Der Bauch wird nach vorn gestreckt, das Becken nach hinten gehalten und die Beine sind leicht gebeugt. Dieser charakteristische Gang ist beim Zwergkretin ohne Kropf ausgeprägter als beim Kropfträger. Er ist zum Teil durch die arthropathischen Änderungen des Hüftgelenkes bedingt, zum Teil Folge der neuromuskulären Störung; denn er wird auch bei intaktem Hüftgelenk in ähnlicher Weise beobachtet. Auch alle willkürlichen Bewegungen sind plump und tapsig. Sie werden langsam und ohne Affekt ausgeführt. In ganz schweren Fällen lernen die Menschen überhaupt nicht Gehen, sondern bewegen sich nur kriechend fort. Automatismen, choreatische, tetanische oder epileptische Krämpfe gehören nicht zum eigentlichen Bild des Kretinismus. Tetanische Symptome wurden nur von McCARRISON im Himalaja-Gebiet beobachtet, aber nie in europäischen Endemiegebieten.

Unter den Störungen der *Sinnesorgane* sind die Herabsetzung des Gehörs und die Sprachstörung, die bis zur völligen Taubstummheit gehen, ein besonders wichtiges und charakteristisches Symptom. Von völliger Taubheit bis zu

annähernd normalem Hören kommen alle Abstufungen vor. Nach BIRCHER ist bei 80% aller Taubstummen der Schweiz der Kretinismus die Ursache. Nach WYDLER zeigte nicht einer der von ihm untersuchten 111 Kretinen normales Gehör mit normaler Sprache. Die Taubheit kann bei larvierten Formen das hervorstechende Symptom sein. Der Grad der Hörstörungen geht mit der Schwere der sonstigen Erkrankung nicht parallel. Nach den Untersuchungen von SIEBERMANN und NAGER liegt die Ursache für die Gehörstörung in Veränderungen des Mittelohres. Entwicklungshemmungen in den corticalen Zentren können auch eine Rolle spielen (FALTA). Die Sprache ist monoton, die Artikulation unscharf und verwaschen. Hörvermögen, Sprachvermögen und Intelligenz hängen eng zusammen. Bei stärkerer Gehörstörung und noch leidlicher Intelligenz ist ein recht befriedigendes Sprachvermögen durch Erziehung möglich. Bei relativ gutem Gehör und starkem Intelligenzdefekt bleibt auch die Sprache sehr unvollkommen und kann in schweren Fällen auf völlig unartikulierte Laute beschränkt bleiben. Wie der ganze motorische Apparat, so ist auch die Motorik der Sprechbewegung plump, verlangsamt und vergrößert. Hierzu kommt die Einengung der Empfänglichkeit für Sinnesreize und die Einengung der seelischen Fähigkeiten.

Der Gesichtssinn ist meist normal, Augenhintergrundsveränderungen fehlen. Ein Strabismus kommt nicht selten vor.

Der Grundzug der *Psyche* des Kretins ist der geistige Torpor, d. h. der Mangel an Aktions- und Reaktionsbereitschaft in intellektueller wie seelischer Hinsicht (WAGNER-JAUREGG). DE QUERVAIN schildert den Kretin wie folgt: Er läßt jede Unternehmungslust und Aktivität vermissen. Er ist ausgesprochen konservativ und beharrend und hält an allem einmal Erlernten hartnäckig fest. Bei komplizierteren Leistungen versagt er. In der Schule können Lesen, Schreiben und Religion ganz gut erledigt werden. Das Rechnen stößt aber immer auf Schwierigkeiten. Das Festhalten an dem einmal Erlernten zeigt sich auch in einem meist guten Gedächtnis besonders für Personen. Das gute Ortsgedächtnis wird immer wieder hervorgehoben. Auch der taubstumme Kretin findet sich ohne Schwierigkeiten wieder zu seinem Aufenthaltsort zurück. Die Hauptquelle des Lernvermögens ist der Nachahmungstrieb. Der Kretin zeigt weiter einen ausgesprochenen Sammeltrieb, der sich aber häufig auf völlig unsinnige Dinge erstreckt. Im Gegensatz zu der sonstigen Trägheit zeigen Kretins gelegentlich Schlagfertigkeit und Mutterwitz.

In affektiver Hinsicht sind sie wenig ansprechbar, doch zeigen sie für erwiesene Wohltaten eine deutliche Dankbarkeit und ein gutes Gedächtnis. Im übrigen leben sie möglichst für sich still und zufrieden dahin, ohne Alltagsorgen und völlig unbekümmert um ihren Lebensunterhalt und ihre Zukunft. Soweit sie zu Arbeitsleistungen fähig sind, wird die Arbeit ohne Eifer und innere Anteilnahme geleistet. Die sexuelle Erregbarkeit ist bei Männern sehr gering. Bei nicht zu schwer gestörten Frauen etwas größer, doch sind auch bei diesen Muttertrieb und Mutterinstinkte schlecht entwickelt, so daß etwa vorhandene Kinder in jeder Hinsicht vernachlässigt werden. Eine Pubertätsentwicklung mit ihren ganzen seelischen Umstellungen kennt der Kretin nicht, wie überhaupt sein Leben sehr gleichmäßig dahingeht ohne das Auf und Ab der Lebensphasen des Gesunden.

Zwischen den Kretins mit und ohne Kropf besteht auch in psychischer Hinsicht insofern ein Unterschied, als erstere eine allgemeine Herabsetzung der geistigen Fähigkeiten aufweisen, den typischen thyreogenen Schwachsinn zeigen und in schweren Fällen, wie DE QUERVAIN es ausdrückt, „kurzweg ein Trottel“ sind. Der Zwergkretin zeigt ein verschmitzt fröhliches Aussehen, Schlagfertigkeit und Mutterwitz.

3. Pathologische Anatomie. Für den Kretinismus charakteristische Veränderungen der histologischen Schilddrüsenstruktur gibt es nicht. Das gemeinsame Kennzeichen der mannigfaltigen Formen sind degenerative Zeichen des Drüsengewebes, verbunden mit Atrophie und Sklerose. Bei kropfflosen Kretinen findet sich die Schilddrüse stark untergewichtig. Histologisch zeigt sie sehr kleine Follikel, Degenerationszeichen im Kern, Protoplasma der Drüsenzellen und eine ausgesprochene Bindegewebsvermehrung. Bei älteren Kretins findet sich reichlich Fettgewebe als Ersatz des untergegangenen Drüsengewebes. Fast in jeder Drüse finden sich regenerative Epithelwucherungen in Form von kleinen Drüsenbläschen, die in ihrem Zentrum Kolloid enthalten. Aus diesen können sich typische, scharf begrenzte Adenomknoten entwickeln. Der Kretinenkropf ist fast immer knotig und nur selten diffus. In dem Epithel der Kropfknoten kommen dieselben degenerativen Erscheinungen an den Zellen und dieselbe Bindegewebsvermehrung zur Beobachtung wie in der kropffreien Kretinenschilddrüse. Kolloide Knoten sind sehr viel seltener. Bei den seltenen Fällen von Struma diffusa handelt es sich meistens um parenchymatöse Strumen mit kleinfollikulärem Bau. Klinisch sind diese Fälle leichter und zeigen keine sehr ausgesprochenen Wachstumsstörungen. In der Kretinenschilddrüse sind demnach alle Zeichen einer verminderten, doch nicht die einer völlig aufgehobenen Funktion vorhanden. Man darf wohl annehmen, daß die Kropfknoten zum Teil noch in der Lage sind, Thyroxin zu bilden und daß sich daher der Unterschied zwischen den Kretinen mit und ohne Kropf erklärt. Auch der Jodgehalt und das Verhalten bei der biologischen Prüfung zeigen an, daß die Funktion der Drüse wohl wesentlich herabgesetzt, doch nicht völlig aufgehoben ist.

Die charakteristischen Änderungen des *Skelets* wurden schon in dem klinischen Teil beschrieben. Histologisch findet sich die Knorpelwucherungszone vermindert bzw. völlig aufgehoben. Die vom Knochenkern ausgehende Ossifikation ist verlangsamt und unregelmäßig. Die Ursache der Deformierungen der Gelenke liegt in Erweichungsprozessen des nicht verknöcherten Knorpels. Die gesamten Befunde am Skelettsystem unterscheiden sich in nichts von der Athyreose.

Die *Hypophyse* ist vergrößert und zeigt histologisch breite Stränge von Hauptzellen, die in ihrem Aussehen an Schwangerschaftszellen erinnern und degenerative Zeichen, ähnlich denen der Schilddrüse, erkennen lassen. Das Bild gleicht auch hier dem bei Athyreose. Die *Thymusdrüse* bildet sich vorzeitig zurück, die *Nebennieren* sind etwas klein, ebenso wie die *Nebenschilddrüse*, aber in ihrer histologischen Struktur normal. Der *Hoden* ist bei jugendlichen Kretins stark unterentwickelt, bleibt auf infantiler Stufe stehen und zeigt später Atrophie und Fibrose. Es kann bis zu einem gewissen Grad zu einer Spermatogenese kommen. Die männlichen Geschlechtsorgane zeigen ebenso wie die weiblichen eine Hypoplasie. Letztere ist aber bei Frauen nie so hochgradig wie beim Mann. Der *Eierstock* enthält normale Primordialfollikel. Eine gewisse Zahl von Eiern kommt in der Regel zur Reifung. Es besteht aber eine Neigung zur kleincystischen Degeneration.

Die Ursache der Schwerhörigkeit liegt in einer Verengung der beiden knöchernen Fenster, in einer ungleichmäßigen Form und vergrößerten Gestalt der Gehörknöchelchen mit zum Teil knöcherner Verbindung untereinander und einer Verdickung der Schleimhäute des Mittelohres. Es können aber auch jegliche Veränderungen vermißt werden, so daß die Ursache der Schwerhörigkeit sicher auch zum Teil in einer zentralen Störung gelegen sein muß.

Das Gehirngewicht bleibt beim männlichen Kretin unter der Norm, beim weiblichen ist es normal. Makroskopisch sind die Änderungen geringgradig, bis auf einen Hydrocephalus, der recht häufig ist. Histologisch finden sich die Zeichen einer Entwicklungshemmung, die in das letzte Drittel der Fetalzeit

verlegt werden muß, in Kombination mit chronisch regressiven Störungen (LITMAR, WEGELIN).

Abgesehen von der Schilddrüse zeigen also die übrigen Organe Entwicklungshemmungen mit vorzeitigen degenerativen Prozessen. „So erklärt sich die eigentümliche Mischung kindlicher und greisenhafter Merkmale bei vielen Kretinen“ (WEGELIN).

4. Ätiologie und Pathogenese. Zwischen dem endemischen Kretinismus und dem Kropf bestehen enge Beziehungen. Die beiden Störungen werden nach PFAUNDLER an demselben Individuum 41mal häufiger angetroffen als zu erwarten gewesen wäre, wenn sie direkt oder indirekt nichts miteinander zu tun gehabt hätten. Man spricht von „Syntropie“. Aber nicht in jeder Kropfgegend finden sich Kretine. Diese kommen nur in schweren Kropfendemien zur Beobachtung. Die Frage nach der Ätiologie des Kretinismus ist also mit der Frage nach der Ätiologie des Kropfes eng verknüpft. Das *Kropfproblem* hat Ärzte und Wissenschaftler seit Jahrzehnten beschäftigt, und es ist unmöglich, im Rahmen dieser Darstellung näher auf diese Frage einzugehen. Wenn wir versuchen, in Kürze die wichtigsten Punkte unserer heutigen Anschauung herauszuarbeiten, so ergibt sich, daß als Ursache des Kropfes und damit auch als eine Ursache des Kretinismus eine Noxe angenommen wird, die an bestimmte geologische Verhältnisse gebunden ist. Nach den Untersuchungen von EUGSTER geht die Ortsbindung sogar so weit, daß es bestimmte Häuser gibt, in denen die Bewohner, und zwar ausschließlich die des Erdgeschosses, kropfig erkranken. Worin diese Noxe beruht, ist heute noch nicht zu entscheiden. Das Wasser und der Jodgehalt der betreffenden Gegend sind immer wieder angeschuldigt worden. In letzter Zeit wird der Radioaktivität des Bodens eine große Bedeutung zugeschrieben (LANG). Auf diese Fragen kann hier nicht näher eingegangen werden.

Da der Kretinismus, wie wir gesehen haben, eine Reihe von Störungen aufweist, die ihren Beginn in der Fetalzeit haben, müssen wir schließen, daß die Kropfnoxe bereits im intrauterinen Leben schädigend einwirkt. Die Tatsache, daß es sich beim Kretinismus um eine scheinbar angeborene Erkrankung handelt, hat früher zu der Annahme geführt, daß ein Erbleiden vorliegt, zumal es einige abgelegene Ortschaften mit längerdauernder Inzucht gibt, in denen Kropf und Kretinismus gehäuft auftreten. Insbesondere die Untersuchungen von EUGSTER haben jedoch gezeigt, daß Erbeinflüsse mit Sicherheit abzulehnen sind. Sie haben lediglich auf den Verlauf und die Form der kropfigen Erkrankung bzw. des Kretinismus einen Einfluß. Die Tatsache, daß Kropf und Kretinismus in ein und derselben Familie gehäuft auftreten, ist nur Ausdruck dafür, daß alle Familienmitglieder in demselben Maße von der Kropfnoxe getroffen werden. Den äußeren Lebens- und Wohnungsverhältnissen kann ein gewisser Einfluß nicht abgesprochen werden. Unhygienische Lebensverhältnisse, Abschluß von Licht, Luft und Sonne wirken auf die Entwicklung des Kretinismus begünstigend. Auch Nahrungsfaktoren wurden in Erwägung gezogen, insbesondere seitdem man weiß, daß sich im Tierversuch ein Kropf durch bestimmte Ernährungsformen erzielen läßt.

Im klinischen Bild des Kretinismus prägt sich die Unterfunktion der Schilddrüse sehr deutlich aus. Dies steht auch in Übereinstimmung mit den histologischen Befunden. Die Wachstumsstörungen, die Hautveränderungen und die geistigen Defekte gleichen völlig denen, wie sie beim angeborenen Myxödem vorkommen. Lediglich die Gehörstörung ist ein Symptom, für das es beim Athyreoten keine direkte Parallele gibt. Trotzdem kann kein Zweifel darin bestehen, daß eine Schilddrüsenminderfunktion die Hauptursache des Kretinismus darstellt.

Die Kropfnoxe muß also intrauterin in erster Linie die Schilddrüse schädigen. Ob sie außerdem noch eine Schädigung anderer Organe auslöst, die also der Schilddrüsen-schädigung gleichzuordnen wäre, ist eine offene, heute noch nicht mit Sicherheit zu entscheidende Frage. Dies gilt in erster Linie für die Gehörstörungen, die ihrem Wesen nach am schwersten zu erklären sind.

5. Verlauf, Prognose und Erkrankungsformen. Der Kretinismus hat nach dem Obengesagten in einer angeborenen Störung der Schilddrüse seine Ursache. Trotzdem ist es schwer, die Erkrankung bereits in den ersten Lebensjahren zu erkennen. WAGNER-JAUREGG gibt als Kriterien Sattelnase, Makroglossie, Hautschwellungen, Kropf und Ekzembildung an. Im 2. und 3. Lebensjahr fallen die fehlende Zahnentwicklung, das Ausbleiben der Sprache und die mangelnden motorischen Fähigkeiten auf. Häufig wird jedoch die Krankheit erst mit dem Schulalter erkannt. Der Ablauf der Erkrankung ist, wie schon früher betont, sehr gleichförmig. Spontane Besserungen sind nicht zu erwarten. Die Schwere der Störung hängt mit dem Grad der erhaltenen Schilddrüsenfunktion auf das engste zusammen.

Die Lebenserwartung des Kretins ist kaum kleiner als die des Gesunden. Besonders der in Anstalten untergebrachte Kranke kann ein hohes Alter erreichen und zeigt keine besondere Disposition zu bestimmten Krankheiten.

Die Mannigfaltigkeit des klinischen Bildes legt es nahe, verschiedene Formen der Erkrankung zu unterscheiden. Man spricht von Vollkretinen, Halbkretinen und Kretinösen, wobei man sich aber dessen bewußt sein muß, daß die Übergänge fließend sind und sich für die einzelnen Formen keine scharfen Grenzen aufzeigen lassen. DE QUERVAIN bevorzugt die Einteilung nach dem sozialen Verhalten und der praktischen Verwendbarkeit. Er unterscheidet 3 Grade. Der 3. Grad steht auf einer solchen Stufe, daß der Kretin, wenn er nicht künstlich am Leben erhalten würde, zugrunde ginge. Der Kretin 2. Grades ist unter Anleitung und Aufsicht zur einfachen Arbeitsleistung fähig; der Kretin 1. Grades lernt Lesen und Schreiben und ist imstande, ein leichteres Handwerk auszuüben. Auf den Unterschied zwischen kropfflosen und kropfigen Kretinen ist im klinischen Teil wiederholt hingewiesen worden. Beide unterscheiden sich durch den Grad der Schilddrüsenstörung, die bei dem Kropfflosen größer ist als bei dem Kropfträger. Die Schwere des geistigen Defektes steht hiermit in keinem unmittelbaren Zusammenhang, wohl aber der Grad der Wachstumsstörung wie überhaupt die myxödematösen Veränderungen.

6. Diagnose und Differentialdiagnose. In den ausgeprägten Fällen, zumal in einem Endemiegebiet, stößt die Diagnose des Kretinismus kaum auf Schwierigkeiten. Sie kann nur in den ersten 2—3 Lebensjahren schwierig sein. Diagnostische Schwierigkeiten können in leichteren Fällen entstehen, doch führen hier die Zugehörigkeit zu einem Endemiegebiet und eine kropfige Erkrankung der Mutter oder der Geschwister häufig auf den richtigen Weg.

Die Abtrennung von anderen Wachstumsstörungen ist meist leicht möglich. Der angeborene Zwergwuchs führt zu einem kleinen, aber wohl proportionierten und im übrigen normal entwickelten Individuum. Der hypophysäre Zwerg ist grazil und bleibt auf kindlicher Stufe stehen. Die Intelligenz bleibt normal. Der rachitische Zwerg weist Verkrümmungen der Knochen auf, doch gibt es auch rachitische Kretine. Der Infantilismus ist durch ein Verharren auf infantiler Stufe ohne Intelligenzstörungen gekennzeichnet. Der chondodystrophische Zwerg zeigt die für ihn charakteristischen kurzen und verbogenen Extremitäten. Die Knochenknorpelbildung und die Verknöcherung der Epiphysenfugen sind normal. Von anderen Schwachsinnformen unterscheidet sich der Kretinismus durch die Trägheit und Langsamkeit der Bewegungen und des seelischen Ablaufes.

7. Therapie. Den Hauptanteil der Therapie des Kretinismus beansprucht die Prophylaxe. Die oben angedeuteten Zusammenhänge zwischen dem sozialen Milieu und den allgemeinen hygienischen Verhältnissen lassen zunächst die Forderungen aufstellen, für Besserung der hygienischen Verhältnisse zu sorgen. Es hat sich z. B. gezeigt, daß das Vordringen der Zivilisation in entlegene Täler zu einem Rückgang des Kretinismus geführt hat. Auch die Besserung der Wasserversorgung und der Lebensmittelversorgung hat einen Einfluß gehabt, doch waren die Ergebnisse all dieser Bemühungen letzten Endes unbefriedigend.

Die Jodprophylaxe ist heute der wichtigste Faktor im Kampf gegen Kropf und Kretinismus geworden. Wie weit man auch über die Jodmangeltheorie des Kropfes theoretisch verschiedener Meinung sein kann, so sind doch rein praktisch gesehen die Erfolge der Jodzufuhr außerordentlich gut. Besonders wichtig ist der Befund von WEGELIN, daß die Schilddrüsen Neugeborener von Müttern, die während ihrer Schwangerschaft Jod genommen haben, ein histologisch normales Bild zeigen und ihrem Gewicht nach der Schilddrüse kropffreier Gegenden gleichen. Hieraus darf also geschlossen werden, daß die Jodbehandlung der Mutter sich günstig auf die Schilddrüse des Fetus auswirkt und so gerade an demjenigen Punkt der Entwicklung eingreift, an den wir den Beginn der kretinösen Erkrankung legen müssen. WAGNER-JAUREGG hat jetzt über eine Mutter von 4 Kretinen berichtet, die nach einer Jodprophylaxe während der 5. Gravidität ein gesundes Kind bekam. Die erforderliche Joddosis wird mit 60—120 γ , das ist etwa 1—2 γ pro Kilogramm Körpergewicht, angegeben. Wie die Beobachtungen in der Schweiz und in der Steiermark ergeben, ist auch die postnatale Jodzufuhr mit täglichen Jodgaben von 150—450 γ von Bedeutung. Über die Erfahrungen mit Jodkochsalz (5 mg pro Kilogramm) läßt sich noch kein abschließendes Urteil abgeben, doch steht nur so viel fest, daß durch das Vollsatz kein Schaden gestiftet wurde, wie es bei hohen Joddosen möglich und auch tatsächlich geschehen ist.

Da der Kretinismus kein Erbleiden ist, erübrigt sich eigentlich die Forderung der Sterilisation. Es sei denn, daß man Halbkretine — Vollkretine sind sowieso nicht fortpflanzungsfähig — an der Erzeugung von Nachkommenschaft hindern will, da sie nicht in der Lage sind, ihre evtl. normalen Kinder richtig zu erziehen.

Die therapeutische Beeinflussung des bereits ausgebildeten Kretins ist schwierig. Erzieherische Maßnahmen ermöglichen im bescheidenen Rahmen, aus den Kranken existenzfähige Menschen zu machen, doch bleiben die Erfolge immer sehr begrenzt. Auch die Beeinflussung der Kranken durch Schilddrüsentherapie ist nicht allzu aussichtsreich, da die einmal durch Entwicklungshemmung bereits intrauterin bedingte Störung nicht mehr rückgängig gemacht werden kann. Auch die früher vielfach versuchte Drüsenimplantation hat zu keinen Dauerresultaten geführt. In erster Linie kann man mit einer Rückbildung der myxödematösen Symptome rechnen. Ähnlich wie bei der Athyreose ist auch hier das Einsetzen einer möglichst frühzeitigen Therapie zu fordern. WAGNER-JAUREGG hat als erster eine orale Schilddrüsenbehandlung des Kretinismus mit 0,3 bis 1,0 g durchgeführt. Er beobachtete einen Rückgang der myxödematösen Symptome und eine teilweise Aufhebung der Wachstumsstörung. Bis zu einem gewissen Grad fand sich auch eine Beeinflussung der allgemeinen Regsamkeit und Aktivität, doch ist die Wirkung mit derjenigen beim Myxödem, soweit sie die Schnelligkeit des Wirkungseintrittes als auch die Nachhaltigkeit des Erfolges angeht, nicht zu vergleichen. „Das Gesamtergebnis auch der peroralen Substitutionstherapie ist äußerst bescheiden“ (DE QUERVAIN).

D. Therapie mit Schilddrüsenhormon.

I. Allgemeine Richtlinien.

In der therapeutischen Anwendung von Schilddrüsensubstanz befinden wir uns auf einem bereits durch jahrzehntelange Erfahrung gesicherten Boden. Die Therapie stößt auf keinerlei Schwierigkeiten, wenn über die wichtigsten pharmakologischen Tatsachen, die hier noch einmal kurz zusammengefaßt werden sollen, Klarheit besteht.

Schilddrüsensubstanz ist, oral gegeben, voll wirksam, Thyroxin nicht. Die therapeutische Breite des reinen Thyroxins ist enger und die Verträglichkeit daher schlechter als die der Schilddrüsensubstanz. Die Wirkungen der Schilddrüsensubstanz und die des Thyroxins tritt nicht sofort ein, sondern erst nach Ablauf von 2—3 Tagen. Nach Absetzen der Medikation wirkt sie über Tage bis Wochen nach. Es ist ein Fall von Myxödem beobachtet worden, in dem nach einer einmaligen Thyroxininjektion der Grundumsatz anstieg und erst nach 50 Tagen wieder den Anfangswert erreichte. Diese Eigenschaft des Schilddrüsenhormons ist praktisch außerordentlich wichtig, da sie zeigt, daß nach Absetzen der Medikation noch mit einer sich mindestens über mehrere Tage erstreckenden Wirkung gerechnet werden muß. Die individuelle Empfindlichkeit gegenüber dem Thyroxin ist sehr verschieden, so daß sich allgemeine Regeln über die Dosierung schwer aufstellen lassen. Kinder vertragen relativ höhere Dosen als Erwachsene. Durch Schilddrüsenzufuhr wird die Schilddrüse des Versuchstieres stillgelegt und weist deutliche Zeichen einer Unterfunktion auf. Eine Aktivierung durch Thyroxin ist nicht möglich. Das stimmt auch mit der Tatsache überein, daß bei Überdosierungen beim Menschen die Basedow-Symptome meistens nach Absetzen der Medikation wieder völlig schwinden.

Aus diesen Erfahrungen ergeben sich für die Therapie ganz allgemein folgende Richtlinien:

1. Der Schilddrüsensubstanz ist im allgemeinen gegenüber dem Thyroxin der Vorzug zu geben, da sie bei oraler Verabfolgung vollwirksam und die therapeutische Breite größer ist.
2. Die Wirkung tritt erst nach einigen Tagen ein und hält auch nach Absetzen der Zufuhr über längere Zeit an. Es muß mit einer Kumulierung gerechnet werden.
3. Die Empfindlichkeit ist individuell sehr verschieden, so daß Vorschriften über die Höhe der Dosis schwer gegeben werden können.
4. Eine Überdosierung führt nur selten zu einer Aktivierung der Schilddrüse und ist daher bis zu einem gewissen Grade unschädlich.

Die Frage der Antihormonbildung, die uns verschiedentlich beschäftigt hat, bedarf auch für die Schilddrüsenbehandlung einer Erörterung. BAUER und Mitarbeiter haben gezeigt, daß sich mit dem Blut von Thyreotoxikosen und von Kranken mit Myxödem, die längere Zeit mit Schilddrüsensubstanz behandelt waren, eine Komplementbindungsreaktion mit Thyroxin als Antigen auslösen läßt. In weiteren Untersuchungen wurde festgestellt, daß diese Reaktion nicht sehr spezifisch ist, da eine Gruppe weiterer Substanzen, die den Phenolring enthielten, auch als Antigen wirkte. Vom praktischen Gesichtspunkt aus kann gesagt werden, daß die Bildung von Antikörpern sicherlich nie so stark wird, daß sie eine weitere Medikation unwirksam macht. Es ist jedoch eine häufig beobachtete Tatsache, daß es bei längerdauernder Schilddrüsenmedikation mit der Zeit nötig wird, die Dosis zu erhöhen. Es ist durchaus möglich, daß diese verminderte Empfindlichkeit mit der Bildung derartiger Antikörper im Zusammenhang steht.

Außer Präparaten, die aus der schonend getrockneten Drüse bestehen, gibt es solche, wie das Elityran und Novothyral, welche die organischen Jodverbindungen der Schilddrüse in gereinigter Form enthalten und schließlich

das chemisch reine, synthetisch dargestellte Thyroxin. Der parenteralen Verabfolgung ist nur bei Anwendung von Thyroxin der Vorzug zu geben. Alle Präparate sind biologisch geprüft und zum Teil standardisiert. Die biologische Prüfung bzw. Standardisierung muß heute unbedingt gefordert werden; denn gerade bei der starken individuellen Empfindlichkeit gegenüber der Schilddrüsen-substanz ist es unbedingt nötig, daß die in den Handel kommenden Präparate in ihrem Gehalt konstant sind. Einen internationalen Standard gibt es nicht.

Die angewandten Auswertungsmethoden erfahren im Schrifttum eine verschiedene Beurteilung. Wie alle biologischen Auswertungsmethoden sind sie mit einer Fehlerbreite von etwa 20% behaftet und fordern, wie die Methode nach KROGH, sehr große Sorgfalt und Erfahrungen. Sie erfassen alle nur eine Eigenschaft des Thyroxins, die häufig mit den Wirkungen beim Menschen nichts oder nur sehr wenig zu tun hat. Es ist daher auch schon der Vorschlag gemacht worden, Schilddrüsen-substanz beim myxödematösen Menschen am Grundumsatz auszuwerten. Ein sicherlich ideales Verfahren, wenn die nötige Zahl von derartigen Kranken immer zur Verfügung stände! Wenn wir die Frage vom praktischen Gesichtspunkt aus betrachten, so kann gesagt werden, daß sich die wichtigsten heute im Handel befindlichen Präparate bewährt haben. Durch die verschiedenen Testierungen wird zum mindesten die Garantie gegeben, daß ein Präparat derselben Firma immer ausreichend konstant ist. Ein Vergleich der Wirkungsstärken untereinander ist auf Grund der verschiedenen Auswertungsmethoden nicht möglich. Es gilt hier, wie überhaupt für die medikamentöse Therapie der Grundsatz, daß der Arzt ein Präparat auswählt, mit diesem Erfahrungen sammelt und es fortan anwendet.

Tabelle 8. Handelspräparate hergestellt aus der Schilddrüse.

Präparat	Herstellende Firma	Handelsform	Angেgebener Gehalt	
			1 ccm =	1 Stck. =
Elityran	„Bayer“, I. G. Farben- industrie A.G., Leverkusen	Ampullen zu 2 ccm	4 Ms. E. ¹	—
		Tabletten	—	10 Ms. E.
Novothyral	E. Merck, Darmstadt	Tabletten	—	12 Ms. E.
Thyreoglandol „Roche“	F. Hoffmann- La Roche & Co., A.G., Basel	Ampullen	1 g	—
		Dragees	frische Drüse	etwa 0,3 g frische Drüse
Thyreoidea- Henning	Dr. G. Henning, Chem.-pharm.Werk G.m.b.H., Berlin	Ampullen zu 1 ccm	1 g	—
		Tabletten	frische Drüse	0,1 g trockene Drüse
Thyreoidea- Richter	Gedeon Richter A.G., Budapest	Lösung	1 g frische Drüse	—
		Ampullen Tabletten		—
Thyreoidin- Merck	E. Merck, Darmstadt	Substanz	—	—
		Tabletten	—	0,1 g Trockendrüse
Thyreototal	„Labopharma“ Dr. Laboschin G.m.b.H., Berlin	Tabletten	—	0,1; 0,3 u. 0,5 g frische Drüse
Neo-Thyreototal	„Labopharma“ Dr. Laboschin G.m.b.H., Berlin	Ampullen zu 2 ccm	4 ME.	—
		Tabletten	—	12 ME.
Thyrowop	Degewop A.G., Berlin-Spandau	Tabletten	—	0,05 g Trockendrüse 0,2% org. geb. Jod

¹ Ms. E. = Meerschweincheneinheiten.

Tabelle 8. (Fortsetzung.)

Präparat	Herstellende Firma	Handelsform	Angegebener Gehalt	
			1 ccm =	1 Stck. =
Thyroxin „B. W. & Co.“ (synthetisch n. H _{AR} INGTON u. B _{AR} GER)	Burroughs Wellcome & Co., London	Tabletten	—	0,1 und 1 mg
Thyroxin- Henning (synth.)	Dr. G. Henning, Chem.-pharm. Werk G.m.b.H., Berlin	Ampullen Dragees	0,5 u. 1 mg —	0,125, 0,25, 0,5 u. 1 mg
Thyroxin- Richter	Gedeon Richter A.G., Budapest	Ampullen	—	0,5 mg
Thyroxin-Roche (synth. n. H _{AR} INGTON u. B _{AR} GER)	F. Hoffmann- La Roche & Co., Berlin	Tropflösung Ampullen Tabletten	2 mg 1 mg —	— — 1 mg
Thyroxin- Schering (synth.)	Schering-Kahlbaum A.G., Berlin	Ampullen zu 1 ccm Tabletten	1 mg —	— 0,3 u. 1 mg
„Thyroxin- Squibb“ (synth. n. H _{AR} INGTON u. B _{AR} GER)	E. R. Squibb & Sons, New York	Substanz in Phiolen zu 0,01 g Tabletten	— —	— 0,2; 0,4; 0,8 und 2 mg
Thyreoid- Dispert	Krause-Medico G.m.b.H., München	Pulver Tabletten	— —	100 Straub-E. p. g. 5 und 10 E.
<i>Schilddrüsenpräparate speziell zur Fettsuchtbehandlung.</i>				
Apondon „Diwag“	Dr. Wiernik & Co., A.G., Berlin	Tabletten	Ergocholin „Diwag“. Thyreoidea stand. = 0,5 mg Jod	
Degrasin	Schering-Kahlbaum A.G., Berlin	Tabletten	Tabletten nach besonderem Verfahren getrockneter Schilddrüsen (Entfettungsmittel)	
Inkretan	Chem. Fabr. Promonta G.m.b.H., Hamburg		Schilddrüse + Hypophysenvorderlappen = 0,2 mg org. geb. Jod	
Lipolysin „Henning“ masc. u. fem.	Dr. Georg Henning, G.m.b.H., Berlin	Tabletten Ampullen	Schilddrüse HVL. (thyreotropes und Fettstoffwechselformon), Thymusdrüse, Keimdrüse. 0,2 mg spez. geb. Jod. Ampullen à 1 ccm.	

II. Spezielle Richtlinien.

a) Die Hormonbehandlung der Hypothyreosen.

Es gibt keine medikamentöse Therapie, bei der Arzt und Patient gleichermaßen so schöne, eindeutige und absolut sichere Erfolge erleben wie bei der Schilddrüsenbehandlung des Myxödems. Eine andere Behandlungsmethode als diese erübrigt sich daher. Bei ausbleibendem Erfolg kann man mit Sicherheit sagen, daß keine Schilddrüsenminderfunktion vorgelegen hat.

Die Dosierung muß zu Beginn höher liegen als zu den späteren Zeiten der Behandlung. Es empfiehlt sich, zunächst mit kleinen Dosen, also etwa 1—2mal täglich 0,1—0,15 g Schilddrüse zu beginnen. Der erste Erfolg, der sich nach

einigem Tagen einstellt, ist neben einer subjektiven Besserung und psychischen Umstimmung ein Gewichtsverlust. Wenn man gleichzeitig die Wasserausscheidung verfolgt, so kann man feststellen, daß dieser Gewichtsverlust überwiegend die Folge der Entwässerung ist. Es ist immer wieder überraschend, zu sehen, wie die Kranken durch die Behandlung aufleben und sich ändern (s. Abb. 47 b). Nach 3—4 Wochen ist im allgemeinen eine Normalisierung zu erzielen. Das Gesicht erhält wieder seinen früheren Ausdruck, die Kranken werden lebhafter, reger und die frühere geistige Leistungsfähigkeit kehrt zurück. Die Haut wird wieder warm, feucht und besser durchblutet. Das gelbliche Kolorid schwindet. Die Pulsfrequenz steigt an, die Haare wachsen wieder, die Stuhlverstopfung ist behoben, kurz, es gibt kein Symptom des Myxödems des Erwachsenen, das unter der Therapie nicht voll rückbildungsfähig wäre. Die Dosis muß im einzelnen Fall erprobt und so eingestellt werden, daß sich eine langsame und kontinuierliche Besserung vollzieht. Ohne die subjektiven Symptome in ihrer Bedeutung unterschätzen zu wollen, gibt es doch für die Überwachung der Therapie keinen besseren Maßstab als die Messung des Grundumsatzes. Bei richtiger Dosierung soll der Grundumsatz langsam und stetig ansteigen. Rascher und plötzlicher Anstieg ist Zeichen einer Überdosierung. Für die Höhe des Grundumsatzes, der nachher durch die Dauertherapie erhalten werden soll, läßt sich keine Zahl angeben. Hier ist das subjektive Wohlbefinden ausschlaggebend. Man beobachtet, daß dies häufiger ein Optimum bei leicht erniedrigten als bei normalen bzw. leicht erhöhten Werten zeigt. Für die Dauerbehandlung sind naturgemäß kleinere Dosen erforderlich als für die Restitution. Diese Dosen müssen in jedem Falle erprobt werden und können dann, ohne Schädigungen zu befürchten, mit Kontrollen in $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ jährigen Abständen als Dauertherapie über Jahre hinaus verabfolgt werden. Bei Überdosierung stellen sich die bekannten Symptome wie Herzklopfen, Angstgefühl usw. ein. Sie schwinden bei Aussetzen der Therapie rasch. Besteht eine stärkere Empfindlichkeit gegenüber der Schilddrüsensubstanz, so empfiehlt es sich, Behandlungspausen einzuschalten.

Obwohl die getrocknete Schilddrüse und die aus ihr hergestellten Präparate im allgemeinen den Vorzug verdienen, kommt auch dem Thyroxin eine Bedeutung in der Behandlung des Myxödems zu. Es hat gegenüber den Schilddrüsenpräparaten den Vorteil, daß es ganz exakt dosierbar ist. Es ist etwa 100mal so wirksam als Schilddrüse. Nach SCHITTENHELM und EISLER, PLUMMER und BOOTHBY erhöhen 1 mg Thyroxin den Grundumsatz um 2,5%, 2 mg um 5% und 10 mg um 25%. Für die Dauerbehandlung kann Thyroxin nicht empfohlen werden.

Für die Behandlung des kindlichen bzw. angeborenen Myxödems gelten dieselben Grundsätze. Das Kind verträgt relativ größere Dosen. So empfehlen SIEGERT, EPPINGER u. a. beim Säugling 0,1—0,2 g Thyreoidin, bei älteren Kindern 0,2—0,3 g. Thyroxin kann in Dosen von 0,2—0,4 mg verabfolgt werden (KENDALL).

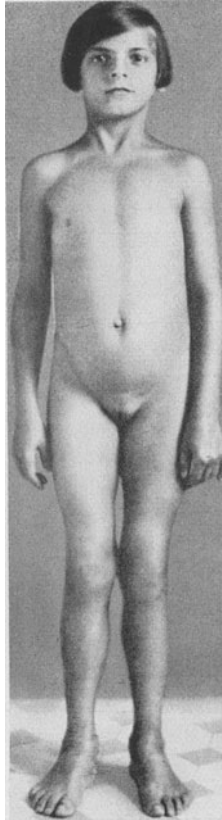
NOBEL, KORNFELD und Mitarbeiter sind in der Dosierung allerdings vorsichtiger. Sie empfehlen die Darreichung von 0,01 mg Trockenschilddrüse pro Quadratzentimeter des Sitzhöhenquadrates (PIRQUET). Diese Dosis liegt unterhalb der eben angegebenen. Die Autoren benutzten das Präparat Thyreosan.

Die Erfolge der Therapie hängen von der möglichst frühzeitigen und möglichst konsequent durchgeführten Behandlung ab. Leider macht man aber immer wieder die Beobachtung, daß die Diagnose lange Zeit verkannt wird oder daß infolge Nachlässigkeit der Patienten bzw. der Eltern nach anfänglich zureichender Therapie später jahrelange Pausen eingeschaltet werden. Bei rechtzeitig einsetzender und konsequent durchgeführter Behandlung sind die Erfolge erstaun-

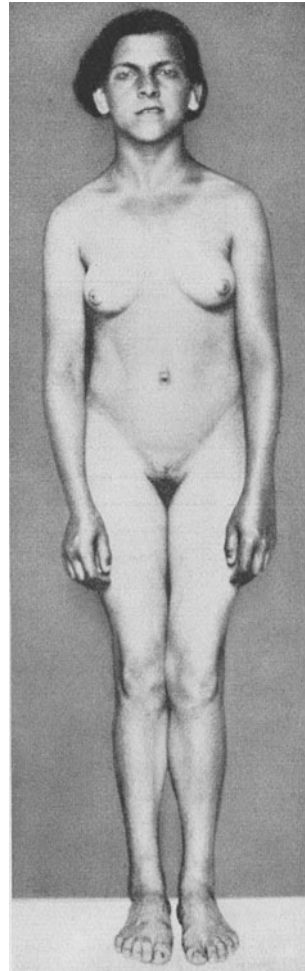
lich (s. Abb. 53a--c), und es ist möglich, sowohl die Wachstumsstörungen als auch die geistigen Defekte weitgehend zu beeinflussen. Die Bildung der Knochenkerne läßt sich sehr bald nach Einsetzen der Therapie röntgenologisch feststellen. Die Fontanellen schließen sich und das Größenwachstum setzt ein. Ist eine etwas längere Zeit ohne Schilddrüsenbehandlung bereits verstrichen, so ist es meistens nicht mehr möglich, die geistigen Defekte völlig zu beheben. Dies gilt besonders für die kongenitalen Formen. In diesen Fällen muß die Schilddrüsen-therapie durch heilpädagogische Maßnahmen unterstützt werden, durch die es gelingt, die Kinder lebens- und berufsfähig zu erziehen. Die Dosierung der Schilddrüsenpräparate muß in diesen Fällen vorsichtig erprobt werden. Es empfiehlt sich, mit sehr



a



b



c

Abb. 53a—c. Behandlungserfolg bei einer kongenitalen Athyreose mit Schilddrüsensubstanz. a Das Kind im Alter von 12 $\frac{1}{2}$ Monaten unbehandelt. b Das Kind im Alter von 8 $\frac{1}{2}$ Jahren. c Das Kind im Alter von 13 $\frac{1}{2}$ Jahren. (Nach NOBEL-KORNFELD-RONALD-WAGNER, Innere Sekretion und Konstitution im Kindesalter.)

kleinen Dosen anzufangen und diese dann, wenn sie gut vertragen werden, langsam zu steigern. Ist nach 14 Tagen ein Erfolg nicht vorhanden, so kann die Therapie abgebrochen werden, da dann ein Erfolg nicht mehr zu erwarten ist.

Die inkompletten Formen des Myxödems sind ebenfalls ein dankbares Objekt der Schilddrüsenbehandlung. Auf die Schwierigkeiten der Diagnose wurde bereits in dem vorausgehenden hingewiesen. Da die Schilddrüsen-therapie in der Hand des Kundigen keine Gefahren in sich birgt, ist es gerechtfertigt, bei jedem verdächtigen Fall einen Versuch zu unternehmen. Die weitgehend

verbreitete Scheu der Ärzte vor einer Schilddrüsenbehandlung geht auf die Zeiten zurück, in denen infolge ungleicher Präparate und mangelnder Erfahrung Überdosierungen sehr viel häufiger und leichter möglich waren als heute.

b) Die Hormonbehandlung bei anderen Erkrankungen.

Am häufigsten finden Schilddrüsenpräparate in der Behandlung der *Fettsucht* Anwendung. Hier gilt als allgemein anerkannte Regel, daß nur solche Fettsüchtigen zu behandeln sind, bei denen die Ursache zum mindesten partiell in einer innersekretorischen Störung liegt und bei denen die rein diätetische Behandlung nicht zum Ziel führt. Neben der medikamentösen Therapie soll auf die diätetische nie verzichtet werden. Für diese spezielle Indikation finden sich einige Präparate im Handel, die neben Schilddrüse noch andere Hormondrüsen enthalten (Inkretan, Lipolysin). Diesen Kombinationen liegt der Gedanke zugrunde, daß die inkretorisch bedingte Fettsucht nicht nur auf einer Minderfunktion der Schilddrüse beruht, sondern daß die übrigen endokrinen Drüsen, insbesondere Hypophyse und Keimdrüsen, häufig mitbeteiligt sind. Die Kombination mit Hypophysenvorderlappen ist sicherlich sinnvoll, da der Hypophysenvorderlappen in der Regulation des Fettstoffwechsels eine wichtige Rolle spielt. Wir kennen eine Reihe von speziellen Fettsuchtformen, die hypophysär bedingt sind. Außerdem finden sich viele Fettsüchtige mit einer herabgesetzten spez.-dyn. Wirkung, und diese wird speziell durch Hypophysenvorderlappensubstanz gesteigert. Der Kombination mit Keimdrüsen substanz liegt die Tatsache zugrunde, daß sich bei Keimdrüsenausfällen häufig eine Fettsucht entwickelt. Die Frage, ob diese Fettsucht unmittelbar die Folge eines Ausfalls der Keimdrüsenhormone ist oder erst Folge einer sekundären Störung von Hypophyse und Schilddrüse, ist allerdings noch offen.

Bezüglich der Dosierung der Schilddrüsenpräparate bei Fettsucht gilt das Obengesagte. Man beginnt immer mit kleinen Dosen und erprobt vorsichtig die individuelle Empfindlichkeit. Steht ein Stoffwechselapparat zur Verfügung, so kann man die Dosierung nach der Grundumsatzerhöhung einstellen. Wichtiger sind allerdings die subjektiven Empfindungen. Gerade Fettsüchtige reagieren sehr leicht mit Herzklopfen, Tachykardie, Angstzuständen, Schwitzen und Schlaflosigkeit. Das erste Auftreten solcher Symptome soll nicht gleich die Veranlassung sein, die Therapie abzubrechen, da sie häufig nach wenigen Tagen schwinden. Eine geringe Steigerung der Pulsfrequenz kann mit in Kauf genommen werden. Es gibt jedoch Fälle, in denen die Therapie an dem vorzeitigen Auftreten dieser Nebenerscheinungen scheitert. Um diese Nebenerscheinungen möglichst zu vermeiden, wurde das Präparat Apondon geschaffen, das neben Schilddrüsen substanz noch Ergotamin und Cholin enthält.

Der erste Erfolg der Therapie ist selten vor 1 Woche, häufig erst nach 14 Tagen, zu bemerken. Die optimale Dosis muß erprobt werden. Sie liegt dicht unterhalb der eben toxisch wirkenden. Eine Steigerung über das Optimum hat keine stärkere Gewichtsabnahme zur Folge (v. NOORDEN). Als optimale Dosis kann man diejenige Menge ansprechen, die einen Gewichtsverlust von etwa 1 kg pro Woche herbeiführt. Daraus erhellt, daß die Behandlung sich immer über einige Monate erstrecken wird. Behandlungspausen von einigen Tagen sind erforderlich.

Schilddrüsenpräparate werden nach den Befunden von EPPINGER des weiteren empfohlen für die *Entwässerungstherapie*, insbesondere bei *Nephrosen*. Der diuretische Effekt des Thyroxins ist bei Myxödematösen sehr deutlich vorhanden. Thyroxin bewirkt eine Entquellung der Gewebeskolloide. Kranke mit Nephrose vertragen meist recht hohe Dosen (0,8 g Thyreoidin) und sprechen nach

Berichten des Schrifttums gelegentlich gut auf diese Therapie an (McCLENDON, A. H. MÜLLER u. a.). Doch erlebt man auch, wie ich aus eigenen Erfahrungen weiß, sehr viele Versager. Ein sicher und zuverlässig wirkendes Diuretikum ist Thyroxin bei Nephrosen nicht. Ein Versuch ist jedoch in allen Fällen gerechtfertigt.

In der chirurgischen Literatur finden sich noch eine Reihe von Indikationen für die Schilddrüsenbehandlung, so die *Vorbeugung gegenüber Thrombosen, die Förderung der Wundheilung und der Knochenregeneration*. Die Thrombosenprophylaxe stützt sich auf die Beobachtung, daß nach Schilddrüsenoperationen bei Basedowikern Thrombosen zu den extremen Seltenheiten gehören. Aus diesem Grunde wurden von WALDMANN, WALTER, FRÜND u. a. die Vorbehandlung Thrombosegefährdeter mit Schilddrüsensubstanz empfohlen. Die Autoren haben über recht gute Ergebnisse berichtet. Andere Autoren konnten allerdings diese Erfahrungen nicht bestätigen (URBAN und KAUFMANN u. a.) und berichteten zum Teil sogar über eine Thrombosenhäufung nach Schilddrüsenbehandlung. Die Frage ist noch nicht entschieden. HANKE glaubt, daß die differenten Ergebnisse damit im Zusammenhang stehen, daß die einen Autoren mit der Therapie 2 bis 3 Tage vor der Operation einsetzten, die anderen erst mit dem Operationstag.

Die *Wundregeneration* wird, wie experimentell feststeht, durch Schilddrüsensubstanz und Thyroxin gefördert. Es kommt sowohl die rein lokale Verabfolgungsform wie eine allgemeine Behandlung in Frage. Ähnliches gilt für die Förderung der *Knochenregeneration*, die sich, wie Tierversuche zeigten, auch bei Schilddrüsengabe rascher und intensiver vollzieht. Die bisher vorliegenden praktischen Erfahrungen lauten zum Teil günstig, doch läßt sich auch hierüber noch nichts Abschließendes aussagen.

Ich habe mich bemüht, zu zeigen, daß die Schilddrüsenbehandlung keine Gefahren in sich birgt und es verdiente, in einem breiteren Ausmaße angewandt zu werden, als es heute der Fall ist. „Es gibt kein Medikament in der Pharmakopoe, das harmloser und nützlicher ist!“ (HOSKINS).

E. Die Rolle der Schilddrüse bei anderen Erkrankungen.

Das Problem der *Beziehungen der Schilddrüse zur Fettsucht* wurde bereits bei Besprechung der Therapie berührt, und auch anderen Ortes (s. S. 167) wurde schon erwähnt, daß die Frage, ob es überhaupt eine „thyreogene Fettsucht“ gibt, sehr umstritten ist. Die Erwartung, die man seinerzeit an die Bestimmung des Grundumsatzes knüpfte, daß es mit dieser Methode möglich sein müßte, als Ursache der Fettsucht einen erniedrigten Sauerstoffverbrauch zu finden, hat sich nicht erfüllt. Die Entstehung der Fettsucht hängt nicht mit einem erniedrigten Sauerstoffverbrauch zusammen. Der beste Beweis hierfür ist das Myxödem, bei dem keine Fettsucht besteht. Auf die ganze Problematik der Fettsuchtsentstehung, letzten Endes als Folge eines Mißverhältnisses zwischen Calorienzufuhr und -verbrauch, kann hier nicht eingegangen werden. Es soll an sich nicht bestritten werden, daß die Schilddrüse in diesem sehr komplexen Geschehen auch eine Rolle spielt, aber welcher Art diese Rolle ist, darüber wissen wir noch sehr wenig. Die therapeutischen Erfolge der Schilddrüsenmedikation bei Fettsucht besagen in dieser Hinsicht nichts, da sie durchaus unspezifischer Natur sein können.

Ähnliches gilt auch für die *Rolle der Schilddrüse bei chronischen Arthritiden*. Man glaubte, bestimmte Formen von Gelenkerkrankungen, bei denen der

Krankheitsprozeß vorwiegend in der Gelenkkapsel und dem periarthritischen Gewebe lokalisiert ist, als „Periathritis destruens endocrina“ (UMBER), oder auch als „Rheumatismus thyreoprivus chronicus“ (KOCHER), als Sonderform des Rheumatismus abtrennen zu können. In diesen Fällen — meist Frauen zur Zeit des Klimakteriums mit Neigung zur Fettsucht — wurden Besserungen des Gelenkprozesses durch Schilddrüsenmedikation erzielt. Aber auch hier sind die Akten noch nicht geschlossen, und die Frage, ob es überhaupt eine endokrine Arthropathie gibt, ist noch offen.

In den letzten Jahren ist besonders in dem amerikanischen Schrifttum über ausgezeichnete Erfolge mit der totalen operativen *Beseitigung der Schilddrüse bei schweren Herzfällen mit Dekompensation und Angina pectoris* berichtet worden. Dieses neue Behandlungsverfahren verdankt einer zufälligen Beobachtung seine Entwicklung. LEVINE operierte eine Patientin mit einem Herzfehler unter der Fehldiagnose eines Basedow. Bei der histologischen Kontrolle der Schilddrüse wurde die Fehldiagnose entdeckt. Der Patientin ging es aber ausgezeichnet, sie war nachhaltig gebessert. Diese Beobachtung wurde weiter ausgebaut (BLUMGART, LEVINE und BERLIN, SINGER, MANDL u. a.), und man darf wohl sagen, daß das bisher im Schrifttum niedergelegte Beobachtungsmaterial so ausgezeichnete Erfolge in häufig desolaten Fällen erkennen läßt, daß die Methode einer weiteren Erprobung, trotz der verständlichen Scheu, die jeder zunächst vor ihr empfinden wird, wert ist. Die Erfolge werden mit etwa 70% angegeben. Für den Eingriff kommen solche Herzfehler- und Angina pectoris-Kranke in Frage, die trotz der heute üblichen internistischen Maßnahmen nicht wesentlich beeinflußt worden sind. Insbesondere sollen sich chronische, rheumatische Klappenfehler der Aorta und Mitralis für den Eingriff eignen. SINGER hat auch über einige Fälle von Emphysem mit starker Atemnot und von RAYNAUDScher Gangrän berichtet, die mit bestem Erfolg operiert wurden.

Der Behandlungserfolg ist theoretisch verständlich. Durch die Entfernung der Schilddrüse wird der Sauerstoffverbrauch herabgedrückt. Dieses bedeutet für den Kreislauf eine ganz wesentliche Entlastung. Beim Herzkranken besteht ein Mißverhältnis zwischen Blutforderung und Blutangebot in der Peripherie. Durch Entfernung der Schilddrüse wird die Nachfrage herabgesetzt und damit zwischen Kreislauf und Sauerstoffbedürfnis wieder ein Gleichgewicht hergestellt. Die Angina pectoris fassen wir heute als Folge einer Anoxämie des Herzmuskels auf. Sie kann durch Förderung der Durchblutung oder auch durch Herabsetzung des Sauerstoffverbrauches des Herzmuskels gebessert werden. Erstaunlich ist, daß sich in den einschlägigen Fällen fast nie ein Myxödem entwickelt und daß der Sauerstoffverbrauch nur selten auf abnorm niedrige Werte absinkt. SINGER glaubt, dies so erklären zu können, daß der Sauerstoffverbrauch in den meisten Fällen vor der Operation erhöht war und nachher nur bis zu normalen Werten absinkt. Darüber hinaus soll der günstige Einfluß mit dem Fortfall toxischer Wirkungen des Thyroxins auf das Herz zusammenhängen. Kommen wirklich myxödematöse Symptome zur Ausbildung, so lassen sie sich durch Schilddrüsenengabe beherrschen.

Ein Urteil über die Dauer der erzielten Erfolge läßt sich zur Zeit noch nicht abgeben. Auf Grund des vorliegenden Beobachtungsmaterials, muß man die Methode trotz gewisser Bedenken bei vorsichtiger Indikationsstellung (so z. B. EWALD) empfehlen.

Es gibt noch eine Reihe anderer Erkrankungen, wie die *Sklerodermie* oder die *Lipodystrophia* progressiva, bei denen an Einflüsse von seiten der Schilddrüse gedacht wurde. Derartige Rückwirkungen der Schilddrüse können bei diesen Erkrankungen durchaus vorliegen, doch sind sie sicherlich nicht so, daß wir der Schilddrüse in der Genese dieser Krankheiten einen ausschlaggebenden Einfluß einräumen müssen.

Die Epithelkörperchen und ihre Krankheiten.

A. Anatomie.

Die Epithelkörperchen sind von leicht gelblicher Farbe und von einer flachen, ovalen, etwa einer Linse ähnelnden Form. Lage, Größe und Form wechseln. Beim Menschen finden sich in der Mehrzahl der Fälle 4 Epithelkörperchen, die wir nach ihrer Lage in 2 obere und 2 untere einteilen. Die oberen finden sich von der Schilddrüse durch die Schilddrüsenkapsel und Bindegewebe getrennt in der Nähe des Recurrens in gleicher Höhe wie der Ringknorpel. Sie liegen der Arteria thyreoidea caudalis dicht an. Die unteren Epithelkörperchen finden sich am unteren Rand der Schilddrüsenseitenlappen, der Schilddrüsenkapsel unmittelbar aufliegend, etwa in Höhe der Eintrittsstelle der Arteria thyreoidea caudalis. In der Lage der Nebenschilddrüse bestehen sehr große Schwankungen. Die Lage der oberen ist im allgemeinen konstanter als die der unteren. Die Epithelkörperchen können sehr dicht zusammenliegen, fast miteinander verwachsen sein und auch sehr weit voneinander getrennt sein. Im perikardialen Fett und im Mediastinum wurden schon Epithelkörperchen gefunden. Gelegentlich sind sie auch in anderen Organen eingebettet, so in erster Linie in Schilddrüse und Thymus. Auch ihre Zahl ist Schwankungen unterworfen. Die Beurteilung ist schwierig, da nur durch sehr sorgfältige Untersuchungen ausgeschlossen werden kann, daß keine Epithelkörperchen übersehen wurden. Beim Menschen finden sich am häufigsten 4, die übrigen Zahlenangaben schwanken zwischen 8 und 2. Ebenso variieren Größe und Gewicht der Organe. Sie sind die kleinsten Organe unseres Körpers, ihr Gewicht liegt zwischen 20 und 40 mg.

Die *Gefäßversorgung* der Epithelkörperchen erfolgt durch die Arteria thyreoidea caudalis. In seltenen Fällen erhalten die oberen Epithelkörperchen Seitenäste von der Arteria thyreoidea cranialis. Mit den Gefäßen treten Nerven in das Drüseninnere ein, die sich entsprechend den Gefäßen aufteilen. Der Gefäßreichtum im Inneren der Organe ist wie bei allen endokrinen Drüsen groß, und die Beziehungen zwischen den Capillaren und den Zellen sind sehr eng. Neben den Gefäßen verlaufen auch Lymphbahnen. Die Nerven entstammen dem Plexus pharyngicus (Vagusfasern) aus dem Plexus thyroideus (Sympathicusfasern). Auch der Recurrens gibt Fasern an die Epithelkörperchen ab. Marklose Fasern enden unmittelbar an den Epithelzellen.

Histologisch sind die Epithelkörperchen „vascularisierte, epitheliale Organe einfachster Bauart“ (COHN). Der Aufbau variiert. Man unterscheidet 3 Formen, einen kompakten, einen netz- oder strangförmigen und einen lobulären Bau. Der kompakte Aufbau zeigt breite Zellmassen mit wenig Bindegewebe und entspricht dem fetalen Typ. Der netzförmige zeigt reichlich Bindegewebe, das die Zellen zu einzelnen Strängen und Zellnestern unterteilt. Es ist die gewöhnlichste Form. Bei dem lobulären Bau besteht eine typische Läppcheneinteilung. Im Alter findet man meistens eine Zunahme des Bindegewebes. Die Epithelkörperchen desselben Individuums können in ihrem Aufbau Differenzen aufweisen, sogar an demselben Epithelkörperchen kommen die genannten Strukturverschiedenheiten nebeneinander vor.

Histologisch unterscheiden wir 2 Zellarten, die *Hauptzellen* und die *oxyphilen Zellen*. Die Hauptzellen sind Zellen mit kleinem Kern, deren Protoplasma sich kaum färbt, die aber eine gut färbbare ektoplasmatische Randschicht haben und sich daher gut voneinander absetzen. Neben diesen „wasserhellen“ Hauptzellen findet sich noch eine 2. Gruppe, die in ihrem Protoplasma

eine feine Granulierung erkennen läßt. Die sehr viel spärlicher vorhandenen oxyphilen oder auch WELSH-Zellen sind größer als die Hauptzellen, haben einen kleinen zentralen Kern und ein grobkörniges, sich mit Eosin gut färbendes Protoplasma. Im Alter nehmen diese Zellen zu. Eine Reihe von Autoren sehen diese Zellen als Degenerationsformen der Hauptzellen an. Mit zunehmendem Alter finden sich in den Hauptzellen Lipoide und Glykogen. Außerdem beobachtet man Kolloid, das zum Teil intra- zum Teil extracellulär gelegen ist, über dessen Bedeutung noch keine Klarheit besteht. Eine Reihe von Autoren sehen es, ähnlich wie in anderen Inkretdrüsen, als den Hormonträger an. Der GOLGI-Apparat findet sich am apicalen Zellpol und ist gegen die benachbarten Zellen gerichtet, woraus zu schließen wäre, daß die Sekretion in die Zellspalträume erfolgt.

Welche der beiden Zellarten der *Hormonproduzent* ist, läßt sich noch nicht mit Sicherheit entscheiden. Die Beobachtung, daß bei den Adenomen, die der Ostitis fibrosa generalisata zugrunde liegen, in der Mehrzahl der Fälle die Hauptzellen die Adenombildner sind, läßt vermuten, daß diese auch die Produzenten des Parathormons sind.

B. Physiologie.

Das Nebenschilddrüsenhormon ist seiner chemischen Natur nach noch nicht bekannt, doch hat COLLIP es so weit gereinigt, daß wir über seine physiologische Funktion und pharmakologischen Eigenschaften recht gut orientiert sind. Das Parathormon gehört in die Gruppe der Proteohormone. Es ist eine wasserlöslich, amorphe Substanz, die durch Eiweißfällungsmittel gefällt wird und auch eine Reihe der Farbreaktionen der Eiweißkörper gibt.

Da die Hauptfunktion des Parathormons die *Regulation des Kalk- und Phosphorspiegels* des Blutes ist, ist es notwendig, daß wir uns kurz die *wichtigsten Daten des Stoffwechsels* dieser beiden Mineralien vergegenwärtigen. Der normale Gehalt des Blutserums an Ca beträgt 9—11 mg-%. Der Blutkalk läßt sich durch Ultrafiltration oder Dialyse in 2 Fraktionen teilen. 50—60% sind ultrafiltrabel, der Rest nicht und daher kolloidal gebunden. Nach den Untersuchungen von HARNAPP liegen 71% der dialysablen Fraktion als ionisierter Kalk vor, der Rest ist komplex gebunden. Der Kalkgehalt der Gewebe ist sehr viel niedriger. Der Kalk ist der wichtigste Baustein des Knochen- und Zahngewebes. Im Blut ermöglicht er einen normalen Gerinnungsprozeß. Der ionisierte Anteil ist wahrscheinlich der funktionell wichtigste, insbesondere für die Aufrechterhaltung einer normalen Nervenregbarkeit. Der ionisierte Anteil wird noch durch eine Reihe anderer Faktoren im Blut beeinflußt, vor allem durch die H-Ionenkonzentration. Eine Alkalose bedingt einen Rückgang des ionisierten Anteils, eine Azidose einen Anstieg.

Der Kalk wird mit der Nahrung zugeführt. Die täglich erforderliche Menge beträgt etwa $\frac{1}{2}$ g. Die Art der Kalksalze, die H-Ionenkonzentration des Intestinaltraktes und eine Reihe anderer Faktoren sind für die Resorption, die nur in der ionisierten Form erfolgt, verantwortlich. Die Ausscheidung erfolgt durch Darm und Nieren. Der Kalkgehalt des Harnes schwankt je nach der Größe der Zufuhr zwischen 0,1—0,5 g pro Tag. Eine säuernde Kost (Gabe von Ammonchlorid) bewirkt vermehrte Ausscheidung. Bei einer starken Einschränkung der Zufuhr sinkt die Ausscheidung nicht entsprechend ab. Die Bilanzen werden negativ. Der Kalk wird offenbar aus den Geweben und den Knochen mobilisiert.

Der Calciumstoffwechsel ist auf das engste mit dem Phosphorstoffwechsel verbunden. Dies gilt für die Resorption, die Ausscheidung und den Gehalt des Blutes. Es scheint so, als ob nicht so sehr die absolute Höhe der beiden Mineralsalze, als vielmehr die Relation zwischen ihnen der wichtigste Faktor ist. Der normale Gehalt des Blutes an anorganischem Phosphor beträgt 2—4 mg-%. Ein Absinken des Blutkalkes hat meistens einen Anstieg des Phosphorgehaltes zur Folge und umgekehrt. Die Bedeutung der Relation zwischen Ca und P geht z. B. aus der Beobachtung von COLLIP hervor, daß bei niedrigerem Ca-Spiegel im Blut eine Tetanie erst dann auftritt, wenn auch der Phosphorgehalt ansteigt.

I. Wirkungen des Parathormons.

Die Injektion des Parathormons führt bei den meisten Versuchstieren wie beim Menschen zu einem langsam einsetzenden Anstieg des Kalkgehaltes des Blutes, der nach 6—20 Stunden sein Maximum erreicht und nach etwa 24 Stunden wieder zur Norm zurückkehrt (s. Abb. 54). Gleichzeitig steigt die Ausscheidung des Kalkes und des Phosphors mit dem Harn an. Der Phosphorgehalt des Blutes sinkt ab. Auf die Kalkerhöhung folgt meistens eine kurze hypocalcämische Phase, die gelegentlich so stark werden kann, daß Tetaniesymptome auftreten (HOLTZ).

Bei den Fleischfressern läßt sich durch *akute Zufuhr* großer Hormondosen ein schweres Vergiftungsbild erzeugen. Die ersten Symptome sind Erbrechen,

Mattigkeit und Atemnot. Blut-Ca und Blut-P steigen an. Die Harnmengen sinken stark ab, es kommt zur Harnsperre und zum Rest-N-Anstieg. Es werden dünne, häufig blutige Stühle entleert. Es entwickelt sich ein komatöser Zustand, der schließlich als Folge einer Kreislaufschädigung zum Tode führt. Bei der Obduktion finden sich im Darm und in der Blase eine stark vermehrte Gefäßzeichnung und Blutaustritte. Der Calciumgehalt des

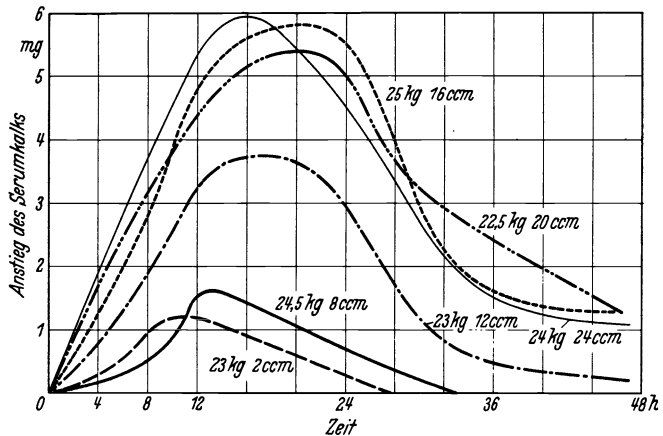


Abb. 54. Kalkwerte im Blutserum nach subcutaner Injektion von Nebenschilddrüsenhormon beim Hunde. Die interpolierten Kurven zeigen die Abhängigkeit der Hypercalcämie von der Größe der Hormondosen. Zahlen an den Kurven: Gewicht der Hunde in Kilogramm und Kubikzentimeter Extrakt, die injiziert wurden. (Nach COLLIP.)

Herzmuskels und der Nieren ist erhöht. Beim Menschen werden anscheinend, wie eine Beobachtung von HUNTER lehrt, recht große Dosen ohne wesentliche Erscheinungen vertragen (365 E. in 7 Tagen). HOLTZ berichtet mit seinen Mitarbeitern über Selbstversuche, in denen 4—5 Stunden nach der Injektion von 8 E. pro Kilogramm Übelkeit, Erbrechen und ziehende Muskelschmerzen zunächst noch bei niedrigem Ca-Spiegel des Blutes auftraten.

Im *chronischen Versuch* läßt sich beim Versuchstier, wie zuerst JEFFÉ, BODANSKI und BLAIR gezeigt haben, ein Krankheitsbild erzielen, das der RECKLINGHAUSENSCHEN Krankheit des Menschen weitgehend gleicht. Es kommt zu einer ständigen Erhöhung des Blutkalkspiegels mit stark gesteigerter Kalkausscheidung. Das Skelettsystem wird langsam kalkarm, es entwickeln sich ein fibröses Mark und braune Tumoren. In Lunge und Niere finden sich Kalkablagerungen, die so stark werden können, daß sie in der Niere zur Verstopfung der Kanälchen und zur Urämie führen. Die Harnausscheidung steigt zunächst an und ist später bis zur Anurie gehemmt. Der Blutphosphorgehalt sinkt zunächst ab und steigt dann an. Die Erhöhung des Blutkalkes führt zu einer starken Herabsetzung der nervösen Erregbarkeit. Es entwickelt sich bei den Versuchstieren eine deutliche Muskelschwäche und eine schwere allgemeine Hinfälligkeit. Der Tod erfolgt an Urämie oder Herzmuskelsuffizienz. Bei der chronischen Verabfolgung nicht zu hoher Dosen tritt eine langsame Gewöhnung ein, die auch bei der therapeutischen Anwendung beim Menschen beobachtet worden ist.

II. Folgen der Entfernung der Epithelkörperchen.

Die *vollständige Entfernung* der Nebenschilddrüse führt bei einer Reihe von Versuchstieren, wie Hund und Katze, zu einer sich rasch entwickelnden Tetanie, bei anderen (Ratte) zu einem chronischen Krankheitsbild. Der Blutkalkspiegel sinkt auf Werte von unter 8 mg-% ab. Man beobachtet eine allgemeine Mattigkeit und Nahrungsverweigerung. Die elektrische Erregbarkeit der Nerven ist stark gesteigert. Es kommt zu fibrillären Zuckungen verschiedener Muskelabschnitte und zu lokalen Krämpfen, die schließlich in allgemeine Krämpfe von klonisch-tonischer Form übergehen. Die Atemfrequenz und der Puls steigen an. Es treten Temperaturen bis 41° auf. Wird auch die Pharynxmuskulatur von den Krämpfen befallen, so kann der Tod im Anfall an Asphyxie erfolgen. Im anderen Falle tritt eine Erholung ein, bei nach einer gewissen Zeit ein erneuter Anfall auftritt.



Abb. 55. Parathyreoprive
Schmelzdefekte.
(Nach VON SPRETER.)

In den anfallsfreien Phasen sind die Tiere apathisch und hilflos. Der völlige Verlust der Epithelkörperchen führt immer zum Tode. Bei jugendlichen Tieren und bei graviden Tieren läßt sich das Krankheitsbild leichter auslösen.

Die *chronischen Formen*, die wahrscheinlich durch die Existenz accessorischer Drüsen, die die Funktion noch eben aufrechterhalten, bedingt sind, verlaufen unter Abmagerung, Muskelkrämpfen, Tremor und Paresen schließlich tödlich. Es entwickelt sich der Zustand, den KOCHER als parathyreoprive Kachexie bezeichnet hat. Das Fell der Tiere wird schlecht, jugendliche Ratten bleiben im Wachstum zurück und zeigen Skeletveränderungen, die an Rachitis erinnern. Es

kann zu Linsentrübungen kommen. Sehr charakteristisch sind auch die Dentindefekte am Nagezahn (s. Abb. 55). Zwischen der experimentellen Tetanie und dem menschlichen Krankheitsbild bestehen weitgehende, wenn auch nicht vollständige Parallelen. Bei den Versuchstieren stehen fibrilläre Zuckungen, Gleichgewichtsstörungen und choreiforme Zuckungen mehr im Vordergrund. Die unmittelbare Ursache des Zustandes ist das Absinken des Blutkalkes bei gleichzeitigem Anstieg des Phosphorgehaltes. Im allgemeinen darf man sagen, daß die tetanischen Erscheinungen einsetzen, wenn der Blutkalk unter 7 mg-% absinkt. Der nichtdialysable Anteil ist im Verhältnis zu dem dialysablen Anteil vermehrt. Die neuro-muskuläre Übererregbarkeit ist die Folge. Wo der Kalk bleibt ist noch ungeklärt, da die Ausscheidung durch den Harn zurückgeht und auch keine vermehrte Abgabe an das Gewebe nachweisbar ist. Es gibt einige Beobachtungen, die dafür sprechen, daß das Absinken des Blutkalkes nicht die einzige Ursache der Tetanie ist. Man hat an die Existenz eines Giftes in dem Tetanieblut gedacht und in erster Linie das Guanidin, das bei der experimentellen wie auch bei der menschlichen Tetanie gelegentlich im Blut vermehrt nachgewiesen worden ist, dafür verantwortlich gemacht. Es gelingt, mit Guanidin Krämpfe zu erzeugen, die durchaus den Tetaniekrämpfen gleichen, doch läßt sich die Guanidintetanie nicht durch Parathormon beeinflussen, und aus diesem Grunde wird heute von den meisten Autoren der Guanidinanstieg im Blut als sekundäres Phänomen betrachtet. Eine latente Tetanie läßt sich durch Fleischart zur Ausbildung bringen, durch fleischartfreie Diät und Milch in ihrem Auftreten verhindern. Am sichersten gelingt es die experimentelle Tetanie durch Zufuhr des Parathormons bzw. durch ständige Kalkgaben zu heilen.

Die *tetanischen Krämpfe* sind, wie zahlreiche darauf gerichtete Untersuchungen erkennen lassen, rein peripherer Natur. Die erhöhte Empfindlichkeit tetanischer

Tiere für Adrenalin spricht für eine vermehrte Erregbarkeit des Sympathicus. Im Krampf ist die Motilität des Magen und Darms völlig aufgehoben. Eine Azidose wird nur im Krampf beobachtet, während in den krampffreien Perioden das Kohlensäurebindungsvermögen und der Bicarbonatgehalt des Blutes normal sind. Die erhöhten Temperaturen, die nur während der Krampfperioden beobachtet werden, sind Folge der cerebralen Erregbarkeitssteigerung.

III. Die Funktionen des Parathormons.

Auf Grund dieser hier kurz aufgezählten Beobachtungen bei Hyper- und Hypofunktion der Nebenschilddrüse kommen wir heute zu folgender Auffassung der Funktionen dieser Organe. Die Hauptfunktion ist zweifellos die Regulierung des Blutkalk- und Phosphorgehaltes. Auf welchem Wege das Parathormon diese Regulierung bewirkt, läßt sich noch nicht entscheiden. Sehr wahrscheinlich spielt ein Angriffspunkt unmittelbar in den Hauptkalkspeichern unseres Körpers, dem Skeletsystem, eine wesentliche Rolle. Amerikanische Autoren (COLLIP und Mitarbeiter) konnten zeigen, daß die Osteoclasten nach Hormonbehandlung sehr rasch an Zahl zunehmen. Sie sehen in der Beeinflussung dieser Zellen den Hauptangriffspunkt des Parathormons. Die Osteoclastenvermehrung führt zu einer Mobilisierung des Kalkes aus dem Knochen, während aus anderen Depots der Kalk nicht ausgeschwemmt wird, sondern im Gegenteil der Kalkgehalt des Gewebes sehr stark ansteigt. Nach längeren Hormongaben treten neben den Osteoclasten auch Osteoblasten auf, und gleichzeitig sinkt der Blutkalkgehalt ab. Die übrigen Störungen, die bei experimenteller Hyper- und Hypofunktion zur Beobachtung kommen, sind ganz überwiegend, wenn nicht ausschließlich, nur die Folge dieser Ca-Mobilisierung. Es ist weiter wahrscheinlich, daß das Parathormon noch einen Angriffspunkt an den Nieren hat. Als frühestes Symptom bei Parathormongaben beobachtet man eine vermehrte Phosphorauscheidung. Bei geschädigter Niere bleibt dieses Symptom aus. Auch die vermehrte Harnausscheidung im Beginn der Hyperfunktion und die Anurie auf der Höhe des Vergiftungsbildes, die nur zum Teil die Folge der Bildung von Kalkkonkrementen ist, würden im Sinne einer direkten Beeinflussung der Nierentätigkeit sprechen.

IV. Regulationen der Inkretabgabe.

Eine *nervöse Versorgung* der Nebenschilddrüse mit Sympathicus- und Parasympathicusfasern ist vorhanden. Welche Rolle diese vegetative Steuerung spielt, wissen wir nicht. Es ist nur ein Analogieschluß, der aber zweifellos eine gewisse Wahrscheinlichkeit für sich hat, wenn wir annehmen, daß ebenso wie die übrigen endokrinen Drüsen auch die Epithelkörperchen in ihrer Tätigkeit vegetativ gesteuert werden.

Wir kennen noch eine Reihe von *reaktiven Veränderungen* der Nebenschilddrüsen bei Störungen des Kalkhaushaltes. So führt Hunger oder ständiger Kalkentzug ebenso wie eine Vitamin D-Avitaminose zu einer Hypertrophie der Epithelkörperchen, von der wir allerdings nicht wissen, ob sie der morphologische Ausdruck einer Hyperfunktion ist.

Von den *Wechselwirkungen zu den übrigen innersekretorischen Drüsen* sei auf das parathyreotrope Hormon der Hypophyse, dessen Existenz noch nicht als sicher erwiesen, aber als wahrscheinlich gilt, hingewiesen (Hypophyse, s. S. 28). Adrenalin löst bei parathyreopriven Hunden sehr leicht eine Tetanie aus. Insulin wirkt in demselben Sinne. Letztere Wirkung wird auf die Mobilisierung des Adrenalins durch Insulin zurückgeführt. Für Beziehungen zu den Keimdrüsen

spricht der erniedrigte Kalkgehalt und die Tetaniebereitschaft in der Gravidität. In der Schwangerschaft soll in dem Blut vermehrt Parathormon vorhanden sein.

V. Beziehungen zwischen Parathormon und Vitamin D.

Besonderes Interesse beanspruchen die Beziehungen zwischen Vitamin D und den Epithelkörperchen. Durch Vitamin D-Überdosierung läßt sich beim Hund ein Krankheitsbild erzeugen, das in vielen Zügen dem bei Überdosierung mit Parathormon gleicht. Tetanie und Rachitis kommen beim Kind häufig gemeinsam vor. Unsere Kenntnis über die Wirkungen des bestrahlten Ergosterins wurde durch die Arbeiten von HOLTZ wesentlich gefördert, dem es gelang, in dem antitetanischen Präparat 10 (A T 10) die auf den Kalkstoffwechsel wirksame Substanz des bestrahlten Ergosterins abzutrennen. Diese Substanz hat in therapeutischer Hinsicht Bedeutung erlangt. Die Tatsache, daß sie im Gegensatz zu dem Parathormon oral wirksam ist und nach längerer Zeit, dann aber für eine längere Dauer eine Kalkerhöhung des Blutes bewirkt, spricht gegen die Annahme gleicher Wirkungsweise und gleichen Angriffspunktes mit dem Parathormon. Die naheliegende Erklärung, daß das bestrahlte Ergosterin durch Stimulierung der Nebenschilddrüse und bei parathyreotektomierten Tieren durch Stimulierung accessorischen Nebenschilddrüsenorgans wirkt, sind durch eine Reihe von Tierversuchen widerlegt worden. Die Ähnlichkeit der pharmakologischen Wirkungen von Calcinosefaktor und Parathormon, die übrigens auch chemisch durchaus verschieden sind, beruht wahrscheinlich nur auf dem gemeinsamen Endeffekt der Erhöhung des Blutkalkspiegels.

Die *Standardisierung* des Parathormons erfolgt allgemein am Hund nach dem Vorgehen von COLLIP. Eine COLLIP-Einheit ist $\frac{1}{100}$ derjenigen Hormonmenge, die bei einem 20 kg schweren Hund nach subcutaner Injektion den Blutkalkspiegel nach 16—18 Stunden um 5 mg-% erhöht (s. Abb. 54).

C. Die Krankheiten der Epithelkörperchen.

I. Der Hyperparathyreoidismus. Ostitis fibrosa generalisata (RECKLINGHAUSENSCHE Krankheit).

Die Ostitis fibrosa generalisata ist eine generalisierte Knochenerkrankung, deren Ursache in einer Hyperfunktion der Epithelkörperchen gelegen ist.

a) Vorkommen.

Die Erkrankung ist nicht sehr häufig. In der Weltliteratur wird über etwa 350 Fälle berichtet. Frauen sind bevorzugt. Die Krankheit kommt in allen Lebensaltern vor, doch ist sie im jugendlichen Alter selten und zeigt eine Häufung zwischen dem 30.—50. Lebensjahr. Die überwiegende Mehrzahl der mitgeteilten Beobachtungen stammt aus Mitteleuropa, den nordischen Staaten und Nordamerika.

b) Symptomatologie.

Im Vordergrund der klinischen Symptome stehen *rheumatische Schmerzen* im Kreuz und in den Beinen. Der Schmerz wird als ziehend oder bohrend angegeben und ist ein Frühsymptom, das sich bereits im Anfang der Erkrankung einstellt. Zunächst findet er sich nach körperlichen Anstrengungen, vorwiegend in den Abendstunden. Die Schmerzen nehmen dann langsam an Intensität zu und stellen schließlich einen Dauerzustand dar, lassen aber immer noch eine deutliche

Beziehung zu der Belastung und Beanspruchung des Skelettsystems erkennen. Die Schmerzen können auch Anfallscharakter annehmen. Sie finden sich überwiegend an den erkrankten Extremitäten bzw. der Wirbelsäule, sind aber auch häufig nicht scharf lokalisiert. Sie werden schließlich so heftig, daß die Kranken jede Bewegung und jede Belastung vermeiden und aus diesem Grunde bettlägerig werden. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung tritt zu den Schmerzen ein allgemeines Krankheitsgefühl. Die Patienten sind elend, müde und werden schließlich extrem hilflos (s. Abb. 56). Die cystischen Auftreibungen der Knochen äußern sich selten durch fühl- oder sichtbare Verdickungen der Extremitäten. Wenn dies der Fall ist, so bemerkt man auch Veränderungen der Haut, die

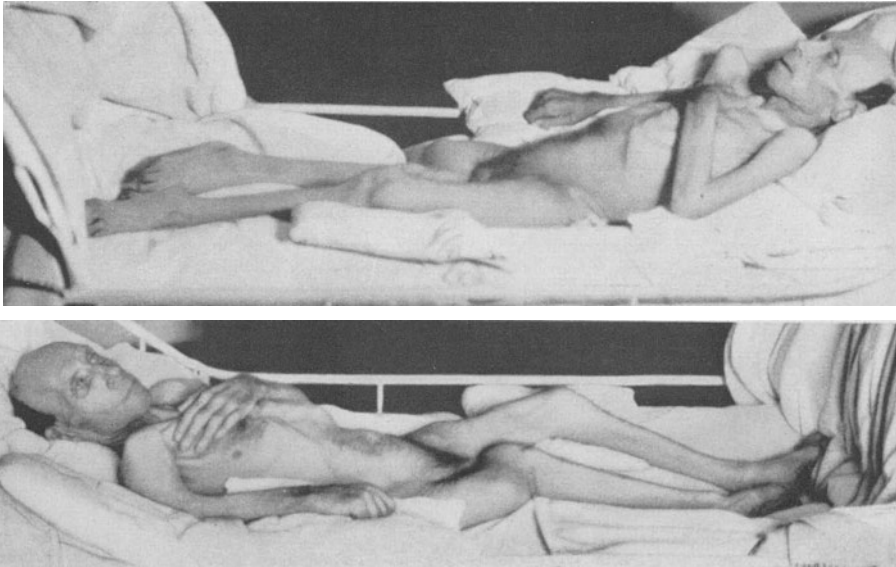


Abb. 56. Schwerer Fall von Ostitis fibrosa mit spontanen Frakturen und starken Knochenverbiegungen. Finales Stadium nach ASK-UPMARK.

an diesen Stellen etwas ödematös, leicht gerötet und vermehrt durchblutet ist. Auf dem Höhepunkt der Erkrankung treten als Folge geringfügiger Traumen *Spontanfrakturen* auf. Die Frakturen sind nicht selten die erste Veranlassung zur Vornahme einer Röntgenuntersuchung, auf Grund deren dann erst die richtige Diagnose gestellt wird. Mit dem Eintreten der Fraktur läßt der Schmerz häufig in dieser Stelle plötzlich nach. Die Frakturen finden sich vorwiegend an den Extremitäten und an dem Schlüsselbein. Sie heilen meist schlecht und führen zu Verbiegungen (s. Abb. 56). Spontane Verbiegungen der Knochen sind selten. Bei der Palpation der erkrankten Knochen, die meist äußerst schmerzhaft ist, lassen sich die cystischen Auftreibungen gelegentlich fühlen und leicht eindrücken. Bei Befallensein der Wirbelsäule sind Größenabnahmen bis zu 20 cm beschrieben (СИВРЕ). Häufiger ist die Ausbildung einer dorsalen *Kyphoskoliose* mit lumbaler *Lordose*. Bei bettlägerigen Kranken zeigt sich am Thorax eine deutliche Abflachung, und auch das Becken weist Deformierungen auf, die denen bei Osteomalacie ähneln. Bei einem Befallensein der Endphalangen der Finger zeigen diese Auftreibungen, die als „Erweichungstrommelschlegelfinger“ bezeichnet werden. Am Schädelknochen läßt sich als Folge der Kalkverarmung und veränderten Struktur ein tympanitischer Klopfeschal nachweisen.

Die *Röntgenuntersuchung*, die zur Diagnose unerlässlich ist, zeigt generalisierte und lokalisierte Veränderungen (s. Abb. 57 und 58). Erstere treten in 2 Formen auf, in einer Dekalzifikation ohne Änderung der Knochenstruktur und bei längerer Krankheitsdauer in einem Knochenumbau. Die *Compacta* ist verdünnt, die *Corticalis* aufgelockert. Die Knochenbälkchen zeigen eine völlig unregelmäßige Anordnung mit fleckiger Zeichnung. Der *Kalkgehalt des Skeletes* kann so hochgradig reduziert sein, daß der Schatten sich kaum von dem Weichteilschatten abhebt. Charakteristisch für die Erkrankung sind die Cysten, die als

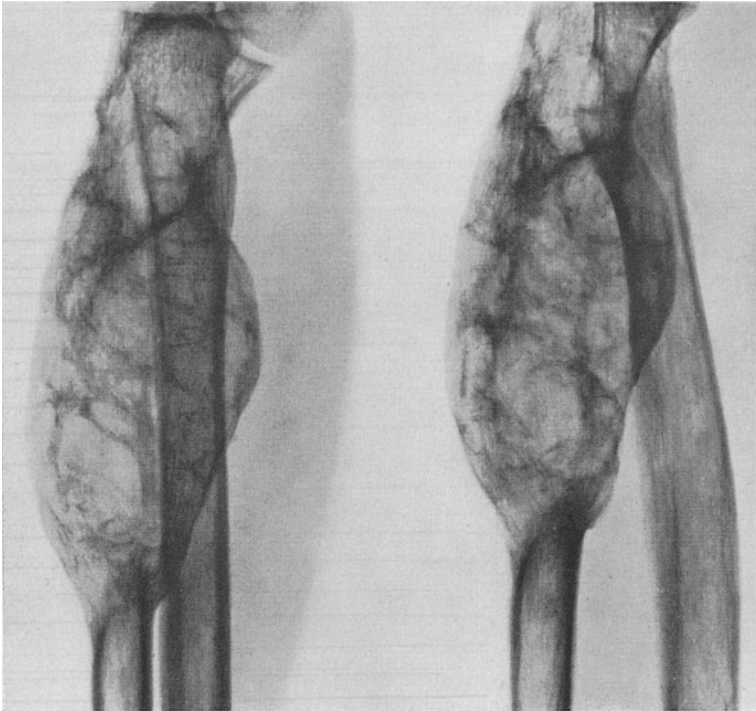


Abb. 57. Ostitis fibrosa cystica generalisata. Linker Unterarm. (Nach MANDL.)

rundliche, wabige Aufhellungen deutlich hervortreten. Die *Corticalis* ist an diesen Stellen verdünnt und zeichnet sich nur noch als ein feiner Strich ab. Diese Cysten finden sich überwiegend in den Epiphysen der langen Röhrenknochen, in den Phalangen von Händen und Füßen, im Becken und im Schädel. Bei bestehenden Frakturen ist die geringe bzw. fehlende Callusbildung besonders auffallend.

Eine auch für die Diagnose sehr wichtige Veränderung ist das Verhalten des *Kalk- und Phosphorgehaltes* des Blutes. Der Kalkgehalt ist stark erhöht. Es sind Werte bis zu 29,4 mg-% (CUTLER) beschrieben worden. In der Regel finden sich Werte, die um 20 mg-% liegen. Der ultrafiltrable Anteil ist relativ stärker erhöht als der kolloidal gebundene. Der Phosphorgehalt des Serums ist vermindert. Die Blutkalkerrhöhung wird nur sehr selten vermißt, doch sind einige Fälle mit normalem Kalkgehalt beschrieben worden. Wahrscheinlich ist die Erhöhung des Blutkalkes kein Dauerzustand, sondern erfolgt in einzelnen Schüben, so daß Krankheitsphasen mit normalem Kalkgehalt und solche mit erhöhtem wechseln. Aus diesem Grunde soll man sich in zweifelhaften Fällen nie mit einer einmaligen Untersuchung begnügen.

Der *Harn* ist sehr reich an Kalksalzen, die sich beim Stehen spontan als Bodensatz niederschlagen. Es wurden Tagesmengen über 1 g beobachtet, gegenüber 0,2—0,5 g in der Norm. Die Calciumausscheidung mit dem Stuhl ist nicht vermehrt. Die Calciumbilanz ist negativ. Auch die Kalkwerte im Harn sind nicht in allen Fällen erhöht. Wahrscheinlich erfolgt auch die Ausschwemmung des Kalkes nicht kontinuierlich, sondern in einzelnen Schüben. Durch vermehrte orale Zufuhr läßt sich unter Umständen das Defizit ausgleichen.

Nach SNAPPER ist zur Ermittlung der Kalkbilanz eine genaue Analyse der Ein- und Ausfuhr nicht notwendig, wenn man folgende Probekost gibt: 3 Eier, 3 Apfelsinen, 100 g Reis (trocken) mit Wasser gekocht, 6 Zwiebäcke, 60 g Butter und 100 ccm Flüssigkeit. Bei dieser Kost scheidet der Gesunde nicht mehr als 0,2 g pro die im Harn aus. Eine Steigerung des Harncalciums über diesen Wert ist als pathologisch zu werten. Auch die Phosphor- und Magnesiumbilanzen fallen negativ aus.

Der *Kalkgehalt der Gewebe* ist erhöht und kann zu abnormen Verkalkungen, z. B. in der Lunge und ganz besonders in der Niere und den ableitenden Harnwegen führen. So sind bei allen längerdauernden Fällen Nierensteine ein ganz gewöhnlicher Befund. Die Nierensteine wie auch Kalkablagerungen in der Niere selbst führen zu schweren Nierenschädigungen, zu septischen Erkrankungen und zur Urämie. Eine besondere Neigung zur Arteriosklerose besteht nicht,

abgesehen von einer Beschreibung von ASSMANN, in der bei einem 16jährigen Jungen die Gefäße kalkige Streifen aufwiesen.

In den übrigen Organen finden sich nur Störungen in schweren Fällen bei längerer Krankheitsdauer. Der *Ernährungszustand* der Kranken ist stark reduziert. Sie sind äußerst hilflos und kachektisch. Am *Kreislauf* kennen wir, abgesehen von Anfällen von Tachykardie und der Entwicklung einer *muskulären Herzinsuffizienz*, welche die unmittelbare Todesursache darstellt, keine spezifischen Veränderungen. Bei mehrjähriger Krankheitsdauer sind heftige *Leibschmerzen von Anfallscharakter* mit starkem Erbrechen und Nahrungsverweigerung beschrieben worden. Der Tonus des *Intestinaltraktes* läßt nach, die Entleerungszeit des Magens ist verlangsamt. Die *Muskulatur* zeigt eine deutliche Hypotonie, welche die Ursache des subjektiven Schwäche- und Hilflosigkeitsgefühls ist. Die passive Beweglichkeit der Extremitäten ist als Folge dieser Hypotonie vermehrt. Die direkte wie indirekte *elektrische Erregbarkeit* ist stark vermindert.

Das *rote Blutbild* ist gewöhnlich normal, nur gelegentlich wurden Anämien mäßigen Grades beschrieben. Ebenso finden sich keine Veränderungen des weißen



Abb. 58. Ostitis fibrosa cystica generalisata. Rechter Oberschenkel. (Nach MANDL.)

Blutbildes. Die Blutsenkung ist meist stark beschleunigt, die Gerinnungszeit des Blutes ist verkürzt.

Nach MANDL war es nur in 5 von 55 Fällen möglich, durch eine äußere Untersuchung eine Vergrößerung der Epithelkörperchen zu finden. An dem übrigen endokrinen System wurden ohne eine erkennbare Regelmäßigkeit gelegentlich Veränderungen beschrieben. So sah HOFF einen extremen Fall mit starken Verkalkungen der Haut und der inneren Organe, bei dem ein basophiles Adenom der Hypophyse vorlag. Schilddrüsenvergrößerungen in Form von gewöhnlichen oder Basedow-Strumen kommen vor. Menstruationsstörungen, Nebennierengeschwülste, Pubertas praecox sind weiter als Einzelbeobachtungen beschrieben. Es ist fraglich, wieweit in diesen Fällen innere Zusammenhänge mit der Grundkrankheit bestanden. Von einer Gesetzmäßigkeit kann jedenfalls zur Zeit noch nicht gesprochen werden. In der Mehrzahl der Fälle bleibt das übrige endokrine System unbeteiligt. Die Regelanomalien können ebensogut nur Folge der schweren Störung des Allgemeinbefindens sein.

c) Pathologische Anatomie.

Die für die Erkrankung charakteristischen Skeletveränderungen bestehen pathologisch-anatomisch in einer Osteoporose aller Skeletabschnitte. Die Corticalis

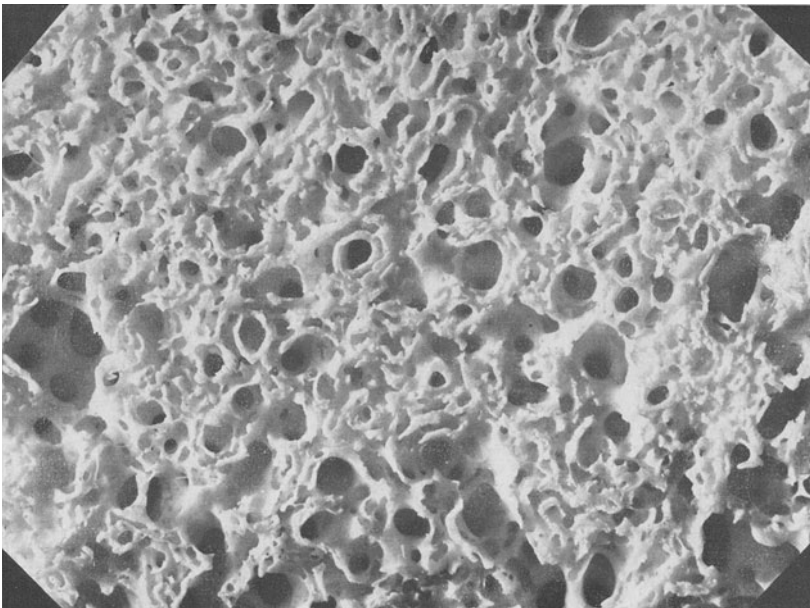


Abb. 59. Knochenschliff, Querschnitt durch die Mitte eines Wirbelkörpers. Lupenaufnahme. Stark vermehrte Septen. Die großen Höhlen sind die Behälter des blutbildenden Markes, durch wechselnd große Poren miteinander verbunden. Die Wände des Schwammes (d. h. die Septen) bestehen aus zwei oder mehr parallel verlaufenden dünnen Knochenlamellen. Dazwischen die Spalträume für das fibröse Mark. (Nach THÜR.)

ist verschmälert, die Spongiosa aufgelockert und schließlich kann der ganze Knochen durch ein feinporiges, schwammiges und sehr weiches Gewebe ersetzt werden. Nur die Gelenkenden bleiben frei. Auch das Knochenmark bleibt meist unbeteiligt. Im Bereich des Markes entstehen an einzelnen Stellen, besonders solchen, die einer Belastung ausgesetzt sind, Cysten als Folge von Erweichungsprozessen. An den Stellen stärksten Umbaus entwickeln sich *Granulations-tumoren*, die wegen ihres reichen Gehaltes an Blutfarbstoff als braune Tumoren

bezeichnet werden. Es handelt sich nicht um Geschwülste, sondern um chronisch entzündliche Prozesse. Das Periost ist an dem Krankheitsprozeß nicht beteiligt. Histologisch sieht man in beginnenden Fällen (s. THÜER) ein fibröses, sehr gefäß- und zellreiches Mark mit reichlich Osteoclasten. In den spongösen Knochen findet sich eine starke Vermehrung der Knochenbälkchen und Septen. Charakteristisch ist eine *Verdoppelung der Knochenbälkchen*, so daß ein schwammartiges Septensystem mit verdoppelten Wänden und fibrösem Mark entsteht mit deutlichen Zeichen der lacunären Resorption. SCHMORL und PICK haben diesen Vorgang, den auch v. RECKLINGHAUSEN schon erkannte, als „*dissezierende Resorption*“ bezeichnet (s. Abb. 59). Es ist der für die RECKLINGHAUSENSCHE Krankheit charakteristische Befund. Der Inhalt der Knochenzysten besteht histologisch aus Bindegewebe, zahlreichen Gefäßen und Riesenzellen.

An den Epithelkörperchen finden sich Tumoren bis zu Walnußgröße (s. Abb. 60). Sie sind histologisch einfache Hypoplasien mit Zeichen der Hyperfunktion bzw. Adenome. Die Adenombildner sind in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die wasserhellen Hauptzellen. Es sind aber auch Adenome aus oxyphilen Zellen beschrieben worden.

d) Ätiologie und Pathogenese.

Über die Ursachen der Erkrankung ist noch nichts bekannt. Es scheint so, als ob die nordischen Länder bevorzugt sind. Das läßt an Einflüsse der Belichtung denken, für die auch andere Anhaltspunkte bestehen. Auch Infektionen oder die sonst bei endokrinen Erkrankungen so häufigen Beziehungen zu den Umstellungen im Geschlechtsleben scheinen keinen Einfluß auszuüben, wenn man von der Häufung der Erkrankung zwischen dem 30.—50. Lebensjahr und einem Einfluß der Gravidität, für den einige Einzelbeobachtungen sprechen, absieht. Im ganzen ist jetzt 3mal ein familiäres Vorkommen beschrieben worden (SIEVRE, MANDL-HOFFMANN), das immerhin an eine konstitutionelle Disposition bei der an sich so seltenen Krankheit denken läßt.

Der Zusammenhang der Ostitis fibrosa generalisata mit Epithelkörperchentumoren ist heute allgemein anerkannt. Er findet in folgenden Beobachtungen seine Begründung: In dem Maße, wie man auf die Zusammenhänge zwischen den charakteristischen Skeletveränderungen und den Epithelkörperchen achtete, wurden Adenome bzw. Hyperplasien dieser Organe auch bei Operationen bzw. Obduktionen festgestellt. Besonders interessant ist in dieser Hinsicht die Statistik von LANG und HASLHOFER. 1908—1926 wurde in 91 Fällen 32mal, 1933 in 37 Fällen 30mal und 1934 in 48 Fällen 44mal ein Epithelkörperchentumor gefunden. Gegen die Bedeutung der Epithelkörperchentumoren für die Erkrankung wurde der Einwand erhoben, daß es sich bei der Vergrößerung der Epithelkörperchen nur um einen reaktiven Prozeß handeln könnte, in Parallele zu den Beobachtungen einer Epithelkörperchenhyperplasie bei Entkalkungsprozessen anderer Art. Doch wird dieser Einwand durch die übrigen Tatsachen widerlegt. Wie bereits in der Einleitung geschildert, gelingt es, durch vermehrte Zufuhr des Parathormons im Tierversuch die menschliche Erkrankung weitgehend nachzuahmen. Ein weiterer schlüssiger Beweis für die ätiologische Bedeutung der Epithelkörperchenadenome ist die heute in einer Zahl von weit über 100 Fällen festgestellte Heilung der Krankheit durch operative Entfernung der Adenome, wie sie zuerst von MANDL 1926 ausgeführt wurde. So bleibt nur



Abb. 60.
Hauptzellenadenom
des linken unteren
Epithelkörperchens.
(Nach THÜER.)

die Frage noch zu erörtern, ob die Adenombildung ihrerseits das Primäre in dem Krankheitsgeschehen ist. Diese Frage wird neuerdings von einer Reihe von Autoren bezweifelt (BERBLINGER, HOFF, HANKE u. a.). Diese Autoren nehmen an, daß entweder eine Stoffwechselstörung, z. B. Azidose oder Störungen in den übergeordneten Zentren, also ähnlich wie bei dem Basedow, die Bildung der Adenome der Epithelkörperchen auslösen. Die Progredienz des Leidens und das sicher beobachtete Auftreten von Rezidiven nach operativer Entfernung eines Adenoms würden mit dieser Auffassung eine Erklärung finden.

Die braunen Tumoren des Knochens sind kein spezifisches Krankheitszeichen, sondern nur die Reaktion des Knochengewebes auf den Entkalkungsprozeß. Ähnliche Tumoren sind auch als lokalisierte Prozesse nach Traumen beobachtet worden. Aus diesem Grunde bestehen auch zwischen der lokalisierten und der generalisierten Erkrankung keine Beziehungen.

Wir dürfen es also heute als sicher hinstellen, daß die Ursache der RECKLINGHAUSENSCHEN Krankheit eine Hyperfunktion der Epithelkörperchen ist, wobei nur die Frage, ob es sich hier um einen primären oder sekundären Prozeß handelt, noch offenbleibt. Entsprechend dem Angriffspunkt des Parathormons bewirkt die dauernde Mehrproduktion dieses Inkretes eine kontinuierlich fortschreitende Entkalkung des Skeletsystems und eine damit im Zusammenhang stehende schwere Stoffwechselstörung des Calciums und des Phosphors. Alle übrigen Symptome, — die verminderte neuromuskuläre Erregbarkeit, die Hypotonie der Muskulatur, die abnormen Verkalkungen im Gewebe und in den ableitenden Harnwegen —, sind Folge dieser Störung.

e) Diagnose und Differentialdiagnose.

Die Diagnose des Leidens ist nicht schwierig, wenn das Krankheitsbild bereits voll entwickelt ist. Als charakteristisch gelten die Bildung der röntgenologisch nachweisbaren Cysten, die allgemeine Entkalkung des Skeletes, das Auftreten von spontanen Frakturen, die Schmerzhaftigkeit der erkrankten Skeletabschnitte und die Störungen des Kalkstoffwechsels, d. h. eine Erhöhung des Blut-Ca, Erniedrigung des Blut-P, vermehrte Ca-Ausscheidung im Harn bei negativen Bilanzen. Die Störungen des Kalkstoffwechsels sind für die Erkrankung sehr charakteristisch aber nicht unbedingt beweisend, da bei multiplem Myelom wie bei Ca-Metastasen gelegentlich ähnliche Störungen gefunden wurden. Auf der anderen Seite sind Fälle von Ostitis fibrosa generalisata bekannt geworden, in denen der Calciumspiegel des Blutes nicht erhöht war. Eine differentialdiagnostische Abgrenzung gegen Osteoporosen, Osteomalacie, Morbus Paget und der lokalisierten Form der Ostitis fibrosa ist bei erhöhtem Kalkwert möglich, da bei den eben aufgezählten Erkrankungen der Blutkalkwert immer normal ist. Die diagnostische Entscheidung fällt wesentlich durch das Röntgenbild. Die größten Schwierigkeiten in der Abgrenzung kann hier besonders im Beginn die Differentialdiagnose gegenüber dem Morbus Paget machen. Dieser ist eine lokalisierte Skeleterkrankung, die nicht zu Knochenzerstörungen und Entkalkungen führt, sondern zu porotischen Prozessen ohne Aufreibungen mit malacischen Verbiegungen und Sklerosen. Charakteristische Änderungen im Kalkstoffwechsel hat man nicht beobachtet. Der gesamte Krankheitsverlauf ist langsamer und nicht so progredient. Fehlen bei Morbus Recklinghausen die Cysten, so zeigt das gesamte Skelet nur eine hochgradige Kalkarmut, und der Befund kann leicht mit den Bildern bei Osteoporose oder Osteomalacie verwechselt werden, besonders dann, wenn sich die Erkrankung in der Gravidität entwickelt, wie es verschiedentlich beobachtet wurde (SCHLESINGER und GOLD).

In der letzten Zeit wurden einige Fälle von Hyperthyreoidismus mit schweren Osteoporosen beschrieben, die differentialdiagnostisch schwer von der RECKLINGHAUSENSCHEN

Krankheit abzugrenzen waren. Sie unterschieden sich durch die fehlende Hypercalcämie und das Fehlen von Cysten. Die Knochenschmerzen, eine Entkalkung des Skeletes und negative Kalkbilanzen waren gemeinsame Symptome. Das Krankheitsbild wird als thyreogene Osteoporose bezeichnet. Die Osteoporose verschwindet mit der Besserung der Grundkrankheit. Das Krankheitsbild wurde von MONIER und VINARD auch nach einer während 8 Jahren wegen Fettsucht durchgeführten Schilddrüsenmedikation gesehen.

ALBRIGHT und Mitarbeiter berichteten kürzlich über ein neues Syndrom, bei dem disseminierte, meist halbseitig angeordnete Herde von Ostitis fibrosa in Kombination mit segmentär angeordneten Pigmentationen, Sensibilitätsstörungen und Reflexanomalien und sexueller Frühreife auftraten. Die Entfernung der Epithelkörperchen war in diesen Fällen ohne Erfolg. Über die Ursache und die Pathogenese der Erkrankung ist noch nichts bekannt. Beziehungen zu den Epithelkörperchen scheinen nicht zu bestehen.

f) Verlauf und Prognose.

Die Ostitis fibrosa cystica ist in der Regel ein ausgesprochen chronisches Leiden, das sich über 3—6 Jahre und längere Zeiträume erstrecken kann. Relativ akut in 1—2 Jahren zum Tode führende Fälle sind nur bei Frauen um das 40. Lebensjahr beobachtet worden. Die Erkrankung verläuft in der Regel in Schüben, die von Perioden unterbrochen werden, in denen das Leiden stationär bleibt. Auch Remissionen bis zur völligen Spontanheilung mit Rückbildung aller röntgenologisch nachweisbaren Veränderungen kommen vor. Die Regel ist jedoch eine langsame Progredienz des Zustandes, an dem, wenn er zu spät erkannt wird und zu weit fortgeschritten ist, auch die Operation nichts mehr zu ändern vermag. In den schwersten Fällen ist die Resorption des Knochens so hochgradig, daß Verbiegungen und Deformierungen auftreten, wie wir sie nur bei der Osteomalacie kennen. Die Knochenveränderungen können sich aber auch lange Zeit nur auf einen Knochenabschnitt beschränken und die Cysten völlig fehlen. In diesen Fällen ist die allgemeine Entkalkung des Skeletes besonders hochgradig. In anderen Fällen herrschen die metastatischen Verkalkungen vor, und die sich entwickelnde Niereninsuffizienz steht im Vordergrund des Krankheitsbildes. In 2—5% der Fälle entsteht auf dem Boden der braunen Tumoren ein Sarkom, ein Ereignis, das die Prognose infaust macht.

g) Therapie.

Die Therapie der Wahl ist heute die operative Entfernung der bzw. des Epithelkörperchenadenoms. Nach den ersten Erfolgen von MANDL ist bis heute über eine Zahl von über 100 Fällen, die erfolgreich operiert wurden, in der Literatur berichtet worden. In diesen Fällen treten sehr rasch ein Absinken der Blutkalkwerte und ein Anstieg der Phosphorwerte zur Norm ein, doch braucht dies nicht immer der Fall zu sein trotz guter Heilung. Die Kalkbilanzen werden rasch positiv, und es kommt zur erneuten Kalkablagerung in den Knochen. Die Skeletveränderungen bilden sich langsam zurück. Die Knochen werden röntgenologisch dichter und die Cysten heilen aus. Dieser Heilungsprozeß erfordert mehrere Monate, kann aber schließlich zu einer vollständigen Wiederherstellung der Gesundheit und Arbeitsfähigkeit führen. Etwas entmutigend stimmen hier nur die Berichte der letzten Zeit, nach denen nach Jahren des Wohlbefindens wieder Verschlechterungen aufgetreten sind. Die Operation kann aber auch erfolglos bleiben oder der Erfolg wird durch eine schwere, zuweilen tödliche Tetanie zunichte gemacht.

Die Erfolglosigkeit der Operation hat ihren Grund in der Schwierigkeit der Auffindung der Epithelkörperchen. Am häufigsten sind die unteren Epithelkörperchen die Adenomträger und hier scheinen die linken unteren wieder häufiger erkrankt zu sein als die rechten. Es sind aber auch Fälle beobachtet, in denen abnorm liegende Epithelkörperchen, z. B. intrathyreoidal, vorlagen

oder die Adenombildung an 2 Epithelkörperchen bestand, von denen nur das eine entfernt wurde. In einer weiteren Zahl von Fällen konnte kein Adenom gefunden werden. Einige Operateure haben dann normal aussehende Epithelkörperchen entfernt und zum Teil über Erfolge berichtet.

Bei geglückter Operation ist die Hauptgefahr die *Entwicklung einer Tetanie*, die sehr plötzlich mit bedrohlichen und trotz energischer Therapie zum Tode führenden Erscheinungen einsetzen kann. In 55 Fällen trat sie nach MANDL 9mal auf und führte in diesen 9 Fällen 4mal zum Tode. Der Blutkalk fällt sehr rasch ab, vielleicht als Folge einer ungenügenden Tätigkeit der restierenden Epithelkörperchen, vielleicht auch deswegen, weil das Skeletsystem den Kalk begierig aufnimmt (SNAPPER). Um dieser Gefahr zu begegnen, soll man sofort nach der Operation Calcium evtl. in größeren Dosen geben und Epithelkörperchenhormon zur Therapie bereithalten, das evtl. auch schon prophylaktisch gegeben werden kann.

Eine andere Therapie der Erkrankung als die Operation gibt es nicht. Eine Röntgenbestrahlung der Epithelkörperchen ist versucht worden, hat aber nicht die Erfolge wie die Operation aufzuweisen. Eine Calciumzufuhr vor der Operation ist ebenso kontraindiziert wie etwa eine Parathormonbehandlung. Es liegt zwar eine Kalkarmut des Skeletes, aber eine Kalkvermehrung im Blut und Gewebe vor. Eine Kalkzufuhr würde diesen Zustand nur noch verschlechtern. Eine Röntgenbestrahlung der braunen Tumoren soll nach erfolgreicher Operation den Heilungsprozeß beschleunigen und ist bei einer sarkomatösen Entartung, die durch eine Radikaloperation nicht mehr beeinflußt werden kann, von vorübergehendem Erfolg.

II. Hypoparathyreoidismus. Die Tetanie.

Unter Tetanie verstehen wir einen bestimmten, durch nervöse Übererregbarkeit und Anfälle gekennzeichneten Symptomenkomplex, der durch die verschiedensten Ursachen ausgelöst werden kann. Der Besprechung der einzelnen Formen soll die Besprechung des allen Formen gemeinsamen Symptomenkomplexes vorausgeschickt werden.

a) Symptomatologie.

1. Der tetanische Anfall.

Im Vordergrund der Symptome der Erkrankung steht der tetanische Anfall. Dem Auftreten der Krämpfe gehen gewisse Vorboten wie Hitzegefühl, Schwindel und gestörtes Allgemeinbefinden voraus. Die Krämpfe selbst sind rein tonischer Natur und meistens sehr schmerzhaft. Sie beginnen fast ohne Ausnahme an den Händen und greifen von hier aus auf die oberen Extremitäten und das Gesicht über. Die unteren Extremitäten werden bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen mitbefallen. Der erhöhte Muskeltonus ist bei den in der Ruhelage verkürzten Muskeln am stärksten. Der tonische Krampf der verschiedenen Muskelabschnitte ist also verschieden stark und führt daher an den einzelnen Gliedern zu ganz bestimmten Stellungen. Die Hände zeigen die von TROUSSEAU als *Geburts-helferstellung* bezeichnete Position. Die Finger sind gestreckt und in den Metacarpophalangealgelenken leicht gebeugt. Der Daumen wird opponiert, adduziert und fest gegen die übrigen Finger gepreßt. Bei häufigen und langdauernden Anfällen können sich hier Decubitalgeschwüre ausbilden. Das Handgelenk ist leicht dorsal flektiert. Greift der Krampf auf den Arm über, so wird dieser im Ellenbogengelenk gebeugt. Es resultiert die mit dem aufwartenden, pfötchengebenden Hund verglichene Position (*Pfötchenstellung*) (s. Abb. 61). Der Ober-

arm wird fest an den Rumpf angepreßt. Die unteren Extremitäten zeigen folgendes Bild: Die Zehen werden gebeugt und die Großzehe stark adduziert und nach der Sohle zu gekrümmt, gleichzeitig wird der Fuß plantar flektiert und etwas supponiert (*Carpopedal-spasmen*) (s. Abb. 62). Das ganze Bein ist gestreckt und beim liegenden Kranken leicht angehoben. Nicht selten sind auch die Adductoren von dem Krampf befallen. Der Krampf greift auch auf die Gesichtsmuskulatur über. Durch den vermehrten Muskeltonus wird das

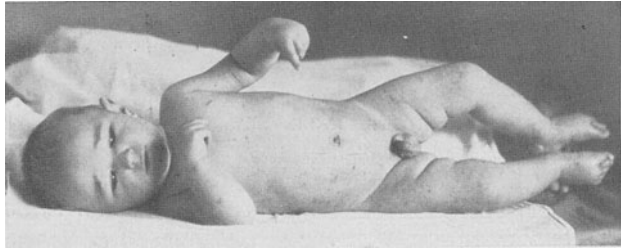


Abb. 61. Manifeste Tetanie bei 11 Monate altem Säugling. (Nach NOBEL-KORNFELD-RONALD-WAGNER.)

Gesicht eigenartig starr, der Mund spitzt sich leicht zu. Der Gesichtsausdruck erinnert an den „Risor sardonicus“ des Tetanuskranken (s. Abb. 63). Die Augenbrauen werden hochgezogen, der Blick ist starr und ängstlich. Auch Lid- und Masseterenkrämpfe, Gähnkrämpfe, Störungen in der Zungenbeweglichkeit und Sprachstörungen kommen vor. Ähnlich wie im Tierversuch kann es auch zu einer Beteiligung der Kehlkopf- und Atemmuskulatur kommen. Der *Stimmritzenkrampf* oder *Laryngospasmus* führt zu einer stark erschwerten bzw. völlig unmöglichen Inspiration. Er ist ein sehr bedrohliches Symptom, das unter raschem Auftreten einer starken Cyanose zum Tode führen kann. Der Laryngospasmus ist bei Kindern sehr viel häufiger als bei Erwachsenen. Die Krämpfe sind fast immer symmetrisch, doch wurden gelegentlich auch rein halbseitige Krämpfe beschrieben. Außer den tonischen Krämpfen beobachtet man auch Muskelflimmern und Muskelzuckungen, die häufig dem tonischen Krampf vorausgehen.

In einer Reihe von Fällen treten zu dem peripher bedingten tonischen Krampf noch *klonische Zuckungen* hinzu. Es resultiert dann ein Zustandsbild, das völlig dem epileptischen Anfall gleicht und sich von diesem nur durch das freie Sensorium und die reagierenden Pupillen unterscheidet. Es können aber auch echte *epileptische Anfälle* mit allen Kriterien auftreten. Epileptische und tetanische Symptome können auch nebeneinander vorkommen, derart, daß epileptische Anfälle den tetanischen folgen oder auch im Anfall ineinander übergehen. Die tonische Phase des epileptischen Anfalles kann bei der Tetanie große Selbständigkeit gewinnen. Der Tonus betrifft dann auch die Respirations-, Nacken- und Rückenmuskulatur und führt zu Opisthotonus und zu einer Erschwerung der Atmung bis zum vollständigen Atemstillstand (s. S. 192).

Eine *Tachykardie* ist im Anfall sehr häufig. Die Kranken klagen über Herzklopfen. Die Herztöne sind klappend, der 2. Pulmonalton akzentuiert. Im

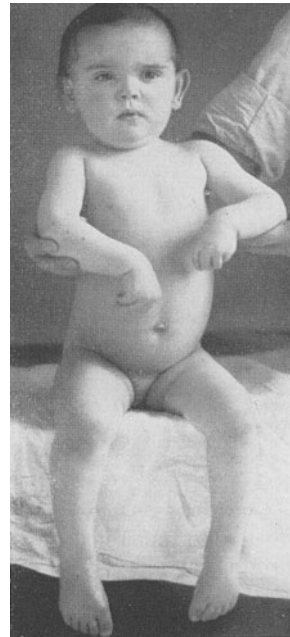


Abb. 62. Tetanie bei 19 Monate altem Mädchen. Deutliche Carpedal-spasmen. (Nach NOBEL-KORNFELD-RONALD-WAGNER.)

EKG. kommt eine niedrige R-Zacke und eine abnorm hohe Nachschwankung zur Beobachtung. Den plötzlichen Tod bei der Spasmophilie der Kinder auch ohne Laryngospasmus führt man auf einen Krampf der Herzmuskulatur zurück. An Hand- und Fußrücken und auch an anderen Körperstellen können sich bei längerdauernden Krämpfen Ödeme entwickeln. Die Körpertemperatur ist

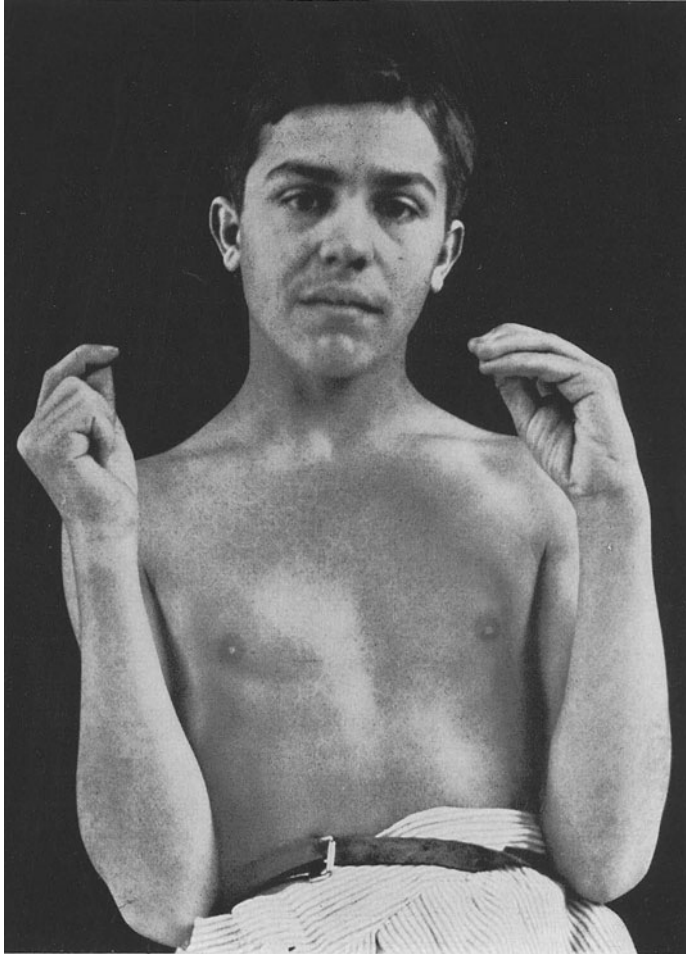


Abb. 63. Tetaniegesicht. (Nach W. FALTA.)

im Anfall bis zu hyperpyretischen Werten gesteigert. Eine Harnverhaltung als Folge eines Krampfes des Sphincter vesicae ist nicht selten. *Das vegetative Nervensystem* weist Zeichen der Übererregbarkeit auf, die besonders bei Prüfungen mit den vegetativen Giften in Erscheinung treten. Spasmen der glatten Muskulatur fehlen in der Regel. Nur Gefäßspasmen sind relativ häufig. Die Blässe der Haut, periphere Durchblutungsstörungen, anginöse Beschwerden und Migräne sprechen in diesem Sinne. Bei Kindern kann auch eine Pupillenstarre als Folge eines Ciliarkrampfes vorkommen. Auch die Neigung zu starken Schweißen während des Anfalles spricht für die gesteigerte Erregbarkeit des vegetativen Systems.

Die *Dauer der Anfälle* wechselt von 5—15 Minuten bis zu mehreren Stunden. Gelegentlich beobachtet man einen Status, der sich nicht so sehr in ständigen Krämpfen als viel mehr in einem ständig erhöhten Muskeltonus äußert. Bei willkürlichen Bewegungen tritt dann plötzlich infolge des vermehrten Tonus eine Stockung auf. Die Kranken können z. B. einen ergriffenen Gegenstand für eine Sekunde nicht wieder loslassen. Der Zustand erinnert an die Myotonie. Das Abklingen der Anfälle erfolgt meist langsam.

Die Anfälle können auftreten, ohne daß eine äußere Ursache als auslösendes Moment zu eruieren ist. Sehr häufig lassen sich aber geringfügige äußere Anlässe ermitteln, die bei entsprechender Bereitschaft auslösend wirken. Als solche Anlässe seien genannt Schreck oder Erregungen, körperliche Traumen leichtester Art und körperliche Anstrengungen, wie die Ausführung feiner Arbeiten, die eine gewisse Geschicklichkeit und Konzentrierung der Aufmerksamkeit verlangen.

2. Die Symptome in den anfallsfreien Zeiten.

In den Zeiten außerhalb des Anfalles finden wir eine Reihe von Störungen, wie Steigerung der nervösen Erregbarkeit, trophische Störungen ektodermaler Bildungen, Änderungen in der Tätigkeit der inneren Organe und Stoffwechselstörungen, die für die Erkrankung charakteristisch sind.

Die *Steigerung der nervösen Erregbarkeit* äußert sich in 3 Symptomen, die uns als das *TROUSSEAU*sche, *CHVOSTEK*sche und *ERBS*che *Phänomen* bekannt sind.

Unter dem *TROUSSEAU*schen *Zeichen* versteht man das Auftreten der Geburtshelferstellung der Hand, wenn der Oberarm für eine gewisse Zeit, z. B. durch die Blutdruckmanschette gestaut oder wenn ein kräftiger Druck auf den Sulcus bicipitalis ausgeübt wird. Bei latenter Tetanie fehlt dieses Symptom häufig, bei Anfallsbereitschaft dagegen nie. Es ist sehr spezifisch und kommt bei anderen Erkrankungen nicht vor. Die Dauer der Kompression, die zur Auslösung erforderlich ist, wechselt je nach der Krampfbereitschaft von wenigen Sekunden bis zu Minuten. *SCHLESINGER* beschrieb ein Beinphänomen, das auf ähnlicher Grundlage beruht. Bei Beugung des gestreckten Beines im Hüftgelenk tritt als Folge der dadurch bedingten Reizung des Ischiadicus ein schmerzhafter tonischer Krampf der Wadenmuskulatur auf.

Unter dem *CHVOSTEK*schen *Zeichen* verstehen wir das Auftreten von Zuckungen im Bereich des Facialis nach Beklopfen des Facialisstammes vor dem Gehörgang oder am Foramen stylomastoideum. Man unterscheidet, je nachdem ob das Beklopfen des Facialis Zuckungen in allen 3 Facialisästen, in Ast 2 und 3 oder nur in 3 bewirkt, einen Chvostek I, II bzw. III. Das *CHVOSTEK*sche Zeichen fehlt bei Tetanie nie, doch kommt es in seiner schwächsten Ausprägung, also Chvostek III, mit Zuckungen am Mundwinkel, auch bei nervöser Übererregbarkeit anderer Ursache vor und ist daher für Tetanie nicht beweisend. Für Tetanie spricht nur Chvostek I, bei dem die Muskelzuckungen auch den Stirnast des Facialis betreffen. Bei Kindern ist das *CHVOSTEK*sche Zeichen weniger konstant.

Diese mechanisch auslösbare Übererregbarkeit durch Beklopfen des Facialis läßt sich auch durch das Beklopfen anderer motorischer Nerven nachweisen. So bewirkt Beklopfen des Nervus ulnaris neben dem Olecranon oder Beklopfen des Nervus fibularis an der Außenseite des Unterschenkels dicht unter dem Fibulaköpfchen eine Dorsalflexion der Hand bzw. bei entspanntem Fuß eine Hebung des lateralen Fußrandes. Auch das unmittelbare Beklopfen der Muskulatur kann die Bildung von Muskelwülsten oder fibrilläre Zuckungen auslösen. Dies läßt sich mitunter besonders schön an der Zunge nachweisen, an der an der beklopfen Stelle eine Delle bestehen bleibt.

Das konstanteste und sicherste Zeichen für die Tetanie ist die *Veränderung der elektrischen Erregbarkeit*, wie sie zuerst von ERB gefunden wurde. Die Erregbarkeit der peripheren Nerven durch den elektrischen Strom ist erniedrigt und außerdem besteht eine anodische Übererregbarkeit. Geprüft wird diese am besten am Nervus ulnaris oder fibularis. Die KSZ., die in der Norm am Ulnaris bei 0,6—1,8 mA auslösbar ist, erhält man schon bei 0,1—0,3 mA. Besonders charakteristisch ist die Erniedrigung der Reizschwelle für die Anodenöffnungszuckung. Die AÖZ. erfolgt früher als die ASZ. und auch die KÖZ., die in der Norm nur schwer auslösbar ist, ist ohne Mühe unter 5 mA zu erhalten. Dies gilt sowohl für den faradischen wie für den galvanischen Strom. Das ERBSche Phänomen ist besonders gut ausgeprägt, wenn eine Anfallsbereitschaft besteht. Sein Vorhandensein ist für Tetanie beweisend. Die *Chronaxie* der

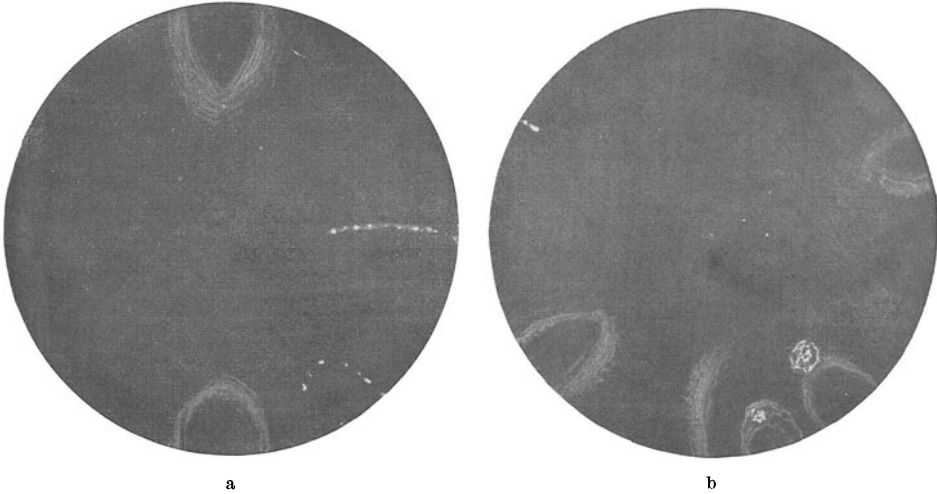


Abb. 64 a und b. Linsentrübungen a an der Vorderfläche, b an der Rückfläche der Linse bei einem schweren Fall einer manifesten Tetanie. (Nach MEESMANN.)

Nerven ist vermehrt, die Rheobase vermindert (BOURGUIGNON). Auch die sensiblen Nerven zeigen eine erhöhte Erregbarkeit gegenüber dem elektrischen Strom.

Die Auslösbarkeit der Reflexe zeigt kein konstantes Verhalten. Sowohl Übererregbarkeit wie auch fehlende Reflexe kommen vor.

Trophische Störungen ektodermaler Bildungen beobachten wir als *Linsentrübungen, Zahnschmelzdefekte, Hautveränderungen, Haarausfall* und *Veränderungen der Nägel*.

Das gemeinsame Vorkommen von *Star* und Tetanie ist schon lange bekannt. Heute besteht an der ursächlichen Verknüpfung zwischen dem gestörten Kalkstoffwechsel und dem Auftreten des Stares, der, wie eingangs bereits erwähnt wurde, auch im Tierexperiment zur Beobachtung kam, kein Zweifel mehr. Zur Erkennung des diagnostisch oft so wichtigen beginnenden Kataraktes, der das Sehvermögen noch nicht zu beeinträchtigen braucht, ist heute die Untersuchung mit der Spaltlampe durch den Facharzt unerlässlich. Nach A. VOGT beginnt der Tetaniestar mit direkt subkapsulär gelegenen Pünktchen, Fäserchen und einzelnen Trübungen und Reiterchen (s. Abb. 64). Eine sagittale Abplattung der Linse ist als weiteres aber inkonstantes Frühsymptom angegeben worden. Bei Fortschreiten des Leidens finden sich Trübungen in allen Abschnitten der Linse. Es handelt sich in der Regel um einen Schichtstar. Die Erkrankung kann an beiden Augen sehr verschieden ausgeprägt sein. Der

Tetaniestart kommt sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen vor, und zwar besonders bei der parathyreopriven Form der Tetanie. HOESCH fand ihn z. B. unter 16 postoperativen Fällen 13mal und unter 24 idiopathischen Fällen 18mal.

An den *Zähnen* tetaniekranker Kinder kommt es zu charakteristischen Schmelzdefekten, die sich an den vorderen Schneide- und Eckzähnen besonders gut in Furchen oder Ringen markieren. Jedes neue Aufflackern der Erkrankung führt zu einem neuen Dentindefekt und bewirkt die Ausbildung eines neuen Ringes. Diese Änderungen finden sich nur an den Zähnen, die sich zur Zeit der Erkrankung in der Entwicklung befinden. Daher ermöglichen sie die Feststellung, in welchem Lebensalter tetanische Erscheinungen bestanden haben müssen (s. Abb. 65).

Die *Nägel* werden rissig und brüchig, sie zeigen Quersfurchen und Wälle und können ausfallen. Nagelbetteiterungen sind nicht selten. Die Haare neigen zum Ausfall, werden brüchig und verlieren ihren Glanz. An der Haut kommen die verschiedensten Dermatosen wie Herpes, Pemphigus, Ekzem und Impetigo herpetiformis Dühring zur Beobachtung.

Störungen der Tätigkeit der inneren Organe. An den inneren Organen läßt sich eine Reihe von Störungen feststellen, die häufig so im Vordergrund des Krankheitsbildes stehen, daß sie zu Fehldiagnosen Anlaß geben.

An dem *Gefäßsystem* macht sich, wie bereits unter den Symptomen des Anfalls erwähnt, eine allgemeine Neigung zu Spasmen bemerkbar. Auch in den anfallsfreien Zeiten ist die Haut der Kranken auffallend blaß. Anginöse Beschwerden, Migräne und periphere Durchblutungsstörungen sind nicht selten. Im *EKG.* wurde bei chronischer Tetanie eine Verlängerung des S.T.-Intervalls und eine Abflachung der T-Zacke beobachtet. Die Systolendauer ist also verlängert.

Während der Erkrankung können sich auch *Magen- und Darmstörungen* entwickeln. Erbrechen und Diarrhöen treten auf. Es besteht eine Neigung zu Spasmen, die Sekretion des Magensaftes ist vermehrt. Nach Abklingen der Tetanie verschwinden auch diese Magen- und Darmstörungen und zeigen damit an, daß sie Folge und nicht wie die später zu behandelnden Magen- und Darmkrankungen, Ursache der Tetanie sind.

Im *Blut* hat FALTA eine leichte Polyglobulie gefunden, die nicht nur auf einer Wasserverarmung des Blutes beruht. Das weiße Blutbild verhält sich in den anfallsfreien Zeiten normal, während des Anfalls kann es zu einer Leukocytose mit relativer Lymphocytose kommen.

Eine *leichte körperliche Ermüdbarkeit*, herabgesetzte Muskelkraft und ein Schwächegefühl sind weiter bei der Tetanie häufig vorhanden. In *psychischer Hinsicht* sind die Kranken reizbar und labil. Sogar schwere geistige Störungen können in Form von Verwirrheitszuständen und Wahnideen vorkommen. So hat eine Reihe der älteren Autoren, insbesondere FRANKL-HOCHWART, Zustände von Bewußtlosigkeit und schweren Psychosen gesehen, die in Demenz ausgingen. Erwähnenswert ist weiter noch ein besonders ausgesprochenes Schlafbedürfnis der Kranken. An dem endokrinen System finden sich keine ausgeprägten Störungen, wenn wir davon absehen, daß es gewisse Formen der Tetanie gibt, die später noch erwähnt werden sollen, die Beziehungen zu der Menstruation und

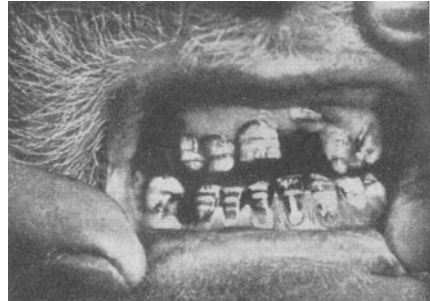


Abb. 65. Zahnschmelzdefekte als Folge einer früher durchgemachten Tetanie. (Nach PHILIPPS.)

vor allem zu der Gravidität aufweisen. Relativ häufig wurden Kombinationen von Tetanie mit Myxödem beschrieben. Aber auch hyperthyreotische Symptome, besonders im akuten Stadium, können vorkommen.

3. Das Verhalten des Stoffwechsels.

Von besonderer Bedeutung ist das Verhalten des *Blutkalkes* und *-phosphors*, über das in der Einleitung zu diesem Abschnitt bereits berichtet wurde. Der Kalkgehalt des Blutes ist bei idiopathischer wie parathyreopriver Tetanie auf Werte unter 8 mg-% herabgesetzt. Im allgemeinen darf man einen Wert von 7 mg-% als kritisch betrachten, bei dem jederzeit mit dem Auftreten von Anfällen gerechnet werden muß. Innerhalb des Anfalles sind Werte von 4—5 mg-% die Regel. Der ultrafiltrable Anteil ist relativ und absolut stärker vermindert als der kolloidgebundene. Der Phosphorgehalt des Serums ist erhöht, ebenso der Kaliumgehalt. Der *Magnesiumgehalt* ist leicht vermindert. Es besteht also insgesamt eine recht schwere Störung in der Relation der verschiedenen Mineralien des Blutes. Im *Harn* sinkt die Calcium- und Phosphorausscheidung stark herab. Der erniedrigte Blutkalkwert ist also nicht die Folge einer vermehrten Ausscheidung. Auch eine vermehrte Abwanderung des Calciums in das Gewebe ist nicht erwiesen. Es handelt sich also um eine echte Regulationsstörung derjenigen Faktoren, die den Blut-Ca-Gehalt beim Gesunden konstant erhalten.

Im Anfall ist der Gehalt des Harns an *Ammoniak* und Peptidstickstoff vermehrt (FALTA und KAHN). In einer gewissen Zahl von Fällen treten im Harn und Blut proteinogene Amine auf, unter denen besonders die *Guanidine*, und unter diesen das Methyl- und Dimethylguanidin, eine gewisse Bedeutung erlangt haben, da sie mit der Entstehung der Anfälle in Zusammenhang gebracht wurden. KÜHNAU ermittelte z. B. Werte für Guanidin, das in der Norm nur in Spuren im Blut vorhanden ist, von 10,4 mg-% bei idiopathischer Tetanie. Diese Guanidinvermehrung läßt sich aber nicht in allen Fällen nachweisen.

Die *anfallsfreien Zeiten der Tetanie* werden als latente Perioden bezeichnet. Diese Bezeichnung Latenz besagt nur, daß in diesen Zeiten keine Anfälle vorkommen, sie soll nicht besagen, daß die Erkrankung überhaupt zum Stillstand kommt. Die Linsentrübungen können z. B. auch in völlig anfallsfreien Zeiten weiter fortschreiten.

b) Die verschiedenen Formen der Tetanie.

In dem vorausgehenden wurde der allgemeine Symptomenkomplex, den wir als Tetanie bezeichnen, geschildert. Im folgenden muß noch auf die verschiedenen Formen, unter denen dieser Symptomenkomplex zur Beobachtung kommt, näher eingegangen werden. In der Einteilung dieser Formen schließe ich mich dem von HANKE gegebenen Schema an, in dem wir unterscheiden:

1. Primäre Tetanie-Formen: Idiopathische Tetanie. Tetanie bei akuten Infektionen und Intoxikationen. Die Maternitätstetanie. Die parathyreoprive Tetanie. Die Nebenschilddrüsenepilepsie. Relative Nebenschilddrüseninsuffizienz.
2. Sekundäre Tetanien. Die Hyperventilationstetanie.
3. Tetanieformen von gelegentlich primärer, meistens sekundärer Natur: Die Tetanie bei Magen- und Darmkrankheiten. Die Tetanie der Kinder (Spasmodie).

1. Primäre Tetanieformen.

Idiopathische Tetanie. Die idiopathische Tetanie des Erwachsenen ist eine relativ seltene Erkrankung, die sporadisch überall vorkommt, aber in gewissen Gegenden, wie Wien und Heidelberg, endemieartig gehäuft beobachtet wird. Bei dieser Form der Erkrankung, aber nicht nur ihr eigentümlich, ist der

Zusammenhang der Anfallsperioden mit den Jahreszeiten besonders ausgeprägt. FRANKL-HOCHWART berichtete z. B., daß von 576 Tetaniefällen 454 in den Monaten Januar bis Mai zur Beobachtung kamen. Diese jahreszeitlichen Schwankungen hängen wahrscheinlich zum Teil mit der in den ersten Monaten des Jahres bestehenden Azidose, nach neuerer Auffassung auch mit einem relativen Vitaminmangel zusammen. Die idiopathische Tetanie zeigt noch die weitere Eigentümlichkeit, daß sie bei gewissen Berufen, wie bei Schustern, Schneidern, Schlossern, Tischlern und Drechslern besonders häufig ist (Schusterkrampf). Auffallend ist auch die Erscheinung, daß die Erkrankung in einigen Familien gehäuft vorkommt, aber immer nur männliche Familienmitglieder betrifft.

Im allgemeinen verläuft die idiopathische Tetanie relativ leicht. Sie beginnt mit Parästhesien und Gefühlsstörungen in den Fingern und beschränkt sich in den Anfällen auf die oberen Extremitäten und evtl. die Gesichtsmuskulatur. Bedrohliche Symptome im Anfall fehlen. Andererseits ist die Erkrankung aber äußerst chronisch. Die Anfälle im Frühjahr bzw. die Zeichen der erhöhten nervösen Erregbarkeit kehren mit großer Regelmäßigkeit während mehrerer Jahre wieder.

Tetanie bei akuten Infektionen und Intoxikationen. Tetanieerscheinungen treten auf im Verlauf von Infektionskrankheiten, z. B. Typhus, Scharlach, Masern und Anginen. Auffallend ist, daß auch in diesen Fällen die Endemiegebiete der idiopathischen Tetanie bevorzugt sind. VEIL vermutet, daß Entzündungsprozesse der Epithelkörperchen, ähnlich wie sie auch im Verlauf dieser Infektionen in der Schilddrüse beobachtet worden sind, die Ursache sind. Die Tetanie verläuft in diesen Fällen meistens leicht und verschwindet nach Abklingen der Grundkrankheit. Auch Vergiftungen mit Morphin, Chloroform, Phosphor, Atropin, Ergotamin und Blei können eine Tetanie auslösen. Ob die bei Urämie und akuter Nephritis auftretenden tetanischen Symptome wirklich der echten Tetanie zuzurechnen sind, scheint fraglich.

Maternitätstetanie. Es ist eine alte klinische Beobachtung, daß während der Gravidität und Stillperiode typische tetanische Anfälle auch bei solchen Frauen auftreten können, die früher keine Zeichen einer Tetanie geboten haben. Diese schwinden mit der Geburt bzw. dem Ende der Stillperiode. Die Symptome machen sich in der Mitte und gegen Ende der Gravidität bemerkbar, und wiederholen sich dann später bei allen weiteren Graviditäten. Die 2.—3. Gravidität ist bevorzugt. Im allgemeinen ist der Verlauf leicht. Manche Kranke zeigen überhaupt nur das ERBSche und CHVOSTEKsche Phänomen und klagen über Parästhesien an den Händen. Es gibt aber auch sehr schwere Formen, die sogar tödlich enden können, bzw. eine Unterbrechung der Schwangerschaft notwendig machen. Auf das Kind bleibt die mütterliche Tetanie nicht ohne Einfluß. Es kommt häufig zu Frühgeburten und zum Fruchttod. Bei normaler Geburt zeigt das Kind nicht selten ebenfalls Tetaniesymptome, oft schwerster Art, die zum Tode führen.

In einem gewissen Zusammenhang mit der Maternitätstetanie steht die *Menstruationstetanie*, bei der die Krampfanfälle zur Zeit der Menstruation auftreten. Wie die Beobachtungen bei der Maternitäts- und Menstruationstetanie lehren, scheinen Beziehungen zwischen den Uteruskontraktionen und dem Auftreten der Krämpfe zu bestehen, da Uteruskontraktionen und Anfälle häufig gleichzeitig auftreten. Die besondere Disposition der Gravidität zur Tetanie läßt sich auch im Tierversuch nachweisen.

Parathyreoprive Tetanie. Auch bei bester Technik der Kropfoperation läßt sich bei der inkonstanten Lage der Epithelkörperchen eine Schädigung bzw. völlige Entfernung dieser Organe nicht immer vermeiden. Die Tetanie tritt am häufigsten nach Kropfrezidivoperationen auf. Die Zahlenangaben über die

prozentuale Häufigkeit der postoperativen Tetanie wechseln je nach Klinik und Operationstechnik. Im allgemeinen kann man mit 1% bei Kropfoperationen rechnen. Die Schwere der Erkrankung wechselt stark und hängt von dem Grade der Schädigung der Epithelkörperchen ab. Neben allerschwersten Formen, die in ihrem Ablauf dem vom Tierversuch bekannten Bild eines schweren Krampfzustandes mit Laryngospasmus ähneln und zum Tode führen, gibt es sehr leichte Grade. Aber auch anfangs leicht erscheinende Fälle können später sehr schwer werden, wie auch umgekehrt. Die ersten Krankheitszeichen können bereits wenige Stunden nach der Operation einsetzen. Der weitere Verlauf ist in den einzelnen Fällen schwer vorauszusagen. Auch anfangs schwerste Fälle können bald in spontane Heilung übergehen.

Zu der Gruppe der parathyreopriven Tetanie können wir auch diejenigen Fälle rechnen, bei denen die Ursache der Krankheitsentstehung eine *traumatische Zerstörung der Epithelkörperchen* ist. Wenn auch selten, so sind doch traumatisch bedingte Tetanien beobachtet worden, in denen Blutungen in die Epithelkörperchen die Ursache des Auftretens der Tetanie waren. Sehr große Strumen können auch durch Druck die Epithelkörperchen schädigen und so zu einer Tetanie führen. Ein angeborenes Fehlen der Epithelkörperchen wurde jetzt von RÖSSLE beschrieben, der auf noch zwei weitere Fälle der Literatur hinweist. Die Kinder starben unter krampfartigen Dauerspasmus unter dem Bilde einer Toxikose.

Nebenschilddrüsenepilepsie. Typisch epileptische Anfälle können im Verlauf einer jeden Form von Tetanie auftreten. Es ist daher bis zu einem gewissen Grade nicht berechtigt, die Nebenschilddrüsenepilepsie als eine Sonderform der Tetanie zu betrachten. Wenn dies hier doch geschieht, so nur deswegen, weil das klinische Bild einige Besonderheiten bietet. Es können typisch tetanische mit typisch epileptischen Anfällen wechseln, oder es können in einem Anfall die Zeichen beider Krampfstände gleichzeitig bestehen. Diagnostisch schwierig liegen diejenigen Fälle, in denen lediglich epileptische Anfälle oder Absenzen vorhanden sind. Die Anfälle bei Epithelkörperchenepilepsie zeigen häufig periodisches Auftreten und Bindungen an bestimmte Tageszeiten (nachts), Menstruationstermine oder Jahreszeiten. Auch bei Fällen, die einen rein epileptischen Anfallstyp zeigen, lassen sich die Zeichen der Tetanie wie das ERBSche, TROUSSEAU'sche und CHVOSTEK'sche Phänomen, Hypocalcämie, Katarakt und trophische Störungen nachweisen. Für die Diagnose einer Nebenschilddrüsenepilepsie genügt nach HOESCH das Vorhandensein von zwei für die Tetanie charakteristischen Symptomen. Diese ermöglichen die Abgrenzung gegenüber echten epileptischen oder auch hysterischen Anfällen. Da Gefäßspasmen bei Tetanie nicht selten sind, nimmt man an, daß cerebrale Gefäßspasmen auf tetanischer Grundlage die Ursache der Epilepsie darstellen. Diese Form der Epilepsie soll nach HOESCH in etwa $\frac{1}{3}$ aller Fälle von parathyreopriven Tetanie vorkommen. Da die A.T.-10 Behandlung, über die später noch im Zusammenhang zu sprechen sein wird, die epileptischen Anfälle mit Sicherheit kuptiert, ist die Erkennung dieser besonderen Form der Tetanie praktisch äußerst wichtig. Die Schilddrüsenepilepsie fällt nicht unter das Sterilisierungsgesetz.

Relative Nebenniereninsuffizienz. Einer besonderen Erwähnung bedürfen noch bestimmte Formen der Tetanie, auf die man in den letzten Jahren mehr und mehr aufmerksam geworden ist (FALTA und KAHN, HANSEN, FREUDENBERG, MEESMANN, VEIL u. a.), und die man als relative Nebenniereninsuffizienz bezeichnet. Die typischen tetanischen Anfälle kommen nie oder fast nie vor. Die Erkrankung verläuft unter den verschiedensten Krankheitsbildern, wie Magen- und Darmerkrankungen, Angina pectoris-Anfällen, asthmatischen Zuständen, Migräne usw., deren Zusammenhang mit der Tetanie häufig lange verkannt wird. Chronische Magen- und Darmaffektionen mit anfallsweise

auftretenden kolikartigen Schmerzen sah z. B. PFLÜGGE als führendes Symptom unter 12 Kranken 6mal. Eine ganze Reihe dieser Fälle war unter Fehldiagnosen bereits operiert worden. Stenokardische und auch Angina pectoris-Anfälle, Blasenentmesmen oder ein Asthma bronchiale können des weiteren im Vordergrund des klinischen Bildes stehen. Besonders charakteristisch sind auch Hautveränderungen, die dann meistens mit den übrigen Symptomen aufflackern und wieder verschwinden. Es handelt sich bei den Kranken um ängstliche, asthenische und in ihrer Leistungsfähigkeit herabgesetzte Menschen. Die Neigung zu Gefäßspasmen äußert sich in kühlen Händen und Füßen sowie Neigung zu Migräne und Ohnmachtsanfällen. Die von der Tetanie her bekannten trophischen Störungen an Nägeln, Haaren und Zähnen sind auch bei dieser Form häufig. Die Periodizität der Beschwerden mit einem Frühjahrsgipfel oder bei Frauen Beziehungen zur Menstruation sind weitere Hinweise auf den Zusammenhang mit der echten Tetanie. Die klinische Untersuchung deckt dann 1—2 der Kardinalsymptome der Tetanie auf, und die Behandlung mit A.T. 10 führt zu einem prompten und dauernden Erfolg. Die Schwierigkeit dieser Fälle liegt auf diagnostischem Gebiet. Das führende Symptom läßt, da es noch zu wenig bekannt ist, daß die Tetanie unter derartigen Formen verlaufen kann, die Diagnose oft jahrelang verkennen.

2. Sekundäre Tetanieformen.

Hyperventilationstetanie. Durch forzierte, etwa 10 Minuten dauernde Atmung lassen sich auch bei jedem Gesunden Parästhesien und ein positives Facialisphänomen auslösen. Wenn die forzierte Atmung bei entsprechender Willensanspannung fortgesetzt wird, kommt es schließlich zu tetanischen Krämpfen. Zur Diagnose der Epilepsie hat die Hyperventilation als Untersuchungsmethode heute eine große Bedeutung erlangt. Bei Hysterie, Encephalitis lethargica und bei schweren Herzkranken beobachten wir häufig eine spontane Hyperventilation, die ebenfalls zu tetanischen Symptomen führen kann. Durch die Überventilation wird sehr viel Kohlensäure abgegeben, es kommt zu einer Alkalose und damit sekundär zu einer Verminderung der Calciumionen des Blutes mit den Symptomen der nervösen Übererregbarkeit. Die Hyperventilationstetanie hat damit mit der Epithelkörperchenfunktion nichts bzw. sehr wenig zu tun, wenn wir davon absehen, daß bei einer Minderfunktion dieser Organe die Hyperventilation rascher und schneller einen tetanischen Anfall auslöst. Nachdem M. und S. SCHNEIDER gezeigt haben, daß Abrauchen von Kohlensäure zu einer verminderten Gehirndurchblutung führt, ist es fraglich, ob die Auslösung des tetanischen und bei entsprechender Bereitschaft auch des epileptischen Anfalls lediglich Folge der Alkalose ist.

3. Tetanieformen von gelegentlich primärer, meist sekundärer Natur.

Tetanie bei Magen- und Darmerkrankungen. Typische tetanische Anfälle können im Verlauf der verschiedensten Magen- und Darmerkrankungen auftreten. Besonders bevorzugt sind diejenigen Erkrankungen des Magens, bei denen durch ein Abflußhindernis am Pylorus eine Magendilatation und starkes Erbrechen bestehen. Aber auch bei anderen Magen- und Darmerkrankungen kommen gelegentlich tetanische Anfälle vor. Die Unterscheidung von denjenigen Formen, in denen die Magen- und Darmstörungen Folgen einer bereits bestehenden Tetanie sind, ist mitunter schwierig. Die Magentetanie bei Pylorusstenose zeigt alle Übergänge von leichten Formen, die lediglich mit Parästhesien und einem positiven CHEVOSTEKschen Phänomen einhergehen, bis zu schweren tetanischen Anfällen. Diese schweren Formen der Magentetanie sind prognostisch ernst und stellen eine unbedingte Indikation zur operativen

Eingriff dar. Bei Stenosingungen des Magenausgangs kommt es infolge Erbrechen zu nicht unerheblichen Chlorverlusten und dadurch zu Verlust saurer Valenzen. Die Folge ist ein Anstieg der Alkalireserve, mitunter sogar eine Verschiebung der H-Ionenkonzentration zur alkalischen Seite. Die Alkalose führt zur Verminderung der Calciumionen im Blut, der starke Wasserverlust durch das Erbrechen zu einer Bluteindickung. Es kommt also zu schweren Störungen im Mineralhaushalt. Diese Erklärung trifft für die Mehrzahl dieser Fälle zu, doch nicht für alle, da sich gezeigt hat, daß mitunter die Alkalose keineswegs hochgradig bzw. kaum vorhanden ist. Diese Beobachtungen drängen die Vermutung auf, daß auch bei der Magentetanie eine relative Epithelkörpercheninsuffizienz mitbeteiligt ist. In therapeutischer Hinsicht ist es bei dieser Form der Tetanie in erster Linie erforderlich, durch Kochsalzzufuhr den gestörten Mineralgehalt des Blutes wieder zu normalisieren.

Tetanie der Kinder (Spasmophilie). Die in den ersten beiden Lebensjahren bei den Kindern vorkommende, als Spasmophilie bezeichnete Erkrankung findet sich immer kombiniert mit Rachitis. Nur ausnahmsweise kommt Tetanie in diesem Lebensalter auch ohne Rachitis vor. Die Besonderheiten der Säuglingstetanie bestehen in dem Auftreten von Laryngospasmus und tonisch-klonischen Krämpfen mit Bewußtseinsverlust. Der Laryngospasmus führt in leichten Fällen zu dem bekannten inspiratorischen Pfeifen bzw. Krähen, in schweren zu völliger Apnoe. Diesem Zustand folgen eklamptische Krämpfe, die auch direkt epileptischen Charakter haben können. Am Ende dieser Krämpfe treten Kontrakturen an Händen und Füßen auf, wie sie für die Tetanie charakteristisch sind. Eklamptische Anfälle können auch ohne gleichzeitigen Stimmitzenkrampf bestehen und nur von sehr kurzer Dauer sein. Der Laryngospasmus kann im Anfall zum plötzlichen Tode führen, der durch ein akutes Versagen des Herzens erklärt wird (tetanischer Krampf des Herzmuskels?). Das Verhalten der elektrischen Erregbarkeit sowie der Kalkgehalt des Blutes entsprechen den Befunden bei der Tetanie des Erwachsenen. Die Spasmophilie entwickelt sich besonders gerne dann, wenn die Rachitis anfängt zu heilen. Durch eine intensive Höhensonnenbestrahlung oder Vigantoltherapie läßt sich eine Spasmophilie auslösen. Die Rachitis führt im Blut zu einem verminderten Kalk- und Phosphorgehalt. Letzterer steigt aber mit der Heilung steil an und führt aus Gründen des Mineralgleichgewichtes im Blut zunächst zu einem weiteren Absinken des Kalkgehaltes. Damit sind aber die für die Tetanie charakteristischen Verhältnisse geschaffen (ROMINGER). Das gehäufte Auftreten der Spasmophilie im Frühjahr würde seine Erklärung darin finden, daß im Frühjahr durch Zunahme der Dornstrahlung die Rachitis ausheilt (DE RUPPER). Die Spasmophilie wird durch eine antirachitische Behandlung geheilt. Parathormon bzw. A.T. 10 sind unwirksam. Die Verschiedenheiten in der Art der tetanischen Anfälle des Kindes von denen des Erwachsenen beruhen auf der noch unfertigen Struktur des Zentralnervensystems des Säuglings, das auf die Störungen des Mineralstoffwechsels anders reagiert als der Erwachsene. Damit stehen auch Tierversuche in Übereinstimmung, die zeigen, daß junge Hunde und Katzen auf Epithelkörperchenausfall anders reagieren als erwachsene Tiere (PFEIFFER und MEYER).

c) Pathologische Anatomie.

Unsere Kenntnisse über das Verhalten der Epithelkörperchen bei den verschiedenen Formen der Tetanie sind noch sehr unvollkommen, da die Tetanie relativ selten zum Tode führt. Am besten untersucht sind die Epithelkörperchen bei der Spasmophilie der Säuglinge. Hier fanden ERDHEIM und Mitarbeiter Blutungen bzw. Residuen von Blutungen in den Epithelkörperchen. Diese

wurden von YANASE an dem ERDHEIMschen Institut 33mal in 89 Fällen festgestellt. Bei allen 33 Kindern hatten Zeichen der nervösen Übererregbarkeit bestanden. Die gelegentlich vorkommenden negativen Befunde sprechen nicht gegen das Vorhandensein von Blutungen, da diese, ohne Residuen zu hinterlassen, wieder resorbiert werden können. Die Blutungen werden als Folge von Geburtsschädigungen angesehen. Gegen die Bedeutung der Befunde spricht allerdings die Tatsache, daß derartige Blutungen, auch ohne daß eine Tetanie vorlag, beobachtet wurden. Die Blutung als solche ist also nicht immer identisch mit einer Funktionseinschränkung des Organs. Diese erfolgt in einer begrenzten Zahl von Fällen offenbar erst dann, wenn das Blut resorbiert wird. Damit steht auch in Übereinstimmung, daß zwischen der Geburt, die die Ursache der Blutung darstellt und dem Auftreten der Tetanie mehrere Monate vergehen können. Außerdem ist gerade bei der Spasmophilie der Kinder das gleichzeitige Bestehen einer Rachitis von ausschlaggebender Bedeutung. Bei der Tetanie der Erwachsenen wurden Narben, Cysten, Blutungen, Erweichungen und Atrophien gefunden. Akut entzündliche Veränderungen der Epithelkörperchen sind nicht beobachtet worden, hingegen chronische bei Tuberkulose oder Lues. Die Befunde an den übrigen Organen sind sehr dürftig. Am Zentralnervensystem wurden degenerative Veränderungen der verschiedensten Art beschrieben, über deren Bedeutung noch keine Klarheit besteht.

d) Ätiologie und Pathogenese.

Die Ursachen, die zu einer Tetanie führen, wurden in dem vorausgehenden, soweit überhaupt etwas über sie bekannt ist, bereits erwähnt. Die Bindung des Vorkommens der idiopathischen Tetanie an bestimmte Gegenden hat an ähnliche Zusammenhänge zwischen dieser Erkrankung und der Umwelt denken lassen wie beim Kropf. In diesem Sinne spricht auch die Beobachtung, daß die Krankheit verschwindet, wenn Tetaniekranke ein Endemiegebiet verlassen. Ein Zusammenhang zwischen Kropf und Tetanie scheint wahrscheinlich, da Österreich und Heidelberg auch Kropfendemiegebiete sind und McCARRISON z. B. in einigen Tälern des Himalaja ebenfalls das gemeinsame Vorkommen von Tetanie und Kropf beobachtet hat. Auf der anderen Seite gibt es aber zahlreiche Kropfgebiete, in denen die Tetanie nicht vorkommt.

Eine wichtige Rolle in der Krankheitsentstehung spielt eine bestimmte *Konstitution*. Die Tetanie kommt in gewissen Familien gehäuft vor. PERITZ spricht direkt von einer spasmophilen Konstitution. Diese Menschen sind charakterisiert durch asthenischen Habitus, blasse Hautfarbe, livide Verfärbung der Hände, kühle Extremitäten, Magerkeit bzw. Pastosität, Neigung zu Gefäßspasmen und Migräne. Dieser Typus entspricht dem T-Typ (*Tetaniety*) JAENSCH'. Es sind die Eidetiker, in psychischer Hinsicht leicht erregbare und leicht reizbare Menschen, die schlecht mit dem Leben fertig werden. Der Typ zeigt weitgehende Beziehungen zu dem schizoiden Typ KRETSCHMERS.

Die wichtigsten Unterlagen und Erörterungen über die Pathogenese der Tetanie wurden bereits in dem Abschnitt, der die pathologische Physiologie der Epithelkörperchen behandelt, gegeben, so daß wir uns hier kurz fassen können. Da Tierversuch und menschliche Erkrankung in erfreulicher Übereinstimmung stehen, ist es gestattet, das dort Gesagte auch hier anzuwenden.

Der herabgesetzte Gehalt des Blutes an Calcium, von dem wir auf eine entsprechende Verminderung in dem Gewebe und auch in der Nervenzelle schließen können, schafft einen Zustand der Übererregbarkeit, der sich in Anfällen charakteristischer Art entlädt. Die Ursache liegt in einer mangelnden Abgabe des Parathormons. Zur Diskussion steht vor allem die Frage, ob der erniedrigte Calcium-

gehalt des Blutes die einzige Ursache ist. Die Parallelität zwischen Anfallsbereitschaft und Blut-Ca-Spiegel ist zwar weitgehend, aber nicht restlos gewahrt. Die Menge der vorhandenen Ca-Ionen ist außer von den Epithelkörperchen auch noch von anderen Faktoren abhängig. Die Beziehungen ergeben sich aus der Formel nach RONA und TAKAHASCHI: $Ca^{++} = k \frac{H^+}{HCO_3^- \cdot HPO_4^{--}}$ oder $\frac{Ca^{++} \cdot HCO_3^- \cdot HPO_4^{--}}{H^+} = k$.

Aus ihr können wir ablesen, daß eine Erhöhung der Bicarbonat- oder Phosphat-Ionen oder eine Verminderung der H-Ionen eine Verminderung der Ca-Ionen zur Folge haben muß. Auch die Frage, welche Kalkfraktion (s. S. 190) ausschlaggebend ist, wurde vielfach erörtert, ohne eine eindeutige Lösung zu finden. Wahrscheinlich besteht zwischen den Kalkfraktionen ein bestimmt einreguliertes Verhältnis. Die neuromuskuläre Erregbarkeit ist aber nicht allein von der Höhe der Ca-Ionen, sondern von dem Verhältnis K:Ca-Ionen abhängig. Bei Vermehrung der K-Ionen steigt die nervöse Erregbarkeit an.

Diese Überlegungen zeigen die vielfachen Zusammenhänge der Elektrolyte im Blut und die Abhängigkeit der Höhe des Ca-Gehaltes von vielen Faktoren. Hieraus wird es verständlich, daß es neben der parathyreogenen Tetanie noch andere Formen der Tetanie gibt, die mit dem Parathormon nichts bzw. nur wenig zu tun haben, und nur Folge einer Störung des Elektrolytgleichgewichts sind. Bei der Hyperventilationstetanie und bei den meisten Fällen von Magentetanie ist es z. B. die Verschiebung der H-Ionen zur alkalischen Seite infolge der starken CO_2 -Abgabe bzw. des Chlorverlustes. Das Auftreten tetanischer Symptome nach Gabe von stark wirkenden Diureticis findet z. B. auch in den gleichzeitig stattfindenden starken Chlorverlusten eine Erklärung. Eine Erhöhung der Phosphat-Ionen finden wir bei schweren Nierenerkrankungen, woraus wir wohl tetanische Symptome bei manchen Nierenkranken erklären können. Die Beziehungen der Tetanie zur Rachitis beruhen auf dem Anstieg der Phosphat-Ionen bei heilender Rachitis. Zur Erklärung der Maternitätstetanie müssen wir uns vergegenwärtigen, welche starke Belastung des Kalkhaushaltes des mütterlichen Organismus das heranwachsende Skelet des Kindes und nach der Geburt die Bildung der calciumreichen Milch bedeutet.

Das wesentliche Moment zur Tetanieentstehung ist demnach das Verhalten des Calciums. Es ist vorstellbar, daß gut funktionierende Epithelkörperchen in der Lage sind, Ca-Verschiebungen als Folge von Störungen des Elektrolytgleichgewichts oder als Folge von besonderen Belastungen (Gravidität) auszugleichen. Damit käme auch den Epithelkörperchen in der Genese dieser anderen Formen der Tetanie eine Bedeutung zu, wofür ja auch klinische Anhaltspunkte vorhanden sind. Ungeklärt in der Pathogenese der Tetanie bleibt noch die Frage der anfallsweisen Entladungen der nervösen Erregbarkeit, die gelegentlich beobachteten rein halbseitigen Krämpfe, eine Reihe der Symptome der chronischen Tetanie und die psychischen Störungen. Diese Symptome lassen sich nicht einzig und allein als Folge des gestörten Calciumstoffwechsels verstehen.

e) Verlauf und Prognose.

Die Tetanie ist eine ausgesprochen chronische Erkrankung Jahrelange Intervalle, in denen höchstens eine erhöhte Nervenerregbarkeit nachzuweisen ist, wechseln mit Anfallsperioden ab. Die Krankheit kommt jedoch in diesen anfallsfreien Intervallen nicht immer zum Stillstand, wie das Fortschreiten der trophischen Störungen, die Bildung des Kataraktes oder die Entwicklung einer schweren Asthenie anzeigen. Die Anfallsperioden finden sich meistens im Frühjahr, oder sie werden durch geringfügige andere Ursachen, wie Infekte, Graviditäten usw. ausgelöst. FRANKL-HOCHWART hat z. B. Fälle während 20 Jahren beobachtet. Frauen mit Maternitätstetanie geben häufig an, in der Kindheit Krämpfe gehabt

zu haben. Es handelt sich also bei der Tetanie um einen Zustand, der, wenn auch häufig in latenter Form, so doch während des ganzen Lebens bestehen bleibt. Das Leben ist nur in einer kleinen Zahl der Fälle, die mit schweren Symptomen verlaufen, gefährdet. Die Prognose hat sich heute durch die Einführung der Parathormon- und A.T. 10-Therapie ganz wesentlich gebessert. Die Prognose quoad vitam ist von der Schwere der Erkrankung und dem rechtzeitigen Einsetzen der Therapie abhängig und heute keineswegs schlecht. Die Prognose quoad sanationem ist schlecht, die Tetanie ist ein Zustand, der evtl. in latenter Form über Jahrzehnte bestehen bleibt.

f) Diagnose und Differentialdiagnose.

Der tetanische Anfall zeigt eine Reihe von Charakteristika, die seine Abgrenzung gegenüber Anfällen anderer Art leicht ermöglichen. Als solche seien kurz genannt der Beginn des Anfalles mit Parästhesien, die typische Stellung der Hände und evtl. Füße und der typische Gesichtsausdruck. Differentialdiagnostisch kommen Hysterie und epileptische Anfälle in Frage. Der hysterische Anfall kann eine große Zahl der typischen Symptome des tetanischen nachahmen, namentlich dann, wenn mit ihm eine Übertilung verbunden ist. Die Entscheidung läßt sich durch eine Untersuchung der typischen Tetaniesymptome nach den Anfällen durchführen. Auch bei der Epithelkörperchenepilepsie lassen sich eine Reihe der für die Tetanie charakteristischen Symptome nachweisen (s. S. 210).

Das ERBSche Phänomen ist für die Tetanie unbedingt charakteristisch. Es kommt bei anderen Krankheiten nicht vor. Bei Tetanie wird es nur sehr selten und dann auch nur zeitweise vermißt. Das CHVOSTEKsche und TROUSSEAU'sche Zeichen kann auch bei Hysterie und Neuropathie vorhanden sein, ersteres allerdings nicht in seiner Form III, bei der alle 3 Facialisäste eine Übererregbarkeit zeigen. Das Facialisphänomen läßt sich durch Bestreichen der Wangengegend auch nur bei Tetanie auslösen. Auch die Blutkalk- und Phosphorwerte können diagnostisch verwertet werden. Erniedrigte Blutkalkwerte, besonders im Anfall, sprechen für Tetanie, ein normaler Wert schließt Tetanie nicht mit Sicherheit aus. Die durch Alkalose bedingten Formen lassen sich durch Untersuchungen der Alkalireserve ermitteln. Zusammenfassend können wir also sagen, daß die Epithelkörperchentetanie durch eine Reihe nur für diese Erkrankung typischer Symptome charakterisiert ist, die ihre Diagnose leicht ermöglichen.

Schwierig ist die Diagnose nur in den Fällen, in denen der klassische Anfall fehlt und das führende Symptom in dem klinischen Bild eine ganz andere Krankheit vortäuscht. Gewisse Zeichen, wie der Konstitutionstyp des Kranken, die Periodizität oder der Anfallscharakter der Beschwerden, müssen hier auf den richtigen Weg führen und eine entsprechende Untersuchung veranlassen. Lassen sich zwei der typischen Tetaniesymptome, das sind CHVOSTEK'sches, TROUSSEAU'sches und ERBSches Phänomen, erniedrigter Blut-Ca-Spiegel, Katarakt, trophische Störungen an Zähnen, Nägeln und der Haut, evtl. auch das verlängerte S.T.-Intervall mit Abflachung der T-Zacke im EKG. nachweisen, so darf die Diagnose einer Tetanie als gesichert betrachtet werden.

g) Therapie.

1. Die Therapie außerhalb des tetanischen Anfalles.

Durch die Einführung spezifisch auf den Blutkalk wirkender Präparate, wie des Parathormons und des A.T. 10 in die Therapie der Tetanie haben die früher durchgeführten diätetischen Maßnahmen und die *Kalktherapie* an Bedeutung verloren bzw. stellen heute nur mehr die Basis dar, auf der die spezifisch wirkende Therapie aufgebaut wird.

Die Ernährung der Kranken soll reich an Kalk und arm an Eiweiß sein. Fleisch und Brot begünstigen den Ausbruch einer Tetanie. Als besonders gut hat sich die calciumreiche Milch erwiesen. Den *diätetischen Forderungen* entspricht am meisten eine lacto-vegetabile Kost.

Unter den medikamentösen Maßnahmen spielt die Kalkzufuhr die wichtigste Rolle. Sie hat aber nur dann einen Sinn, wenn sie in sehr großen Mengen erfolgt, da immer nur ein geringer Bruchteil zur Resorption kommt. Am meisten empfohlen wird das Calcium chlorat. in Dosen von 3mal 5 g tägl. und mehr (CURSCHMANN). Wegen des nicht gerade angenehmen Geschmacks wurden auch andere Calciumverbindungen in die Therapie eingeführt, wie das Calcium lact., acet. und glucon. Von diesen Salzen müssen 20—25 g verabfolgt werden. Zweiwertige Kationen der Erdalkalien sind in ihrer Wirkung dem Calcium gleich. Von diesen wurde das Strontium als Bromid und Chlorid in Dosen von tägl. 1 g in die Therapie eingeführt. Da eine Alkalose die Krampfbereitschaft begünstigt und eine Azidose sie verhindert, kann man auch Ammoniumchlorid in Gaben von 5 g tägl. geben. Auch hier helfen nur große Dosen, die tatsächlich eine Änderung der Alkalireserve bewirken. Einer wirksamen Behandlung stehen der schlechte Geschmack und die schlechte Verträglichkeit hindernd im Wege. Monoammoniumphosphat ist in dieser Hinsicht besser (20—30 g pro die).

Als Specificum gegen die Tetanie dürfen wir das *Parathormon* ansprechen, das heute in einer Reihe von Präparaten im Handel erhältlich ist. Da es sich um eine keineswegs indifferente Substanz handelt, kommen nur solche Produkte in Frage, deren Gehalt nach COLLIP-Einheiten am Hund eingestellt worden ist. Im Jahre 1935 ist die Einheit auf $\frac{1}{5}$ ihrer Stärke reduziert worden, daher finden sich in der älteren Literatur Dosierungsvorschriften, die heute nicht mehr maßgebend sind. Die heute übliche Dosis liegt bei 70—100 Einheiten pro Tag. Bei Nebenschilddrüseninsuffizienz ist die Empfindlichkeit gegenüber dem Parathormon bedeutend erhöht. Während die eben genannte Dosis bei Erniedrigung des Kalkspiegels zur Normalisierung genügt, sind beim Gesunden mindestens 500 Einheiten erforderlich, um den Kalkspiegel um 2—3 mg-% zu steigern. Das Hormon liegt in wäßriger Lösung vor und kann subcutan oder intravenös, aber nicht peroral, gegeben werden. Die Wirkung tritt bei subcutaner Gabe nach etwa 2 Stunden ein und hält etwa 20 Stunden an. Bei längerdauernder Verabfolgung macht sich ein Verlust der Wirksamkeit bemerkbar, der zu einer ständigen Erhöhung der Dosen zwingt. AUB berichtet z. B. über einen Fall, der zunächst auf 50 Einheiten gut ansprach und später auf 750 Einheiten kaum mehr eine Reaktion zeigte. Diese Eigenschaften des Parathormons zeigen, daß eine wirksame und sicher unschädliche Therapie nur bei ständiger Kontrolle des Kalkspiegels möglich ist.

Das Parathormon hat zum mindesten in Deutschland keinen größeren Eingang in die Therapie der Tetanie gefunden, da uns in dem *A.T. 10* (s. S. 194) ein Präparat zur Verfügung steht, das in mancher Hinsicht den Vorzug verdient. Mit dem Parathormon hat es gemeinsam, daß Überdosierungen schwere Schädigungen des Organismus hervorrufen und daß es daher auch bei seiner Anwendung großer Vorsicht und Erfahrung bedarf. Es befindet sich in öligem Lösung und kann nur oral gegeben werden. Es wird aus bestrahltem Ergosterin gewonnen und ist praktisch frei von Vitamin D. *A.T. 10* erhöht den Blutkalkspiegel. Die Wirkung setzt sehr langsam und protrahiert ein. Der erste Effekt ist erst nach 2—3 Tagen zu beobachten. Im Organismus wird es außerdem gespeichert, so daß man bei einer einmaligen Dosis mit einer etwa 8tägigen Wirkung rechnen kann. Dadurch besteht die Gefahr der Kumulation. Im Beginn einer Behandlung muß die Dosis mit großer Vorsicht gewählt werden, und die Einstellung auf die individuell verschiedene Dosis für die Dauertherapie kann nur unter ständiger Kontrolle

des Blutkalkspiegels erfolgen. Ist die für den einzelnen Fall erforderliche Dosis ermittelt, so kann diese unbedenklich über Jahre hinaus gegeben werden. Zu Beginn einer Behandlung gibt man in schweren Fällen relativ hohe Dosen von 20—40 ccm, in leichteren kleinere Mengen. Nach dieser anfänglichen Stoßtherapie kann man rasch zurückgehen. Für eine Dauerbehandlung genügen meistens 1—10 ccm pro Woche. Der Blutkalkspiegel muß mit einwandfreier Methode anfangs jeden 2. Tag bestimmt werden. Später genügen vierwöchentliche und in gut eingestellten Fällen etwa vierteljährliche Kontrollen. Bei starken körperlichen Anstrengungen vor der Menstruation und während der Gravidität sind erhöhte Gaben notwendig. Der Blutkalkspiegel soll Werte von 11 mg-% nicht übersteigen. Die A.T. 10-Therapie ist die wirksamste Therapie, die wir kennen. Sie ist bei jeder Form der parathyreogenen Tetanie anwendbar. Versager sind noch nicht beobachtet.

Durch die Einführung des Parathormons und des A.T. 10 in die Behandlung der Tetanie sind die Epithelkörperchentransplantationen, die früher teilweise mit Erfolg von den verschiedensten Seiten durchgeführt wurden, überflüssig geworden.

Wir fassen zusammen: Im Mittelpunkt der heutigen Therapie der Tetanie steht die A.T. 10-Behandlung. Diese kann wegen ihrer besonderen Gefahren und ihrer individuellen Dosierung nicht in der freien Praxis eingeleitet werden, sondern gehört in die Hand des Klinikers, der vorsichtig die optimale Dosis ermittelt. Ist diese Dosis einmal festgestellt, so ist die weitere Überwachung des Kranken Sache des praktischen Arztes, der aber auch auf gelegentliche Blutkalkuntersuchungen nicht verzichten darf. Diese Besonderheiten der Tetaniebehandlung lassen diese Therapie nur für schwere und mittel-schwere Fälle vorbehalten bleiben, während die leichten mit den eingangs erwähnten diätetischen Maßnahmen und unterstützender Kalktherapie hinreichend beeinflußt werden können. Auch bei einer A.T. 10-Behandlung ist eine vermehrte orale Kalkzufuhr anzuraten, doch brauchen nicht die eingangs genannten hohen Dosen gegeben zu werden.

2. Die Therapie des tetanischen Anfalls.

Zur Behebung des akuten Anfalls kann man zunächst die intravenöse Calciuminjektion von 20—30 ccm Calcium chlorat. in 10% Lösung oder auch Calcium Sandoz versuchen. Meistens erlebt man, daß die Symptome schlagartig verschwinden, doch ist diese zunächst sehr befriedigende Wirkung nur vorübergehend, so daß sich bald neue Anfälle einstellen. Da A.T. 10 erst nach einigen Tagen wirkt, ist Parathormon in der Therapie des schweren und bedrohlichen Anfalls nicht zu entbehren. Für diese Zwecke kommt nur die intravenöse Verabfolgung von 50—100 Einheiten in Frage. In etwa 15—20 Minuten ist mit dem Wirkungseintritt zu rechnen. Bei schweren Anfällen, insbesondere dann, wenn Parathormon nicht zur Verfügung steht, muß man zuweilen zu Narkotica greifen. Chloralhydrat, Urethan oder Luminal sind die Mittel der Wahl. Die beiden ersteren werden am besten als Klysma (0,5 g Chloralhydrat bzw. 0,5—1,0 g Urethan) verabfolgt. Luminal kann als Luminalnatrium injiziert werden. Es muß aber betont werden, daß diese Behandlung nur einen Notbehelf darstellt und eine Hilfsmaßnahme, bis eine spezifisch wirkende Behandlung durchgeführt werden kann.

Die Spasmophilie der Kinder spricht, wie bereits erwähnt, auf die spezifischen, antitetanischen Maßnahmen nicht an, sondern bedarf in erster Linie einer antirachitischen Therapie. Diese Behandlung muß vorsichtig eingeleitet werden, da durch eine Höhensonnenbestrahlung eine Tetanie, die vorher nur latent bestand, manifest werden kann. FREUDENBERG empfiehlt Einleitung der Therapie mit Ammoniumchlorid in 10%iger Lösung 0,10 g pro die oder das leichter einzunehmende monophosphorsaure Ammonium (18:100) 100—150 ccm pro die.

E. Die Rolle der Epithelkörperchen bei anderen Krankheiten.

Die klinischen Beobachtungen bei Tetanie und bei der Ostitis fibrosa generalisata haben den Gedanken nahegelegt, daß eine ganze Zahl weiterer, heute noch ätiologisch unklarer Krankheitsbilder mit einer Dysfunktion der Epithelkörperchen im Zusammenhang steht. Zusammenfassend kann über alle diese Vermutungen, von denen einige im einzelnen kurz besprochen werden sollen, gesagt werden, daß sie alle noch in keiner Hinsicht als gesichert gelten können, selbst wenn schon eine große Zahl von Chirurgen entsprechende therapeutische Konsequenzen gezogen hat und bei derartigen Erkrankungen zum Teil mit Erfolg Epithelkörperchen entfernt wurden.

I. Hyperfunktion der Epithelkörperchen.

Die Marmorknochenkrankheit ALBERS-SCHÖNBERG. SELYE hat in Tierversuchen bei längerdauernder Zufuhr von Parathormon Knochenveränderungen erhalten, die er mit denen bei Marmorknochenkrankheit vergleicht. Französische Autoren berichten über Epithelkörperchenhyperplasien, die sie bei dieser Krankheit beobachtet haben. Die Ähnlichkeiten mit der Ostitis fibrosa werden darin gesehen, daß sich bei der Marmorknochenkrankheit auch ein fibröses Mark bildet, das dann nur nachträglich verknöchert. Versuche einer operativen Beeinflussung der Krankheit durch Entfernung eines Epithelkörperchens liegen, soweit ich sehe, noch nicht vor.

Morbus Paget. Diese Erkrankung, die man früher als mit der RECKLINGHAUSENSCHEN Krankheit identisch ansah, wird heute von allen Autoren als völlig anderes Krankheitsbild mit spezifisch klinischem, röntgenologischem und histologischem Befund angesprochen, das mit der Epithelkörperchenfunktion nichts zu tun hat.

Chronisch deformierende Arthritiden, insbesondere der Wirbelsäule. Bei der Ostitis fibrosa kommen gelegentlich deformierende Arthritiden, insbesondere der Kniegelenke, vor. Bei den chronischen, nichtinfektiösen, deformierenden und ankylosierenden Arthritiden, besonders der Wirbelsäule, wurden gelegentlich, aber keineswegs immer, etwas erhöhte Blutcalciumwerte gefunden. Außerdem bestehen bei diesen Kranken eine Muskelschwäche und eine Entkalkung des Skeletes. Auch Kalkmetastasen sind gelegentlich beobachtet worden. Bei Durchsicht der Literatur läßt sich feststellen, daß zahlreiche Chirurgen, besonders russische und französische, in derartigen Fällen die Entfernung von ein oder zwei histologisch normalen Epithelkörperchen vorgenommen haben. Die erzielten Resultate lassen kein einheitliches Bild erkennen. Bei über längere Zeit verfolgten Fällen zeigte sich häufiger, daß auf die anfänglich vorhandenen Besserungen später wieder eine Verschlechterung folgte. Auch die Beobachtung einiger Operateure, die nach Scheinoperationen ähnliche Besserungen sahen, stimmt in der Beurteilung dieser Behandlung skeptisch. Immerhin wird auch über eindeutige, längere Zeit anhaltende Besserungen berichtet.

Myosklerose. Myositis ossificans. Bei diesem Krankheitsbild sind Störungen des Kalkstoffwechsels (erhöhter Blutkalk, negative Bilanzen), sowie eine neuromuskuläre Unter- bzw. auch Übererregbarkeit beschrieben. Die französischen Autoren, die sich vorwiegend mit diesem Krankheitsbild und seinen Beziehungen zu den Epithelkörperchen beschäftigt haben, sprechen vorsichtshalber nur von einer „Dysfunktion“ und berichten über Erfolge der chirurgischen Entfernung von ein oder zwei Epithelkörperchen.

Osteomalacie. Das ausgeprägte Krankheitsbild der Osteomalacie weist zweifellos mit schweren Fällen der Ostitis fibrosa gewisse Ähnlichkeiten auf. Es unterscheidet sich von ihr aber wesentlich durch das Verhalten des Blutkalkes. Auch bei dieser Erkrankung sind z. B. von JUNG erfolgreiche Versuche einer Behandlung durch Entfernung von ein bis zwei Epithelkörperchen durchgeführt worden.

Die Sklerodermie hat von jeher zum Teil nur mangels einer anderen befriedigenden Erklärung an eine innersekretorische Störung als Ursache denken lassen. Für Beziehungen zu den Epithelkörperchen würde sprechen, daß es SÆLYE gelungen ist, bei Ratten sklerotische Veränderungen an der Haut zu erzielen, und daß es bei längerer Dauer der Ostitis fibrosa generalisata in schweren Fällen (z. B. Fall HOFF) zu Veränderungen der Haut mit Kalkablagerungen kommt, die denen bei Sklerodermie ähneln. Bei Sklerodermie sind Kalkablagerungen, ankylosierende Arthritiden und Linsenkatarakte nicht selten. Eine große Zahl von Autoren hat über leicht erhöhte bis hoch normale Kalkwerte berichtet. LÉRICHE und JUNG haben an einer recht großen Zahl von Fällen ein Epithelkörperchen entfernt, das histologisch immer normal war. Die Operationen waren zum Teil erfolgreich.

Periphere Durchblutungsstörungen der Haut, wie RAYNAUDSche Gangrän, angioneurotische Ödeme und Ulcera cruris sollen mit einer Störung des Kalkstoffwechsels einhergehen, an der die Epithelkörperchen ursächlich beteiligt sind. Auch hier liegen Berichte über operative Therapie mit wechselnden und wenig einheitlichen Resultaten vor.

Nierensteine. Bei längerer Dauer der Ostitis fibrosa generalisata kommt es fast ohne Ausnahme zu Steinbildungen in den Nieren. Diese lassen sich auch experimentell im Tierversuch erzielen. Es ist daraus die sehr naheliegende Schlußfolgerung gezogen worden, bestimmte chronische, zu Residiven neigende Steinerkrankungen der Niere mit einer Hyperfunktion der Epithelkörperchen in Zusammenhang zu bringen. Auch in derartigen Fällen hat man die operative Entfernung von ein oder zwei Epithelkörperchen erfolgreich versucht. Zum Teil wurde diese Operation auch nach operativer Steinentfernung durchgeführt, um prophylaktisch die Neubildung von Steinen zu verhindern.

II. Hypofunktion der Epithelkörperchen.

Eine Minderfunktion der Epithelkörperchen wurde angenommen bei Epilepsie, Migräne, Myasthenie, Myotonie und dem Linsenkatarakt. Die Zusammenhänge mit der *Epilepsie* sind bei Besprechung der Tetanie erörtert worden. Im Laufe der Tetanie kann es als besondere Form zu echten epileptischen Anfällen kommen. Diese heute als Schilddrüsenepilepsie bezeichnete Erkrankung hat mit der genuinen Epilepsie nichts zu tun. Die Neigung zu Gefäßspasmen schafft eine besondere Disposition zur Migräne. Diese kann das führende Symptom bei den als latente Tetanie bezeichneten Formen sein. Damit ist aber nicht gesagt, daß eine Minderfunktion der Epithelkörperchen in der sicher sehr verschiedenen Ursache der *Migräne* immer eine Rolle spielt. Nur die Zusammenhänge mit dem Linsenkatarakt erfordern noch eine kurze Besprechung. Das Auftreten des Kataraktes bei Tetanie war die Veranlassung, auch den *Katarakt* überhaupt auf eine Epithelkörpercheninsuffizienz hin zu untersuchen. Nur Kranke mit Schichtstar wiesen nach den Untersuchungen von MEESMANN in einer relativ hohen Prozentzahl Tetaniesymptome auf. Die Entstehung dieser Starform auf der Basis der Hypocalcämie bzw. Tetanie ist daher sehr wahrscheinlich.

Die Ausbildung ulceröser Geschwüre im Intestinaltrakt bei experimenteller Vergiftung mit Parathormon, wie bei parathyreopriver Tetanie und die Beziehungen

zu chronischen Magenerkrankungen und der Tetanie haben auch an eine Beteiligung der Nebenschilddrüse in der *Ulcusgenese* denken lassen. Aber auch hier haben die Untersuchungen des Kalkstoffwechsels in der Mehrzahl der mitgeteilten Fälle keine eindeutigen Abweichungen ergeben. Über erfolgreiche Behandlung mit Parathormon ist zwar gelegentlich berichtet worden, doch besagt dies natürlich nichts für die ursächliche Bedeutung einer Hypofunktion der Epithelkörperchen in der Krankheitsgenese.

Zusammenfassend dürfen wir also sagen, daß eine große Zahl der verschiedensten Krankheitsbilder gewisse klinische Zeichen aufweisen, die an eine Störung der Epithelkörperchen denken lassen. In keiner der angeführten Krankheiten — die Aufzählung ist noch keineswegs vollständig — wird man aber die Mitbeteiligung der Nebenschilddrüse als erwiesen betrachten. Es fehlen, abgesehen von den anzuerkennenden Hinweisen, wirklich eindeutige Symptome, die in diesem Sinne sprechen. Insbesondere vermißt man eindeutige Hinweise für eine Störung des Kalkstoffwechsels. Bei vielen in der Literatur in diesem Zusammenhang mitgeteilten Werten handelt es sich lediglich um obere Grenzwerte, die wir noch in den Bereich der Norm rechnen dürfen, und den wenigen Zahlen, die wir als pathologisch bezeichnen dürfen, steht die Mehrzahl normaler Werte gegenüber. Auch die therapeutischen Erfolge, die die Entfernung der Epithelkörperchen oder die Parathormon- bzw. A.T. 10-Behandlung aufzuweisen haben, besagen nichts für die Bedeutung der Epithelkörperchen im Krankheitsgeschehen.

Diese Erörterungen sollen lediglich vor voreiligen Schlüssen bezüglich der Pathogenese vieler noch heute unklarer Krankheitsbilder warnen. Anders müssen wir uns verhalten gegenüber den zweifellos vorhandenen praktischen Erfolgen. Hier muß offen zugegeben werden, daß die von ernsthaften Autoren berichteten Erfahrungen über die Erfolge bei operativer Entfernung der Epithelkörperchen bei Sklerodermie, chronischen Arthritiden, Nierensteinen und anderen oben aufgeführten Krankheiten so gut sind, daß ein derartiger Eingriff bei richtiger und vorsichtiger Indikationsstellung heute als gerechtfertigt angesehen werden kann, insbesondere auch deswegen, weil es sich um einen relativ leichten Eingriff handelt und die erwähnten Krankheiten alle durch andere therapeutische Maßnahmen nicht bzw. nur sehr unvollkommen zu beeinflussen sind.

Die Thymusdrüse und ihre Krankheiten.

A. Anatomie.

An der Thymus unterscheiden wir einen Mark- und einen Rindenteil. Die Rinde enthält reichlich Rundzellen vom Charakter der Lymphocyten. In allen Teilen der Drüse findet sich ein feinmaschiges Reticulum, das in der Marksubstanz stark überwiegt. Auch eosinophile Zellen kommen in kleineren Mengen regelmäßig vor. In dem Mark finden wir die für das Organ charakteristischen *HASSALL'schen Körperchen*, die nach Ansicht der meisten Autoren aus den Reticulumzellen durch exzentrisch fortschreitende Vergrößerung entstehen. Die *HASSALL'schen Körperchen* erreichen meist eine Größe von 50μ . Sie können jedoch auch erheblich größer werden. Die Rundzellen des Rindenanteils sind Lymphocyten. Nur *DUSTIN* sieht sie als spezifische Zellen an, die er als Thymocyten bezeichnet. Die Ähnlichkeit der Rinde mit dem lymphatischen Apparat erstreckt sich auch auf das Verhalten gegenüber Röntgenstrahlen, Teerinjektionen und serologischen Reaktionen. Nur bei Krankheiten zeigt die Thymusrinde ein von den Lymphdrüsen abweichendes Verhalten.

Die *Größenverhältnisse* des Organs, die früher zu mancherlei irrigen Vorstellungen geführt haben, sind von HAMMAR eingehend untersucht worden und dürften heute auf Grund dieser Untersuchungen als endgültig geklärt gelten. Das Thymusgewicht ist auch in der Norm sehr starken Variationen unterworfen. Es steigt bis zur Pubertät an. Dieser Gewichtsanstieg beruht auf einer Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Nach der Pubertät setzt sich die Zunahme des Zwischengewebes unter gleichzeitiger starker Fettanlagerung fort. Die Rinde unterliegt zuerst einer Rückbildung, erst später folgt das Mark. Die HASSALLSchen Körperchen vermindern sich ebenfalls und verschwinden schließlich ganz, so daß in vorgeschrittenem Alter histologisch kaum noch etwas von dem Organ nachzuweisen ist.

Neben dieser Altersinvolution kennen wir noch eine sich außerordentlich rasch entwickelnde Involution als Folge von Unterernährung und Infektionen. Diese „*akzidentelle*“ *Involution* entwickelt sich in ähnlicher Weise wie die physiologische. Die Lymphocyten der Rinde wandern aus oder sterben ab. In den Reticulumzellen treten Fettkörperchen auf. Die HASSALLSchen Körperchen zeigen zahlenmäßig bei dem Inanitionstyp eine Abnahme, bei dem Infektionstyp eine Zunahme. Die Faktoren, die auf das Parenchym und die HASSALLSchen Körperchen einwirken, sind also verschiedener Natur (HAMMAR). Bei Hyperplasie des Organs, wie sie in erster Linie bei toxischen Prozessen und dem Morbus Basedow zur Beobachtung kommt, findet sich eine starke Zunahme der HASSALLSchen Körperchen.

B. Physiologie.

Die *Thymektomie* gibt über die physiologische Funktion der Thymus nur einen unvollkommenen Aufschluß. In der überwiegenden Mehrzahl der Versuche war sie ohne merkbaren Einfluß (s. z. B. MORGAN und GRIERSON bei jungen Hühnern, ANDERSEN bei Ratten und RIDDLE bei Tauben). Es ist möglich, daß diese negativen Ergebnisse auf der Existenz von versprengtem Thymusgewebe — vor allem in der Schilddrüse — beruhen (WINIWARTER). ASHER sah bei thymektomierten Hunden ein Zurückbleiben des Wachstums, mangelnde Verkalkung des Skeletes, Bildung eines osteoiden Gewebes und Offenbleiben der Epiphysenfugen. Nach ihm ist die Kost der Versuchstiere für den Versuchsausfall von ausschlagender Bedeutung. Es muß ein relativer Mangel an Vitamin A vorhanden sein (ASHER und LANDOLT).

Auch die Versuche mit *Zufuhr von Thymussubstanz oder Thymusextrakt* liefern kein sehr eindeutiges Ergebnis. ROMEIS konnte zeigen, daß in den Fütterungsversuchen an Kaulquappen (GUDEHNATSCH) die Größenzunahme nicht auf der Wirkung einer spezifischen Substanz beruht. Auch Fütterungsversuche an anderen Laboratoriumstieren führten zu negativen Ergebnissen. Nur ASHER erzielte mit einem aus der Drüse hergestellten eiweiß-, lipoid- und vitaminfreien Extrakt, den er als *Thymocrescin* bezeichnete, eindeutig positive Ergebnisse. Das Wachstum der Versuchstiere wurde gefördert bis zu dem als physiologisch anzusprechenden Maß. Aber auch bei diesen Versuchen ist es erforderlich, daß die Tiere eine relativ Vitamin A- und Vitamin D-arme Kost erhalten. Durch Zufuhr von reichlich Vitamin A läßt sich der Wachstumseffekt völlig verwischen. Die negativen Resultate anderer Untersucher führt ASHER darauf zurück, daß Gesamtextrakte der Thymus neben wachstumsfördernden auch wachstumshemmende Substanzen enthalten. Zu sehr eindrucksvollen Resultaten gelangten ROWNTREE, CLARK und HANSON mit nach HANSON hergestellten Extrakten, die sie bei fortlaufenden Rattengenerationen spritzten. Von der 3. Generation ab war die Entwicklung der neugeborenen Tiere sehr viel rascher, und die Tiere

wurden insgesamt gesunder, kräftiger, lebhafter und auch fruchtbarer als die Kontrollen. EINHORN und ROWNTREE berichteten über einen entgegengesetzten Erfolg nach Thymektomie, der sich durch Thymusextraktzufuhr aufheben ließ.

Aus einer größeren Zahl von Versuchen ergibt sich, daß die *Keimdrüsenentwicklung* die Thymusinvolutions beschleunigt.

Zwischen **Kalk- und Phosphorstoffwechsel** und der Thymusdrüse scheinen gewisse Beziehungen zu bestehen. Nach Thymektomie ist eine Zunahme von Kalk in den Geweben, eine Erhöhung des Blutkalkes und eine vermehrte Ausscheidung von Kalk beobachtet worden. Die Implantation von Thymus bewirkt eine vermehrte Kalkablagerung in den Geweben, eine Hypocalcämie und eine verminderte Ausscheidung (s. LENNARD). NIETSCHKE stellte zwei Fraktionen aus der Thymusdrüse her, von denen die eine Hypocalcämie, die andere eine Hypophosphatämie bewirkte. Diese Substanzen fanden sich aber auch in den Lymphdrüsen und der Milz.

Auf Grund der Tatsache, daß die Thymusdrüse keinen Ausführungsgang hat, wurde eine innersekretorische Funktion angenommen. Auf der anderen Seite läßt die anatomische Struktur des Organs an die Zugehörigkeit zu dem lymphatischen System denken. Aus den anatomischen Veränderungen bei Infektionen, insbesondere der Vermehrung der HASSALLSchen Körperchen, glaubt HAMMAR schließen zu dürfen, daß die Thymusdrüse mit der Infektionsabwehr und der Bildung von Antikörpern etwas zu tun hat.

Auf Grund der experimentellen Befunde, wie sie in Kürze oben wiedergegeben wurden, läßt sich über die innersekretorische Funktion des Organs nichts Sicheres aussagen. Die Thymusfunktion ist nicht lebenswichtig und kann auch von anderen Organen im Körper übernommen werden, da weder die Exstirpation noch die Extraktinjektion zu eindeutigen Störungen führen. Ob die von ASHER und seinen Mitarbeitern gemachte Beobachtung, daß ein Thymusextrakt in der Lage ist, Wachstumsstörungen bei Vitaminmangel zu kompensieren, hinreicht, den Schluß auf eine hormonale Beeinflussung des Wachstums zu stützen, erscheint fraglich. Nicht jeder Effekt von Thymusextrakten braucht auf einer hormonalen Wirkung zu beruhen. Das gilt auch für die interessanten Versuche von ROWNTREE und Mitarbeitern, wenn man bedenkt, daß ähnliche Resultate, wenn auch nicht so eindrucksvoll, von MARANGONI durch Hefezufuhr erzielt wurden. Thymusextrakte sind sicher sehr reich an einer ganzen Reihe biologisch aktiver Substanzen. Es sei in diesem Zusammenhang nur an die das Zellwachstum fördernden Trephone KARELS erinnert.

C. Die Rolle der Thymusdrüse bei einigen Krankheiten.

Spezifische Erkrankungen, die mit der Thymus in Zusammenhang stehen, kennen wir nicht. Wir kennen nur eine Reihe von Krankheitsbildern, bei denen Hyperplasien bzw. Tumoren der Thymus beobachtet wurden. Ein Kausalzusammenhang zwischen diesen Erkrankungen und den Veränderungen der Thymusdrüse ist noch fraglich.

Die Thymusdrüse ist häufig mit *plötzlichen Todesfällen* in Zusammenhang gebracht worden. Eine Hyperplasie des Organs kann durch Kompression der Atemwege zu einem „Thymusasthma“ und evtl. zum Tode durch Ersticken führen. Die Atemnot wird in derartigen Fällen noch verstärkt, wenn gleichzeitig durch Druck eine Recurrenslähmung besteht. In diesen Fällen ist die Operation angezeigt. Freilegen der Drüse, Hervorziehen unter dem Sternum oder Teilexcision schaffen rasch Erleichterung. Derartige Thymushyperplasien kommen bei toxischen Krankheitsprozessen, insbesondere auch beim **Morbus**

Basedow zur Beobachtung. **HAMMAR** fand bei 43 Basedow-Fällen 27mal, **ROTH** bei 20 13mal eine hyperplastische Thymusdrüse. Man hat aus diesen Befunden auch den Schluß gezogen, daß die Thymusdrüse als Antagonist zu der Schilddrüse wirkt, doch ist dieser Schluß keineswegs gerechtfertigt.

Die andere Form des sog. Thymustodes ist ein plötzlicher Herztod, bei dem man autopsisch weiter nichts findet als eine etwas große Thymusdrüse. Man spricht von einem „**Status thymico-lymphaticus**“. **MORO** hält es für möglich, daß die engen, nervösen Verbindungen zwischen Thymusdrüse und Herz bei dem plötzlichen Tod dieser anscheinend sonst völlig gesunden Kinder eine Rolle spielen. **HAMMAR** hat den eindeutigen Nachweis geführt, daß die mangelhaften Kenntnisse über die normale Größe des Organs die Ursache dafür waren, daß in diesen Fällen von einer Hyperplasie gesprochen wurde, die in Wirklichkeit gar nicht vorlag. Diese akuten Todesfälle haben mit der Thymusdrüse wahrscheinlich nichts zu tun. Eine Reihe der hierher gehörenden Beobachtungen konnte nachträglich noch als durch andere Ursachen bedingt aufgeklärt werden. **WALDBOTT** glaubt, daß der Tod Folge einer Anaphylaxie ist. Er hat 24 von 30 Fällen in dieser Weise deuten können. Auch bei Selbstmördern glaubte man in der Mehrzahl der Fälle eine besonders große Thymusdrüse feststellen zu können, aber auch hier liegt derselbe Fehler vor. Bei Selbstmördern sehen wir die Thymusdrüse in ihrer normalen Größe, während sie bei an Krankheiten Verstorbenen fast immer eine Reduktion aufweist.

Thymustumoren, die man als Thymone bezeichnet, verlaufen meist unter dem Bild von Mediastinaltumoren. Es handelt sich um Lymphoendotheliome. Die Tumoren enthalten kleine, lymphocytenartige Zellen, selten **HASSALLS**che Körperchen.

In etwa der Hälfte aller Fälle von **Myasthenia gravis pseudoparalytica** fanden sich gutartige oder auch bösartige Thymustumoren (**CURSCHMANN**). Nach **LÖWENTHAL** sollen Hypertrophien der Thymus bei Frauen, Blastome bei Männern häufiger sein. Da gleichzeitig bei **Myasthenia gravis** lymphocytäre Infiltrate in der Muskulatur beobachtet wurden, lag es nahe, an einen Kausalzusammenhang zu denken. Diese Zellinfiltrate werden als Folge einer spezifischen Thymuswirkung angesehen. Eine wichtige Stütze dieser Auffassung ist der Fall von **SCHUMACHER** und **ROTH**, in dem sich bei einer Hyperthyreose nach Entfernung der Thymusdrüse eine außerdem noch vorhandene Myasthenie besserte.

Die *Diagnose der Thymustumoren* ist schwierig, da sie sich meistens von den Mediastinaltumoren klinisch nicht abgrenzen lassen. Entscheidend ist immer die Röntgenuntersuchung. Therapeutisch spricht die Thymusvergrößerung sehr gut auf Röntgenstrahlen an.

D. Therapie mit Thymusextrakten.

Die Hypertrophie der Thymusdrüse bei der **BASEDOWS**chen Krankheit hat dazu geführt, Thymusextrakte in der Therapie des Basedows zu versuchen. **NIETSCHKE** fand eine Senkung des Grundumsatzes beim Meerschweinchen und beim normalen Menschen, und auch **SCHLIPHAKE** hat über gute Wirkungen eines Thymusextraktes bei Basedow berichtet. Diese Beobachtungen sind aber auch nach Ansicht dieser Autoren noch nicht soweit gestützt und erhärtet, daß bereits heute die Anwendung von Thymusextrakt in der Behandlung des Basedows empfohlen werden könnte. Auch bei einer großen Reihe anderer Indikationen, so z. B. bei akuter Psoriasis wurde Thymusextrakt angeblich mit Erfolg gegeben (**LIEBNER**), doch läßt sich auch über diese Indikationen in keiner Hinsicht ein abschließendes Urteil abgeben.

Das Inselorgan und seine Krankheiten.

A. Anatomie.

Das Inselorgan nimmt in seinem anatomischen Bau eine Sonderstellung ein. Die übrigen endokrinen Drüsen sind zusammenhängende, kompakte Organe. Das Inselorgan besteht aus einzelnen verstreuten, im Pankreas liegenden Zellhaufen. Nach FEYRTER ist dies der Übergang zu den diffusen epithelialen endokrinen Organen, die nur noch aus verstreut liegenden einzelnen Zellen bestehen. Die nach ihrem Entdecker als LANGERHANSsche Inseln bezeichneten Gewebsabschnitte finden sich beim Menschen überwiegend im Schwanzteil des Pankreas. Die Gesamtmasse der Inseln soll etwa $\frac{1}{30}$ — $\frac{1}{100}$ des ganzen Pankreas ausmachen, und pro Milligramm Gewebe hat man für den Schwanzteil etwa 10—20 Inseln berechnet. Die Inseln wechseln nach Lage und Größe. Die Zellen, aus denen sie bestehen, sind große helle Zellen ohne Zymogengranula, die eine strangförmige Anordnung zeigen. Man unterscheidet α - und β -Zellen. Die ersteren enthalten acidophile, die letzteren basophile Granula. Die Inseln sind sehr reichlich mit weiten Capillaren durchzogen und enthalten vom Vagus stammende Nervenfasern. Der *Blutabfluß* erfolgt durch die Pankreasvene direkt in die Pfortader. Da *Lymphgefäße* sehr spärlich sind, muß das Inkret direkt in die Blutbahn abgegeben und unmittelbar der Leber zugeleitet werden. Außer den Inseln finden sich noch im Gangsystem des Pankreas Zellen, die sich morphologisch ebenso verhalten wie die Inselzellen und nach FEYRTER den Übergang zu den diffusen endokrinen Organen darstellen. Die Inselzellen entwickeln sich aus denselben Stammzellen wie die exkretorisch tätigen Abschnitte des Pankreas, und es wird angenommen, daß auch beim Erwachsenen noch eine Neubildung von Inseln aus diesen im Gangsystem liegenden Zellen möglich ist. Umstritten ist noch die von LAGUESSE vertretene Ansicht, daß sich aus den exkretorisch tätigen Zellen Inselzellen bilden können.

Als *Bildungsstätte des Insulins* kommen die Inselzellen in Frage, und zwar sollen in erster Linie die β -Zellen die Insulinproduzenten sein. Bei einigen Knochenfischen finden wir als „STANNIUSsche Körper“ ein vollständig isoliertes Inselorgan, das im wesentlichen aus β -Zellen besteht und einen recht hohen Insulingehalt aufweist.

B. Physiologie.

I. Chemie des Insulins.

Die wirksame Substanz der Inselzellen ist das Insulin. MINKOWSKI und MEHRING gebührt das Verdienst, die inkretorische Tätigkeit des Pankreas bewiesen und die Beziehungen zu der Zuckerkrankheit entdeckt zu haben. BANTING und BEST gelang zuerst die Isolierung des Inkretes der Inselzellen in wirksamer Form. Das *Insulin* gehört zu den Proteohormonen. Es ist ein dem Eiweiß nahestehendes Peptid. Seine Krystallisation ist gelungen, die Bruttoformel lautet: $C_{45}H_{69}O_{14}N_{11}S + 3H_2O$. Das Molekulargewicht ist sehr hoch. Es wird je nach der Methode zu 20000 (FREUDENBERG) bzw. 35000 (SVEDBERG) angegeben. Durch saure Hydrolyse gelingt die Abspaltung einer großen Zahl von Aminosäuren. Zu 30% besteht Insulin aus Leucin, zu 20% aus Glutamin, zu 12% aus Tyrosin und zu 8—12% aus Cystin. Der Schwefelgehalt beträgt 3,2%. Die Insulinkrystalle sind bei schwach saurer und alkalischer Reaktion wasserlöslich, unlöslich dagegen in organischen Lösungsmitteln. Der isoelektrische Punkt liegt bei p_H 5,3. Insulin ist nicht dialysabel aber gut adsorbierbar. Die

Wirksamkeit ist an das Eiweißmolekül als solches gebunden, da alle proteolytischen Fermente, welche Peptidbindungen lösen, das Insulin unwirksam machen. Es wird durch Reduktionsmittel irreversibel gefällt. Die Reduktion nur eines Teiles der schwefelhaltigen Gruppen führt zur Unwirksamkeit des ganzen Moleküls. Die Aktivität ist an den Cystin- und Glutaminbestandteil gebunden. Als *Testmethode* dient die Senkung des Blutzuckers des Kaninchens innerhalb einer bestimmten Zeit bis zu einer bestimmten Grenze, meist von 45 mg.%. Heute gibt es ein internationales Standardinsulin. 1 mg des Standardinsulins enthält 25 Einheiten.

II. Folgen der Pankreasentfernung.

Beim *pankreaslosen Tier* entwickelt sich ein Diabetes, der mit der menschlichen Erkrankung wesentliche Züge — Polyphagie, Polydipsie, Glykosurie, Hyperglykämie, Azidose, Abmagerung und tödlicher Ausgang im Koma — gemeinsam hat. Der Verlust der äußeren Sekretion des Pankreas ließ sich als Ursache für diese Symptome durch die verschiedensten Versuchsanordnungen mit Sicherheit ausschalten. Zufuhr von Insulin oder auch die Transplantation von Pankreasgewebe wirken heilend. Daraus ergibt sich eindeutig, daß der gesamte Symptomenkomplex durch den Fortfall des Insulins ausgelöst wird. Im Mittelpunkt der Störung stehen die *Änderungen im Kohlehydratstoffwechsel*. Die viel erörterte Frage, ob der Anstieg des Blutzuckers und die Ausscheidung großer Zuckermengen mit dem Harn bei dem pankreaslosen Tier Folge einer mangelnden Ausnutzung oder Folge einer erhöhten Bildung von Kohlehydraten im intermediären Stoffwechsel ist, wird heute von den meisten Untersuchern dahin beantwortet, daß beides zutrifft. Pankreasdiabetische Hunde haben wenig bzw. kein Glykogen in der Leber. Zuckergaben führen zu keiner Glykogenablagerung, nur Insulin führt sehr rasch zu einem Anstieg des Glykogengehaltes. Insulin fördert also die Glykogenbildung aus Dextrose. Außerdem hemmt es, wie sich aus Versuchen an überlebender Leber ergibt, die Glykogenolyse, d. h. den Wiederabbau des Glykogens zu Zucker. Ein weiterer Angriffspunkt des Hormons liegt an der Hauptverbrauchsstelle des Zuckers, der Muskulatur. Der durch Hunger oder Pankreasentfernung glykogenarm gemachte Muskel wird durch Insulin wieder glykogenreich. Nur der Herzmuskel macht hiervon eine Ausnahme. Auch beim pankreaslosen Tier behält er seinen Glykogengehalt. Nach Entfernung der Leber verschwindet der Zucker bei Anwesenheit von Insulin rascher aus dem Blut als ohne Insulin. Insulin fördert also auch die Glykogenbildung in der Muskulatur. Nach den Untersuchungen von BRENTANO führt Insulin direkt zu einer Verschiebung des Glykogens von der Leber zur Muskulatur, Adrenalin wirkt im entgegengesetzten Sinne. Insulinmangel führt zur Glykogenverarmung des Muskels und zur Speicherung des Glykogens in der Leber. Diese Vorstellung steht mit der bekannten Tatsache, daß die Leber der Diabetiker relativ glykogenreich ist, in guter Übereinstimmung.

Gleichzeitig mit der Störung in der Ausnutzung der Kohlehydrate beobachten wir beim pankreaslosen Tier eine *Störung des Eiweiß- und Fettstoffwechsels*. Die N-Ausscheidung steigt steil an. Die Eiweißkörper werden zur Hauptquelle des intermediär entstehenden Zuckers. Insulin hemmt also die Bildung von Zucker aus Eiweiß. Die Fette werden unvollständig verbrannt, und es kommt zum Auftreten der Ketonkörper in Blut und Harn, welche die Azidose zur Folge haben.

Insulin ist in der Lage, die gesamte Stoffwechselstörung zu beheben. Die *vermehrte Verbrennung von Eiweiß* und die *unvollkommene Verbrennung der Fette* hängen also auf das engste mit der Störung im Kohlehydratstoffwechsel zusammen. Die Einzelheiten dieser Zusammenhänge übersehen wir zur Zeit nur

unvollkommen. Insbesondere ist das Auftreten der Ketonkörper in ihren Ursachen noch nicht geklärt. Die Zufuhr von Insulin in möglichst kleinen und häufigen Dosen macht die pankreaslosen Tiere wieder völlig normal. Sie können mit Hilfe von Insulin unbegrenzt am Leben erhalten werden.

III. Folgen der Insulinzufuhr.

Die *Injektion von Insulin* führt beim Tier wie beim Menschen unter starkem Abfall des Blutzuckers zu einem komatösen Zustand, der als *hypoglykämischer Shock* bezeichnet wird. Es kommt zum Schweißausbruch, zu Verwirrungszuständen, zentral-nervösen Lähmungen, schließlich zum Bewußtseinsverlust, zu Krämpfen und zum Tode. Die Ursache liegt nicht in dem niedrigen Blutzucker als solchem, der bestehen kann, auch ohne daß Shockerscheinungen auftreten. Für die Erscheinungen wird eine gegenregulatorische Ausschüttung von Adrenalin verantwortlich gemacht und eine Schädigung des zentralen Nervensystems als Folge des Zuckermangels. Alle die Maßnahmen, die den Blutzucker heben, beheben den hypoglykämischen Shock schlagartig.

IV. Steuerung der Insulingabe.

Die Glykogenbildung in der Leber und Muskulatur und der Abbau des Glykogens zu Zucker unterliegen einem sehr komplizierten hormonal nervösen Regulationsmechanismus, dessen eine Komponente das Insulin ist. Die Bildung und Ausschüttung dieses Hormons wird nervös und hormonal gesteuert. Eine Erhöhung des Blutzuckers, wie sie nach jeder kohlehydrathaltigen Mahlzeit vorübergehend auftritt, führt zu einer Insulinausschüttung, die den Blutzucker wieder herabsetzt. Die Insulinausschüttung erfolgt überschießend, so daß auf den erhöhten Blutzucker für kurze Zeit ein etwas niedrigerer Blutzucker folgt, eine *hypoglykämische Nachschwankung*. Gibt man in dieser Phase erneut Zucker, so findet kein oder nur ein sehr geringfügiger Wiederanstieg des Zuckers statt, da noch genügend Insulin vorhanden ist, um auch diesen Zucker zu verarbeiten (Staubeffekt). Ob der erhöhte Blutzucker direkt oder indirekt die Ausschüttung des Insulins veranlaßt, ist noch nicht ganz geklärt, ersteres ist aber wahrscheinlicher. Eine Entnervung des Pankreas oder die Implantation der Drüse an einem anderen Ort, ändert an der Blutzuckerregulation nichts. ZUNZ und LA BARRE haben durch sehr sinnreiche Versuche mit gekreuzter Zirkulation an mehreren Hunden nachgewiesen, daß auch eine nervöse Regulation besteht, die nach diesen Autoren ihren Sitz in dem Thalamus hat und über den Vagus auf den Inselapparat einwirkt. Diese Versuche sind allerdings von anderer Seite nicht bestätigt worden, so daß die Frage der nervösen Regulation der Insulingabe einstweilen noch offen ist. Als hormonaler Antagonist wirkt das Adrenalin. Adrenalin fördert die Glykogenolyse und hemmt die Glykogenbildung. Ob das Adrenalin aber an der Regulation des Blutzuckers, abgesehen von extremen Bedingungen, beteiligt ist, muß als durchaus fraglich hingestellt werden, da die in dem Blut vorhandenen Adrenalinmengen viel zu gering sind, um Wirkungen auf den Blutzucker und Glykogenbestand der Leber zu entfalten (s. S. 239). Die meisten Untersucher lassen sich in ihren Schlußfolgerungen allzusehr durch die Wirkungen des Adrenalins als Pharmakon leiten. Eine wichtige Rolle spielt der Hypophysenvorderlappen, doch ist seine Bedeutung für die normale Regulation der Insulingabe noch nicht soweit geklärt, daß wir heute schon Sichereres hierüber aussagen können (s. S. 28). Auch das Thyroxin wirkt auf den Kohlehydratstoffwechsel. Es mobilisiert Glykogen und führt zu einem erhöhten Zuckerverbrauch durch die gesteigerte Verbrennung in den Geweben (s. S. 125).

V. Vorkommen von Insulin.

Insulin findet sich im Pankreas aller Wirbeltiere. Im Pflanzenreich gibt es eine Reihe insulinähnlicher Substanzen, die COLLIP als Glykokinine bezeichnet hat, die aber weder in ihrer biologischen Wirkung noch in chemischer Hinsicht mit dem Insulin gleichgesetzt werden können. Durch Anastomoseversuche haben LA BARRE und Mitarbeiter den Nachweis erbracht, daß Insulin in der Pankreasvene in reichlichen Mengen vorhanden ist und nach Zuckerbelastung vermehrt ausgeschüttet wird. Im Organismus wird das Insulin relativ rasch vernichtet. Sein Nachweis in der Leber, der Muskulatur oder im Harn ist nicht geglückt. Bereits das Blut wirkt zerstörend auf Insulin. Durch Untersuchung des Blutzuckers nach Transfusion von 100 ccm eines Blutes nach kohlehydratreicher Mahlzeit gelang BOLLER, UIBERRAK und FALTA der Nachweis, daß in diesen 100 ccm etwa 1—2 Einheiten Insulin enthalten waren. Insulin gehört zu den hochwirksamen Hormonen, die nur zu vorübergehenden Wirkungen benötigt werden und aus diesem Grunde relativ rasch wieder zerstört werden.

C. Die Krankheiten des Inselorgans.

I. Diabetes mellitus.

Von den klinischen Krankheitsbildern, die mit einer Funktionsstörung des Inselorgans im Zusammenhang stehen, soll der Diabetes mellitus hier nicht besprochen werden. Diese Krankheit findet heute fast allgemein eine Darstellung unter den Erkrankungen des Stoffwechsels. Wenn auch eine endokrine Störung sicher die letzte Ursache des Diabetes mellitus ist, so stehen doch die Stoffwechselanomalien so im Vordergrund des klinischen Bildes, daß man dieser Gepflogenheit die Berechtigung nicht absprechen kann. Vom endokrinologischen Gesichtspunkt aus ist zu sagen, daß die Ursache der Zuckerkrankheit sicher nicht einfach in einer Minderbildung von Insulin gelegen ist, denn auch das Pankreas von im Koma Verstorbenen kann eine normale Inselzahl aufweisen und eine normale Menge Insulin enthalten. Beim Diabetes mellitus wird das Insulin nicht zur rechten Zeit in der notwendigen Menge vom Pankreas abgegeben. Dies braucht nicht an einer Minderfunktion der Inselzellen zu liegen, sondern kann auch seinen Grund in einer Regulationsstörung haben, deren primärer Sitz an anderen Stellen zu suchen ist. In letzter Zeit ist die Aufmerksamkeit in erhöhtem Maße auf den Hypophysenvorderlappen gelenkt worden, aber auch Nebennierenmark, Nebennierenrinde und Schilddrüse beeinflussen den Kohlehydratstoffwechsel. Die Regulation des Blutzuckers unterliegt also einem so komplizierten innersekretorischen Regulationsmechanismus, den wir heute in seinen einzelnen Komponenten wohl einigermaßen übersehen, in seinem Zusammenspiel aber noch keineswegs erkennen. Bevor dies nicht möglich sein wird, ist es besser, man unterläßt eine Deutung des Diabetes mellitus, denn bei dieser Krankheit ist der Regulationsmechanismus gestört. Es ist daher richtiger, man bringt eine Darstellung dieses Krankheitsbildes vom Gesichtspunkt der Stoffwechselstörung als von dem der innersekretorischen Drüsen.

Man hat versucht, einen *insulären Diabetes* als Sonderform abzutrennen. Klinisch ist dies meist nicht möglich. Trotzdem soll nicht verkannt werden, daß es Diabetesformen gibt, bei denen sich eindeutige Änderungen an den Inselzellen des Pankreas finden. Hierher gehören z. B. diejenigen Fälle, in denen Entzündungsprozesse, Tumoren oder sklerotische Prozesse das Inselsystem und dessen inkretorische Funktion beeinträchtigen. Vom klinischen Gesichtspunkt aus unterscheiden sich diese Formen wenig von dem gewöhnlichen Diabetes, wenn

man davon absieht, daß bei ihnen zum Teil auch die exkretorische Pankreasfunktion in Mitleidenschaft gezogen wird. Der Endeffekt für das Stoffweschelgeschehen ist derselbe, gleichgültig, an welchem Glied der Regulationskette des Kohlehydratstoffwechsels der Fehler liegt.

II. Die Zuckermangelkrankheit.

Spontane Hypoglykämie.

Bei der spontanen Hypoglykämie handelt es sich um einen Symptomenkomplex, der entweder als Folge einer relativen oder absoluten Mehrproduktion von Insulin auftreten kann. Eine relative Mehrproduktion von Insulin liegt dann vor, wenn der Organismus durch Glykogenverarmung der Leber, durch Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens oder der Nebennierenrinde insulinempfindlicher geworden ist. Eine absolute Mehrproduktion an Insulin findet dann statt, wenn infolge Adenombildung die Inselzellen im Übermaß Insulin bilden.

a) Symptomatologie. Das Charakteristikum des Krankheitsbildes sind *hypoglykämische Anfälle*, die von völlig beschwerdefreien Intervallen unterbrochen werden. Der Anfall zeigt ein außerordentlich mannigfaltiges und buntes Bild, so daß es kaum möglich ist, alle bereits beobachteten Varianten aufzuzählen. Die leichteste Form besteht in einem Hunger- und Schwächegefühl, in Schweißausbruch und Schwindelanfällen. Das Bewußtsein kann während des Anfalles mehr oder weniger stark getrübt sein. In diesem Zustand herabgesetzten Bewußtseins werden häufig unsinnige und unüberlegte Handlungen vollzogen, für die später eine retrograde Amnesie besteht. Es kann zu dem Bilde einer schweren Psychose kommen. Krämpfe epileptiformer Art oder auch zentral-nervöse Störungen, die sich im Fehlen der Sehnenreflexe, halbseitigen Lähmungen usw. äußern, sind keineswegs selten. In schweren Zuständen besteht tiefe Bewußtlosigkeit, die in ein Koma übergeht und zum Tode führt. So gibt es keinen irgendwie charakteristischen Symptomenkomplex, und aus diesem Grunde wird das Krankheitsbild fast immer im Anfang verkannt und Fehldiagnosen, die schon zu den unliebsamsten Konsequenzen, wie operativen Eingriffen, Einweisungen in Irrenanstalten usw., geführt haben, sind sehr häufig.

Äußere Ereignisse, die schon in der Norm zu einem Absinken des Blutzuckers führen, wie längerdauernder Hunger, schwere körperliche Arbeit, starke sportliche Leistungen, wirken begünstigend. Sehr häufig hören wir auch, daß die Anfälle 2—3 Stunden nach kohlehydratreichen Mahlzeiten, also zur Zeit der hypoglykämischen Nachphase auftreten. Gewisse Tageszeiten, so insbesondere die frühen Morgenstunden, werden bevorzugt. Die nächtlichen Anfälle während des Schlafens können lange unbeobachtet bestehen. Die Dauer der Anfälle wechselt sehr von Minuten bis zu Tagen. In der Regel tritt nach relativ kurzer Zeit wieder eine spontane Erholung ein. Schwere hypoglykämische Anfälle bedeuten immer eine erhebliche Belastung für den Kreislauf. Der Blutdruck ist im Anfall erhöht, der Puls beschleunigt, das Gesicht gerötet. Der Blutzucker sinkt bis zu Werten von 20 mg-%. Außerhalb der Anfälle finden sich nur bei längerer Nahrungskarenz niedrige bis niedrig normale Blutzuckerwerte. Bei Belastungen können wir allerdings ein charakteristisches Verhalten feststellen. Der Blutzucker steigt ziemlich steil und rasch an, fällt dann sehr rasch und steil ab, und die Kurve läßt jetzt eine sehr ausgeprägte hypoglykämische Phase erkennen, die nicht selten mit den charakteristischen Symptomen des hypoglykämischen Anfalles einhergeht.

In dem übrigen Befund bieten die Patienten nichts Besonderes, abgesehen von einer Fettsucht, die recht häufig ist und einer Lymphocytose.

b) Pathologische Anatomie und Ätiologie. Es wurde eingangs schon erwähnt, daß die Hypoglykämie nur ein Symptomenkomplex ist, der exogen (Insulinüberdosierung) oder endogen aus den verschiedensten Ursachen entstehen kann. Ein Krankheitsbild *sui generis* entwickelt sich bei Adenomen der LANGERHANSschen Inseln, die „Zuckermangelkrankheit“ (WILDER). In den hierher gehörigen Fällen finden sich echte Adenome oder auch Hypertrophien der Inseln. Besonders interessant sind einige Beobachtungen bei Kindern schwerer Diabetiker, bei denen nach der Geburt hypoglykämische Krämpfe auftraten. Während des intrauterinen Lebens hatte das Pankreas des Kindes vikariierend für das mütterliche Organ gearbeitet. Als weitere Ursache kommen Carcinome der LANGERHANSschen Inseln in Frage, die sogar zu insulinbildenden Metastasen in den verschiedensten Organen führen können. Die erste Beobachtung WILDERS, der das Krankheitsbild aufstellte, betraf einen derartigen Fall. Der ätiologische Zusammenhang zwischen den Adenomen bzw. den Tumoren der Inselzellen und der Zuckermangelkrankheit ergibt sich aus der Feststellung, daß die operative Entfernung zur Heilung führt. Es gibt allerdings einige Fälle, bei denen das Krankheitsbild bestand, ohne daß ein Adenom gefunden werden konnte. Man hat hier ein rein funktionelles Versagen, eine Fehlsteuerung, als Ursache angenommen.

Der Symptomenkomplex kann weiter zur Entwicklung kommen, wenn in dem komplizierten Mechanismus der Regulationen und Gegenregulationen der Insulinproduktion eine Störung auftritt. Das ist z. B. der Fall beim Addison und bei der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Auch bei Schilddrüsenunterfunktion wurde von WILDER ein hypoglykämischer Symptomenkomplex beschrieben. Schließlich müssen noch die Fälle mit cerebralen Affektionen hier erwähnt werden, bei denen spontane Hypoglykämien auftraten. MARX und LAUBENTHAL berichteten z. B. über einen Hirnschußverletzten, der in der Hypoglykämie eine Brandstiftung vorgenommen hatte. Auch bei Schwachsinnigen und Postencephalitikern sind hypoglykämische Zustände beobachtet worden. Die Ursache der endogenen Hypoglykämie liegt also entweder in einer Überproduktion an Insulin oder in einem Fortfall der die Insulinbildung hemmenden Faktoren. In jedem Fall muß also ein relatives oder absolutes Übermaß an Insulin in die Blutbahn kommen und zu einer Senkung des Blutzuckers führen. Müdigkeit und Muskelschwäche stehen wahrscheinlich mit einem Zuckermangel der Gewebe im Zusammenhang. Eine Reihe der weiteren Symptome, wie erhöhter Blutdruck, Tachykardie, Schweißausbruch, stenokardische Erscheinungen und eine Erhöhung des Grundumsatzes, werden auf eine gegenregulatorische Adrenalin-ausschüttung zurückgeführt (CANON und Mitarbeiter, HOUSSAY, KUGELMANN u. a.). SPÄTH, MARX u. a. dachten an toxische Erscheinungen des Insulins oder an das Auftreten giftiger Stoffwechselprodukte. Die zentral-nervösen Symptome sprechen für eine besondere Empfindlichkeit des Gehirns gegenüber dem erniedrigten Blutzucker.

e) Verlauf und Prognose. Bei der Zuckermangelkrankheit im engeren Sinne, d. h. bei Adenomen und Carcinomen des Pankreas, ist der Verlauf immer progredient. Die Schwere und die Zahl der Anfälle nehmen zu, und schließlich führt die Krankheit zum Tode. Spontane Heilungen sind nicht beobachtet worden. Ohne Therapie ist also die Prognose infaust. Die Prognose der übrigen Formen der Zuckermangelkrankheit hängt von dem zugrunde liegenden Leiden ab.

d) Diagnose und Differentialdiagnose. Es gibt kaum eine Krankheit, die so häufig verkannt wird wie die spontane Hypoglykämie. Dies hängt einmal mit einer Unkenntnis dieses noch relativ neuen Krankheitsbildes zusammen, zum anderen aber auch mit der großen Mannigfaltigkeit, mit der sich der Anfall abspielen kann. Epileptische und zentral-nervöse Erkrankungen, auch hysterische

Anfälle können täuschend nachgeahmt werden. Charakteristisch sind das anfallsweise Auftreten unter Bevorzugung gewisser Tageszeiten, die retrograde Amnesie für die während des Anfalles begangenen Handlungen und die langsame Progredienz des Leidens. Die Diagnose wird durch die Untersuchung des Blutzuckers möglichst im Anfall oder auch nach Belastungen gesichert. Außerhalb der Anfälle sind die Blutzuckerwerte normal. Steht die Diagnose fest, so muß durch eine eingehende klinische Untersuchung festgestellt werden, ob eine spontane Hypoglykämie als Folge einer Pankreaserkrankung oder als Folge einer Störung einer anderen endokrinen Drüse vorliegt.

e) **Therapie.** Als Therapie des Anfalles kommt nur die Injektion von Traubenzucker in Frage. Meist merken die Kranken vorher, wenn ein Anfall zu erwarten ist und können rechtzeitig durch Einnehmen von etwas Zucker oder Schokolade vorbeugen. Auch die Angehörigen werden über die Art des Zustandes informiert, um rechtzeitig helfend eingreifen zu können. Es empfiehlt sich auch, dem Patienten zu raten, ein Schild bei sich zu tragen mit einer Aufschrift über die Natur des Leidens und die erforderliche Therapie, damit der Arzt, falls die Kranken auf der Straße einen Anfall erleiden und in ein Ambulatorium gebracht werden, die richtigen Schritte unternimmt. Als Diät ist zur Vermeidung hypoglykämischer Phasen die Kohlehydratzufuhr mengenmäßig zu reduzieren und zeitlich möglichst über den ganzen Tag in kleinen Portionen zu verteilen. Als einzig kausale Therapie kommt die Operation in Frage. Dieser operative Eingriff ist in der letzten Zeit des öfteren mit bestem Erfolg ausgeführt worden. Es sind jedoch auch Fälle operiert worden, bei denen sich kein Adenom fand und bei denen die Teilresektion des Pankreas teils einen Erfolg hatte, teils aber auch von einem Mißerfolg begleitet war (BEST). SCHUR und Mitarbeiter sahen in zwei Fällen eine monatelang anhaltende Besserung nach bloßer Freilegung des Pankreas.

III. Insulintherapie.

Die heute im Handel erhältlichen Insulinpräparate sind alle nach internationalen Einheiten geeicht und unterstehen der Kontrolle des Insulinkomitees. Sie kommen in wäßrigen Lösungen subcutan und im Coma diabeticum intravenös zur Anwendung. Die Versuche einer oralen Therapie haben noch zu keinem befriedigenden Ergebnis geführt. Die Insulinwirkung tritt rasch nach der Injektion ein und ist nach 1—2 Stunden wieder abgeklungen. Die physiologischen Verhältnisse lassen sich nur durch die häufige Injektion kleiner Dosen nachahmen. Die Dosis muß dem jeweiligen Bedarf angepaßt werden. Der Bedarf richtet sich nicht nur nach der Menge der zugeführten Kohlehydrate, sondern unterliegt auch tagesperiodischen Schwankungen des Stoffwechsels, die mit der von der Ernährung weitgehend unabhängigen rhythmischen Glykogenspeicherung und Abgabe der Leber im Zusammenhang stehen (FORSGREN, MÖLLERSTRÖM). Solange diese Dinge nicht beachtet werden, muß die Insulintherapie unvollkommen bleiben. Man hat sich bemüht, sie durch Schaffung von Insulinpräparaten mit verzögerter Resorption vollkommener zu gestalten. Ein solches Präparat ist das *Protamininsulin* von HAGEDORN, dessen Wirkung durch Zugabe von etwas Zink noch weiter verstärkt wird. Das *Surpheninsulin* und das *Deposulin* sind weitere Insulinpräparate mit verzögerter Wirkung.

Außer bei dem Diabetes, dessen Therapie hier nicht besprochen werden soll, findet das Insulin bei einer Reihe weiterer Erkrankungen Anwendung.

Unterernährung. Insulin fördert bei Unterernährten den Appetit und wahrscheinlich auch die Ausnutzung der Nahrung sowie den Fettansatz. Aus diesem Grunde ist es nach dem Vorgehen von FALTA vielfach üblich geworden, bei Unterernährung, gleichgültig welcher Ätiologie, eine Mastkur mit Insulin durchzu-

führen. Gewöhnlich gibt man 3—5 Einheiten und kann diese Dosis, wenn eine gute Insulintoleranz besteht, unbedenklich steigern. Vorsicht ist nur bei hypophysär oder adrenal bedingter Magersucht geboten wegen der starken Überempfindlichkeit dieser Kranken gegenüber Insulin und ihrer Neigung zu hypoglykämischen Zuständen. Gleichzeitig mit dem Insulin müssen Kohlehydrate in häufigen und kleinen Dosen gegeben werden. Es sind bei diesem Vorgehen erstaunlich gute Gewichtszunahmen in kurzer Zeit erzielt worden.

Lebererkrankungen. Ein weiteres Indikationsgebiet für Insulin sind schwere Parenchymerkrankungen der Leber, also die verschiedensten Formen des Ikterus und besonders die akuten bzw. perakuten Formen der gelben Leberatrophie. Insulin fördert den Glykogenanbau in der Leber. Die Leberzelle bedarf für eine geregelte Funktion der Anwesenheit des Glykogens. Insulin übt auf die Leberzelle offenbar einen protektiven Einfluß aus. Die Insulintherapie der schweren Parenchymerkrankungen der Leber bedeuten einen unbedingten Fortschritt, und die Erfolge sind ganz offensichtlich. Auch bei dieser Indikation beginnt man am besten mit 3—5 Einheiten und geht bei guter Verträglichkeit auf 3—4mal 10 Einheiten hinauf. Es sind aber auch Dosen bis zu 100 Einheiten pro Tag bei dieser Indikation gegeben worden. Die Gefahr der Hypoglykämie ist relativ gering.

Endokrine Krankheiten. Die hypophysäre Magersucht und der Morbus Addison wurden bereits erwähnt, und es wurde darauf hingewiesen, daß bei dieser Indikation eine Insulintherapie nur mit Vorsicht durchgeführt werden kann. Auch bei Hyperthyreoidismus ist eine Insulinbehandlung versucht worden, insbesondere dann, wenn die Nahrungsaufnahme und der Appetit zu wünschen übrig lassen. Auch hier empfiehlt sich wieder die Dosis von 3×5 Einheiten zusammen mit Kohlehydraten. Auch bei dem Diabetes insipidus ist Insulin schon mit Erfolg angewandt worden (s. S. 89).

Schließlich sei noch auf die *Insulinshockbehandlung der Schizophrenie* hingewiesen, die in der letzten Zeit in immer breiterem Maße mit scheinbar guten Erfolgen durchgeführt wird. Wie ähnliche Erfolge bei Cardiazolkrämpfen zeigen, handelt es sich bei dieser Indikation nicht um eine spezifische Insulinwirkung, sondern nur um die zentral-nervöse Shockwirkung als solche.

Die Nebennieren und ihre Erkrankungen.

A. Anatomie.

Die Nebennieren bestehen aus zwei entwicklungsgeschichtlich und anatomisch verschiedenen Anteilen, die wir als Mark- und Rindenteil bezeichnen. Bei den Selachiern findet sich der Rindenteil als Interrenalkörper noch anatomisch völlig getrennt von dem chromaffinen Körper, der noch in inniger Beziehung zu den sympathischen Ganglien steht. Bei allen höheren Wirbeltieren besteht eine enge Verflechtung zwischen beiden Abschnitten. Rinden- und Markteile der Nebenniere lassen sich bereits makroskopisch gut unterscheiden. Auf Querschnitten durch das Organ ist die Rinde infolge ihres Lipoidgehaltes gelb, das Mark weißlich gefärbt. Die Rinde macht etwa 80—90% des gesamten Organs aus. Beim Menschen finden sich die Nebennieren in Höhe des 11. und 12. Brustwirbels als paariges Organ in dem Nierenfett, den Nieren annähernd aufliegend. Die rechte Nebenniere liegt der Leberkapsel dicht an und in nächster Nähe der Vena cava. Die linke Nebenniere wird von Milz und Pankreas überdeckt. Die Oberfläche der Organe ist leicht gefurcht mit einer stärkeren Einkerbung zum Hilus

hin, der die Vena centralis und Lymphgefäße enthält, während Arterien und Nerven an verschiedenen Stellen die Kapsel durchdringen.

Die *Gewichtsverhältnisse* der Nebennieren wechseln mit dem Alter. Die Nebennieren des Neugeborenen sind relativ schwer. Nach der Geburt unterliegen sie einer Involution und einem Umbau, der in dem 1. Lebensjahr besonders ausgeprägt ist und sich bis zur Pubertät hinzieht. Nach der Zusammenstellung von JAFFÉ und TANNENBERG beträgt das durchschnittliche Geburtsgewicht etwa 7 g. Dieses sinkt im Laufe des 1. Lebensjahres auf 3 g ab, um erst mit der Pubertät wieder das Geburtsgewicht zu erreichen. Man hat vermutet, daß diese großen Nebennieren des Neugeborenen durch eine hormonale Stimulierung durch das corticotrope Hormon des mütterlichen Organismus bedingt sind. Beim Erwachsenen gelten 11—12 g als Durchschnittsgewicht. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß diese Zahlen zu hoch sind, da sie sich auf ein Material von an Krankheiten Verstorbenen stützen. MATERNA kommt ebenso wie HAMMAR bei Untersuchung der Nebennieren von Menschen, die eines plötzlichen Todes verstorben waren, zu einem Durchschnittsgewicht von 5—10 g.

Die *Blutversorgung* des Rinden- und Markteiles erfolgt getrennt durch zwei Arterien, die direkt aus der Aorta, zuweilen auch aus der Nierenarterie entspringen. Außerdem treten noch Äste aus der Art. phrenica abdominalis und coeliaca an das Organ heran. Die Arterien teilen sich in ein feines Netzwerk auf, das in der Zona reticularis und dem Mark zum Teil aus wandungslosen Bluträumen besteht. Die Gefäße des Rinden- und Markabschnittes sammeln sich zum größten Teil in der Vena centralis. Zu einem kleinen Teil bestehen Verbindungen zu den Milz-, Pankreas- und Leberkapselvenen (KUTSCHERA, AICHBERGEN). Durch diese Verbindung gelangt ein Teil des Blutes in die Pfortader, während die Zentralvene rechts in die Vena cava und links in die Vena renalis einmündet. An der Zentralvene findet sich ein starker Muskelwulst, der wohl in der Lage ist, den Blutabfluß zu drosseln. Die Nebennieren sind das am besten mit Blut versorgte Organ des menschlichen Körpers.

Die nervöse Versorgung erfolgt durch den Sympathicus. Ob auch Fasern des Vagus das Organ erreichen, ist zweifelhaft. Die Sympathicusfasern entstammen dem Ganglion semilunare, dem Plexus renalis und suprarenalis. Sie treten gemeinsam mit den Gefäßen durch die Kapsel. Ein Teil dieser Fasern versorgt die Rindenzellen. Ein größerer Teil zieht, ohne Seitenäste abzugeben, zum Mark. Diese Fasern sind marklos (ALPERT). Nach KOLLMER kommt es im Mark zu einer starken Aufsplitterung in einzelne Fasern, welche die Zellen mit einem feinen Netzwerk umspinnen und zum Teil in das Innere der Zellen eintreten (ALPERT). Im Mark finden sich Ganglienzellen und Fasern, die von diesen ihren Ursprung nehmen. Die eigenartige Aufsplitterung und Oberflächenvergrößerung des sympathischen Nervensystems im Mark hat an eine besondere Funktion denken lassen und die Vermutung nahegelegt, daß hier eine Sekretion direkt in die Nervenbahn hinein erfolgen kann (LICHTWITZ).

Bei den meisten Säugetieren und dem Menschen finden sich nicht selten *akzessorische Nebennieren*. Sie bestehen nur aus Rindengewebe und liegen in dem Nierenfett sowie im Abdomen, besonders in der Nähe der Sexualdrüsen. Sie sollen nach GROLLMANN in ihrem Aufbau etwas von dem Rindenteil der Drüse abweichen.

An der *Rinde* unterscheiden wir die Zona glomerulosa, fasciculata und reticularis. Die Zona glomerulosa besteht aus einer 2—3reihigen Schicht kleiner, rundlicher Zellen mit einem sehr chromatinreichen Kern. Die Fasciculata, die den Hauptanteil der Rinde ausmacht, setzt sich aus Strängen großer Zellen mit einem hellwabigen Protoplasma zusammen. Die Zona reticularis ist wieder schmaler und zeigt kleine Zellen in regelloser netzförmiger Anordnung.

v. LUCADOU hat jetzt gezeigt, daß die Zellstränge der Zona fasciculata und die scheinbar regellose Anordnung der Zellen der glomerulosa und reticularis sich in Wirklichkeit um ein Zellumen gruppieren (s. Abb. 66). Diese bei Querschnitten deutlichen Hohlräume waren auch schon von früheren Untersuchern gesehen, von diesen aber als Kunstprodukte gedeutet worden.

Besonders auffallend ist der Gehalt der Rinde an fettfärbbaren Substanzen, bei denen es sich im wesentlichen um Cholesterin und Cholesterinester handelt. Über die Bedeutung dieser Lipide, die sich auf Grund histochemischer Methoden überwiegend in den oberen zwei Dritteln der Zona fasciculata, nur selten in der Zona reticularis und nie in der Zona glomerulosa oder dem Mark finden, ist nichts

Sicheres bekannt, aber sehr viel vermutet worden. Die chemische Analyse hat im Gegensatz zu den histochemischen Methoden einen besonders reichlichen Gehalt des Markes an freiem Cholesterin ergeben, während Cholesterinester sich auf Mark und Rinde ziemlich gleichmäßig verteilen. Schlußfolgerungen aus den mit histochemischen Methoden gewonnenen Ergebnissen sind daher kaum möglich. Der auffallende Befund läßt daran denken, daß die Lipide mit der inkretorischen Funktion des Organs in einem gewissen Zusammenhang stehen, zumal Beziehungen zwischen Cholesterinstoffwechsel und Nebennierenrinde experimentell sichergestellt sind.

Die *Marksubstanz* besteht aus großen, scheinbar unregelmäßig angeordneten, polygonalen Zellen, die von einem feinen Reticulum umgeben sind. Der Kern der Zellen ist groß und bläschenförmig. Auch für die Markzellen erbrachte v. LUCADOU den Nachweis eines Lumens, um das sich die Zellen gruppieren. Die Markzellen zeigen einen starken und für sie charakteristischen Gehalt an chromfärbbaren Substanzen (chromaffines Gewebe). Chromfärbbarkeit wie Vakuolengehalt sind einem nicht unerheblichen Wechsel unterworfen und sollen der morphologische Ausdruck für die Bildung des Adrenalins sein. Geringe Chromierbarkeit und starker Vakuolengehalt werden als Zeichen einer vermehrten Adrenalinbildung angesprochen (STAEMMLER). Das Nebennierenmark ist nur ein Teil des sog. chromaffinen Systems, zu dem außer dem Mark die Paraganglien des Sympathicus gehören.

Die enge anatomische Nachbarschaft von Nebennierenrinde und Mark bei allen höheren Wirbeltieren wurde von vielen Autoren wegen der Entwicklungsgeschichtlichen und funktionellen Verschiedenheiten nur als ein Zufallsprodukt betrachtet. TRENDELENBURG prägte den oft zitierten Vergleich zwischen Schilddrüse und Nebenschilddrüse, bei dem nur übersehen wurde, daß zwischen diesen beiden Organen eine klare anatomische Trennung besteht, die bei Nebennierenrinde und Mark nicht nachweisbar ist. Der Vergleich zwischen Hypophysenvorder-

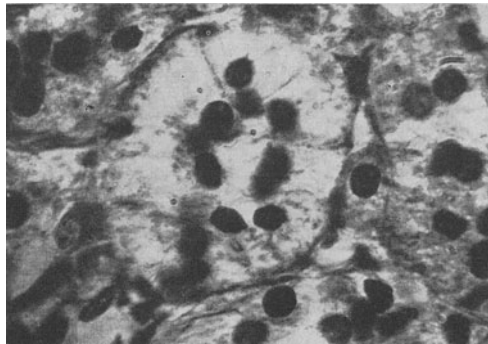


Abb. 66. Querschnitt durch eine Fasciculasäule. 600fache Vergr. (Nach v. LUCADOU.)

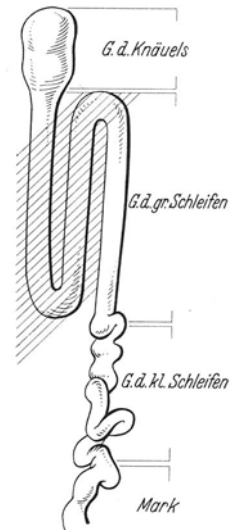


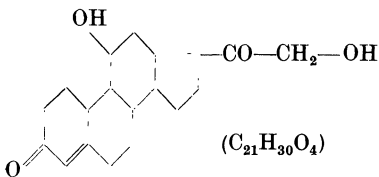
Abb. 67. Modell eines „Epinephrons“ auf Grund eines Wachsmodells. (Die nichtmodellierten Fasciculaschleife ist schraffiert.) (Nach v. LUCADOU.)

und Hinterlappen liegt eigentlich näher, und er lehrt, daß derartigen engen anatomischen Verbindungen auch funktionelle Beziehungen zugrunde liegen. v. LUCADOU, dessen Befunde über die Drüsenschläuche bereits erwähnt wurden, hat nun durch Rekonstruktion histologischer Schnitte im Wachsmo-
 dell den Nachweis erbracht, daß die Schlauchsysteme der Rinde durch alle 3 Zonen zusammenhängen und direkt in das Schlauchsystem des Markes übergehen. Eine schematische Darstellung dieses Befundes gebe ich in der Abbildung wieder (s. Abb. 67). Der Autor schlägt die Bezeichnung Epinephron für ein derartiges System vor. Daraus ergibt sich klar, daß Nebennierenrinde und Mark im Grunde ein einheitliches Organ sind. Auf die Konsequenzen dieser Anschauung in physiologischer Beziehung soll später eingegangen werden.

B. Physiologie.

I. Die Nebennierenrinde.

a) **Chemie der Rindenhormone.** Nachdem ROGOFF und STEWARDT 1927 und SWINGLE und PFIFFNER 1929 ein Verfahren zur Herstellung von wirksamen Nebennierenrindenextrakten ausgearbeitet hatten, hat sich die chemische Forschung sehr intensiv mit dem Problem der chemischen Konstitution der bzw. des Nebennierenrindenhormons beschäftigt. Diese Arbeiten knüpfen sich an die Namen KENDALL, REICHSTEIN, SWINGEL und PFIFFNER und deren Mitarbeiter und WINTERSTEINER. Wenn diese Untersuchungen auch noch nicht völlig zum Abschluß gekommen sind, so haben sie doch bereits wichtige Tatsachen erbracht. Aus den wirksamen Rindenextrakten wurde eine ganze Reihe chemisch verwandter Substanzen isoliert, die alle zu den Sterinen gehören und in ihrem Aufbau mit den Sexualhormonen größte Ähnlichkeit aufweisen. Aber nicht alle diese Substanzen, die in ihrer Konstitution bereits aufgeklärt sind, haben sich als physiologisch wirksam erwiesen. Der zur Zeit wirksamste



Körper wurde von REICHSTEIN isoliert und als Corticosteron bezeichnet. Er hat nebenstehende Konstitutionsformel. Corticosteron soll jedoch noch 10mal schwächer wirksam sein als amorphe Rindenextrakte. 1 mg reines Corticosteron vermag den Extrakt aus ungefähr 50—100 mg Drüse zu ersetzen. Von den

übrigen isolierten Substanzen interessiert noch das Andrenosteron (REICHSTEIN), das sich im Hahnenkammtest als wirksam erwies. Auf diese Befunde soll in der Besprechung der Beziehung der Nebennierenrinde zur Sexualität noch näher eingegangen werden.

b) **Die Folgen der Nebennierenentfernung.** Die Nebennierenrinde ist ein lebenswichtiges Organ. *Nebennierenlose Tiere* sterben innerhalb weniger Tage, soweit die Anwesenheit von akzessorischem Gewebe, das rasch hypertrophiert, den Tod nicht verhindert. Die Symptome, unter denen die Tiere zugrunde gehen, sind sehr charakteristisch. Zuerst verweigern sie die Nahrung und werden träge und langsam, dann stellen sich starke Hinfälligkeit, Muskelzittern und Muskelschwäche ein, mitunter auch Erbrechen und Abgang blutig gefärbter Stühle. Der Blutdruck sinkt ab. Die Atemfrequenz, die anfangs ansteigt, ist vermindert und die Körpertemperatur ist erniedrigt. Bei sinkender Außentemperatur sind die Tiere nicht in der Lage, ihre Körpertemperatur konstant zu halten. In einem komatösen Zustand, mitunter mit Krämpfen, endet dann das Leben. Die ganzen Erscheinungen spielen sich sehr dramatisch, innerhalb von 12—24 Stunden ab. Bei der Autopsie finden sich eine starke Blutfülle des

Intestinaltraktes und nicht selten blutige Ulcerationen. In der Leber wurden Nekrosen beobachtet, in der Niere Fettablagerungen und Hyperämie. Neben den gleich zu besprechenden schweren Stoffwechselstörungen ist der Tod der Tiere auch durch toxische Substanzen bedingt. RIML fand in dem Serum nebennierenloser Tiere wie bei addisonkranken Menschen Substanzen, die, gesunden Tieren injiziert, zu schweren, tödlich verlaufenden Vergiftungen und zu einer starken Hypertrophie der Nebennierenrinde führten.

Ein Kardinalsymptom der Nebenniereninsuffizienz ist die allgemeine Hinfälligkeit und *Muskelschwäche*. Auch der isolierte Muskel nebennierenloser Tiere zeigt eine deutlich erhöhte Ermüdbarkeit und verminderte Arbeitsleistung. Der Glykogengehalt der Muskeln solcher Tiere ist nach erschöpfender Arbeit stärker reduziert als in der Norm, der Milchsäuregehalt deutlich vermehrt. Ein weiteres charakteristisches Symptom, besonders der menschlichen Erkrankung, ist der erniedrigte Blutdruck. Es lag nahe, dieses Symptom mit einer verminderten Adrenalinabgabe in Zusammenhang zu bringen, doch hat es sich gezeigt, daß Rindenhormonzufuhr, wenn auch nicht im akuten Versuch, so doch bei längerer Versuchsdauer den Blutdruck wieder normalisiert, während Adrenalin, von der akuten Wirkung abgesehen, ohne Einfluß bleibt.

Besonders eingehend wurden in den letzten Jahren die schweren *Stoffwechselstörungen* bei Nebenniereninsuffizienz studiert. Wir finden Änderungen in dem Mineralhaushalt des Blutes (LOEB, HARROP, ROGOFF), dem Wasserhaushalt und dem Kohlehydratstoffwechsel (BRITTON und SILVETTE).

Der Gehalt des Blutes an Kochsalz und Natrium sinkt bei nebennierenlosen Tieren ab. Im Harn wird Kochsalz zunächst vermehrt, später vermindert abgegeben. Der Gehalt des Blutes an Kalium und Magnesium steigt an (KENDALL und ALLERS u. a.). Das Verhältnis von Na:K verschiebt sich also erheblich zugunsten des K. Diese Kaliumvermehrung ist wahrscheinlich die Folge der Natriumverluste. Es ist vorstellbar, daß sie zur Aufrechterhaltung eines normalen osmotischen Druckes notwendig wird. Das Kalium entstammt nicht nur der Nahrung, sondern auch dem Gewebe, da der Kaliumanstieg besonders dann deutlich ist, wenn eine Nahrungsaufnahme nicht mehr stattfindet. Die Natriumverluste sind größer als die Chlorverluste. Das hat eine Abnahme des Bicarbonats und damit eine Azidose zur Folge. Gleichzeitig beobachten wir auch einen Anstieg des Rest N. Auch hier liegt es nahe, anzunehmen, daß diese Rest N-Steigerung Folge des Kochsalzmangels ist. Sie kann erhebliche Grade erreichen und ist ein recht zuverlässiger Maßstab für die Schwere der Störung. Mit diesen Änderungen des Mineralgehaltes des Blutes hängt die Wasserverarmung des Blutes und auch der Gewebe auf das engste zusammen. Die Harnmengen gehen zurück bis zur Anurie. Die Bluteindickung führt zu einer relativen Polyglobulie und zu einer vermehrten Viscosität. Auch die zirkulierende Blutmenge ist vermindert. Diese Änderungen der Blutbeschaffenheit bedingen ihrerseits eine verstärkte Belastung des Kreislaufes und können eine Herzinsuffizienz auslösen. Das Verhalten der Blutbestandteile und ihre zeitliche Entwicklung werden sehr schön durch beifolgendes Diagramm nach GROLLMANN dargestellt (s. Abb. 68). Trotz dieser tiefgreifenden Änderungen der ionalen Verhältnisse des Blutes bleibt der osmotische Druck normal. Die Ursache dieser ganzen Störungen ist zur Zeit noch nicht erklärbar. GROLLMANN sieht sie als Folge einer Nierenfunktionsstörung an, doch wäre gegen diese Auffassung einzuwenden, daß sich pathologisch-anatomisch wohl gelegentlich, aber nicht immer nachweisbare Änderungen in der Niere finden. Durch Rindenhormonzufuhr lassen sich alle Störungen beseitigen.

Die Bedeutung dieser in Kürze geschilderten Vorgänge für das ganze Krankheitsgeschehen ergibt sich daraus, daß es gelang, nebennierenlose Tiere durch

Natrium- und Chlorzufuhr und Reduktion des Kaliumgehaltes der Nahrung auch ohne Rindenhormon wochenlang am Leben zu erhalten (HARROP und Mitarbeiter). Umgekehrt wirken Kochsalzmangel und Kaliumreichtum der Nahrung beim Menschen wie Tier bei Nebenniereninsuffizienz deletär.

Die Verhältnisse des Kohlehydratstoffwechsels erfuhren eine besondere Bearbeitung durch BRITTON und SILVETTE, die den Hauptangriffspunkt der Rindenhormone im Kohlehydratstoffwechsel sehen. Bei nebennierenlosen Tieren ist der Blutzucker normal bis leicht erniedrigt. Die Ansprechbarkeit auf Insulin ist erhöht, auf Adrenalin dagegen vermindert. Die Adrenalinglykosurie wird vermißt. Der Glykogengehalt der Leber ist reduziert. Der Glykogengehalt des Muskels bleibt zunächst normal, ist aber nach Arbeitsleistung deutlich vermindert

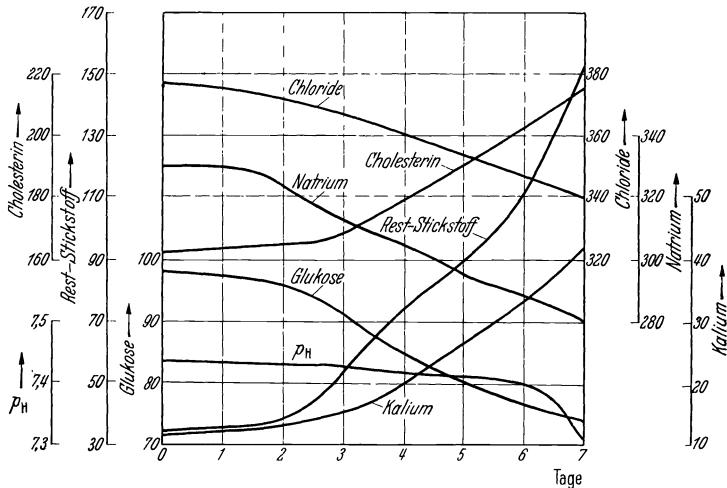


Abb. 68. Änderungen in der Blutzusammensetzung bei Nebenniereninsuffizienz. Die Kurven wurden an Hunden gewonnen, die innerhalb von 7 Tagen nach Nebennierenentfernung ohne Therapie zugrunde gingen. Alle Werte mit Ausnahme der pH-Werte bedeuten Milligramm-Prozent. (Nach GROLLMANN.)

und wird nur verzögert ersetzt, auch wenn reichlich Zucker zur Verfügung steht. Beim pankreasdiabetischen Tier bewirkt die Entfernung der Nebennieren ebenso wie die Entfernung der Hypophyse eine Besserung des Zustandes, d. h. Rückgang der Glykosurie, Rückgang des Blutzuckers zur Norm und Auftreten einer Neigung zur Hypoglykämie (s. S. 28). Auch die Störungen des Zuckerstoffwechsels bei Nebennierenmangel sind die Folge des Ausfalles der Rinde und nicht des Markes. Durch Rindenextraktzufuhr lassen sich auch diese Veränderungen restlos beheben, während Adrenalin keinen Einfluß hat.

Auf Grund des reichen Gehaltes an Lipoiden hat man der Nebennierenrinde eine große Rolle im *Cholesterinstoffwechsel* zugesprochen. Französische Autoren (CHAUFFARD und Mitarbeiter) glauben, daß Cholesterin in der Nebenniere gebildet und sezerniert wird. ASCHOFF u. a. hielten die Rinde mehr für ein Speicherorgan des Cholesterins. Nach Entfernung der Nebennieren ist der Gehalt des Blutes an Cholesterin und besonders an Cholesterinestern erhöht. Im Muskel und in der Leber fanden THADDEA und FASSHAUER eine Abnahme des gesamten Cholesterins, besonders des freien. Die Rinde fördert also die Cholesterinablagerung im Gewebe (REISS). GROLLMANN glaubt nicht an eine direkte Beeinflussung des Cholesterinstoffwechsels durch das Rindenhormon und sieht die eben erwähnten Störungen als Folge einer Leberschädigung an.

Die Nebenniere, und zwar wahrscheinlich auch wieder die Rinde, zeigt noch Beziehungen zu dem *Wachstum*. Junge, partiell adrenaletomierte Tiere wachsen

verlangsamt. Zufuhr von Rindenhormon bewirkt bei jungen Tieren ein beschleunigtes Wachstum. Besonders eindrucksvoll sind die Befunde von LUCKE, der Hunde einseitig adrenalektomierte und die restliche Nebenniere denervierte. Er erhielt einen deutlichen Zwergwuchs, der in seinen Erscheinungen Ähnlichkeiten mit dem Zwergwuchs hypophysektomierter Tiere aufwies. Dieses interessante Versuchsergebnis zeigt, daß die Wachstumswirkung der Nebennieren nur im Zusammenhang mit dem Zwischenhirn und damit wahrscheinlich der Hypophyse erfolgt; eine Auffassung, für die auch noch andere Anhaltspunkte vorliegen.

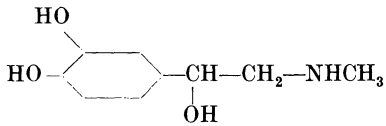
c) **Theorie der Hormonwirkungen.** Die gesamten Ausfallserscheinungen nach Nebennierenentfernung lassen sich heute durch die Injektion von Rindenextrakten beheben. Ob für alle die vielfältigen Erscheinungen nur ein Hormon maßgebend ist, läßt sich zur Zeit noch nicht entscheiden, ist aber unwahrscheinlich. Über die Wirkungsweise des bzw. der Rindenhormone hat VERZÁR auf Grund einer Reihe von Arbeiten eine sehr einleuchtende Hypothese entwickelt. Eine ganze Anzahl lebenswichtiger, chemischer Umsetzungen in unserem Organismus sind nur dann möglich, wenn Veresterungen mit Phosphorsäure stattfinden. Glucose und Fette werden nur als Phosphorsäureester resorbiert, und bei den Umsetzungen im arbeitenden Muskel ist die Phosphorylierung der Hexose eine wichtige Phase im Muskelstoffwechsel. In diesen Prozessen spielt die Flavinphosphorsäure, das gelbe Atmungsferment WARBURGs, als Überträger eine wichtige Rolle. Monojodessigsäure verhindert die Phosphorylierungen, auch die Bildung des gelben Atmungsfermentes aus Flavin. Das so entstehende Vergiftungsbild gleicht in vieler Hinsicht der Nebenniereninsuffizienz. Die Nebennieren mit Monojodessigsäure vergifteter Tiere zeigen eine starke Rindenatrophie. Cortin ist nun nach den Befunden von VERZÁR in der Lage, auch bei Anwesenheit von Monojodessigsäure die Phosphorylierung des Flavins (Vitamin B₁) zu bewirken, das dann seinerseits als Überträger für die weiteren lebenswichtigen Phosphorylierungen dient. Aus diesen und anderen Experimenten hat VERZÁR die Theorie entwickelt, daß Cortin ein Biokatalysator ist mit der Hauptfunktion, die Phosphorylierung des Flavins zur Flavinphosphorsäure zu bewirken. Durch diese Theorie würden die Störungen im Kohlehydratstoffwechsel und die Muskeladynamie bei Nebennierenmangel gut zu erklären sein. Weniger verständlich bleiben die Änderungen im Mineralstoffwechsel und Wasserhaushalt.

d) **Steuerung der Inkretabgabe.** Die Inkretbildung und Abgabe der Nebennierenrinde wird, wie die aller Inkretdrüsen, hormonal und durch das vegetative System gesteuert. Die hormonale Steuerung erfolgt durch die Hypophyse über das corticotrope Hormon. Die Korrelationen zwischen Nebennieren und Hypophyse sind besonders eng. Beim hypophysektomierten Tier entwickelt sich eine Rindenatrophie, beim Anencephalus mit gleichzeitiger Bildungsstörung der Adenohypophyse ist die Nebennierenrinde immer atrophisch, und auch bei der SIMMONDSSchen Krankheit werden im Gegensatz zu der Akromegalie und dem Morbus Cushing kleine Nebennieren gefunden. Auch bei primären Erkrankungen der Nebennierenrinde und bei der ADDISONschen Krankheit finden sich histologische Änderungen in den basophilen Hypophysenzellen. Ebenfalls in experimenteller Hinsicht liegt eine ganze Reihe von Befunden vor, die alle auf diese Wechselwirkungen hinweisen. Die Ähnlichkeit des Symptomenbildes zwischen Morbus Cushing und Interrenalismus sind dadurch bedingt, daß in beiden Krankheitsbildern eine Hyperfunktion der Rinde vorliegt, das eine Mal primär, das andere Mal sekundär. Die Funktion der Nebennierenrinde wird also ähnlich wie die der Keimdrüse und die der Schilddrüse durch die Hypophyse gesteuert (s. S. 27). Über eine nervöse Steuerung der Rinde ist noch wenig bekannt. In erster Linie zeigen die oben zitierten Befunde von LUCKE bei dem Neben-

nierenzergwuchs an, daß für eine ungestörte Rindenfunktion auch Impulse von seiten des vegetativen Nervensystems erforderlich sind und daß die Rinde auch ihrerseits die lebenswichtigen Zentren beeinflußt.

II. Nebennierenmark.

a) **Chemie.** Das in dem Nebennierenmark gebildete Hormon wurde bereits 1901 von TAKAMINE aus der Nebenniere isoliert und 1904 von STOLZ synthetisch dargestellt. Es läßt sich chemisch durch Farbreaktionen (Grünfärbung mit Eisenchlorid, Braunfärbung mit Kaliumbichromat) nachweisen. Es hat die nebenstehende Formel.



Der Gehalt der Nebenniere an Adrenalin beträgt beim Menschen etwa 8 mg. Auch

in dem übrigen chromaffinen System findet sich Adrenalin. Adrenalin hat ein asymmetrisches C-Atom und ist optisch aktiv. Die L-Form kommt in den Nebennieren vor, sie ist 15—20mal wirksamer als die d-Form. Adrenalin ist leicht oxydierbar und nur bei einer H-Ionenkonzentration von p_H 5 und weniger beständig. Bei neutraler oder alkalischer Reaktion erfolgt vor allem im Licht eine rasche Oxydation, die an dem Auftreten einer Rotfärbung erkenntlich ist. Blut stabilisiert trotz seiner Reaktion das Adrenalin (MAIWEIG). Wahrscheinlich wirken Glutathion, Cystein und Ascorbinsäure als Stabilisatoren. Das Hydrochlorid des Adrenalins ist relativ stabil und liegt in den Handelspräparaten vor. Die Bildung des Adrenalins im Organismus ist noch nicht sicher geklärt. Die Ausgangssubstanz ist wahrscheinlich Tyrosin. Nach SCHULER und WIEDEMANNs allerdings nicht in vollem Umfang bestätigten Untersuchungen entsteht durch Dekarboxylierung in den Nieren aus Tyrosin Tyramin und aus diesem in den Nebennieren das Adrenalin. Als weitere Muttersubstanz des Adrenalins kommt Dioxyphenylalanin (DOPA) in Frage, das nach den interessanten Versuchen von BLOCH gleichzeitig eine Vorstufe des Melanins ist und in dieses durch ein spezifisches Ferment übergeführt wird. Die Pigmentationen beim Addison würden also Folge einer gestörten Adrenalinbildung sein, eine Anschauung, die zum mindesten in dieser Form heute nicht mehr aufrechterhalten werden kann, da der Einfluß der Rinde und der Ascorbinsäure auf die Pigmentationen erwiesen ist.

b) **Bildungsort und physiologische Aufgabe.** Die Frage des *Bildungsortes* in der Nebenniere ist auch heute noch trotz zahlreicher diesbezüglicher Untersuchungen nicht mit Sicherheit entschieden. Bei einwandfreier Methode läßt es sich nur im Mark nachweisen (LEULIER und RÉVOL), doch ist in neuerer Zeit wieder eine Reihe von Arbeiten publiziert worden, aus denen sich ergibt, daß in der Rinde eine Vorstufe des Adrenalins vorhanden sein soll.

So vielseitig und intensiv die Wirkungen des Adrenalins als Pharmakon sind, so wenig sind wir einstweilen noch über seine *physiologischen Aufgaben* unterrichtet. Es liegt nahe, aus den Wirkungen des Hormons als Pharmakon auf seine Funktionen zu schließen, doch ist dieser Schluß nicht berechtigt. Die Ausfallserscheinungen nach Nebennierenexstirpation lassen sich durch Adrenalin nicht beeinflussen. Es ist möglich, daß das übrige chromaffine Gewebe bei Fortfall der Nebenniere vikariierend eintritt. Doch ist es auffallend, daß im Gegensatz zu sonstigen Beobachtungen dieses Gewebe nach Entfernung der Nebennieren keine Hypertrophie oder sonstige Zeichen einer vermehrten Tätigkeit aufweist. Bei der Ratte hat sich außer dem Nebennierenmark kein chromaffines Gewebe gefunden, und doch überlebt dieses Tier die Adrenalektomie besonders gut. Adrenalin ist keine lebensnotwendige Substanz.

Das Hormon ist im Nebennierenvenenblut nachweisbar, solange die nervöse Versorgung des Organs intakt ist. Die Angaben über den Gehalt des Blutes sind sehr verschieden, da Reize zur Adrenalinausschüttung bei derartigen Versuchen schwer vermeidbar sind. Der Nachweis im peripheren Blute ist in methodischer Hinsicht sehr schwierig, wurde aber in der letzten Zeit von verschiedenen Untersuchern geführt, so daß wir wohl annehmen dürfen, daß im peripheren Blut ständig eine gewisse Menge Adrenalin kreist. GRILL hat jetzt auf Grund einer Beobachtung in einem Fall von Addison bei der Dauerinfusion von Adrenalin berechnet, daß der Adrenalinbedarf pro Kilogramm Körpergewicht und Minute des Menschen ungefähr 0,0008 mg beträgt. Aus den Arbeiten von SATAKE, SUGAWARA und WATANABE ergibt sich als Ruhesekretion beim nichtnarkotisierten Hund ein Wert von 0,00006 mg pro Kilogramm und Minute.

Auf die zahlreichen Versuche, die uns nach den verschiedensten Reizen chemischer wie nervöser Art Auskunft über die *Adrenalinsekretion* geben, soll hier nicht näher eingegangen werden (s. TRENDELENBURG, GROLLMANN u. a.), da sie über das Hauptproblem, das uns hier interessiert, nämlich die Frage nach den Funktionen des Adrenalins im Organismus, wenig aussagen.

Auf Grund der pharmakologischen Wirkungen ist es naheliegend anzunehmen, daß das Adrenalin das sympathische Nervensystem und die von diesem innervierten Organe tonisiert. In erster Linie hat man immer wieder an eine Beeinflussung des Gefäßtonus, der Regulierung des Blutzuckers und des Blutdruckes gedacht. Der Blutdruck bleibt, wie schon HOSKINS und McCLURE 1912 zeigten, nach Ligatur der Nebennierenvenen unbeeinflußt. CANNON und Mitarbeiter konnten an nichtnarkotisierten Katzen, bei denen vorher das Herz denerviert war, nach Ausschaltung der Nebennierensekretion keine Änderungen der Pulsfrequenz nachweisen. Hingegen kommt es zu einer Frequenzsteigerung infolge vermehrter Adrenalinausschüttung als Folge von Furcht, Schmerz, Schreck, Kälte und Asphyxie. Auch das Absinken des Blutzuckers führt zu einer Adrenalinausschüttung. CANNON hat die Theorie aufgestellt, daß das Adrenalin die Funktion einer Sicherungs- oder Notfallsreaktion („emergency function“) hat. Doch sind diese Theorie und die Versuche, auf die sie sich stützen, nicht unwidersprochen geblieben. An der Tatsache der Adrenalinausschüttung nach zahlreichen Reizen ist nicht zu zweifeln. Es ist nur fraglich, ob die Menge des Adrenalins ausreichend ist, die Notfallsreaktionen auszulösen. Dieser Einwand wird hinfällig, wenn sich neuere Befunde bestätigen, nach denen die Nebennieren nicht Adrenalin, sondern einen anderen Körper, Novadrenin, sezernieren, der etwa 10mal wirksamer sein soll als Adrenalin (SZENT-GYÖRGYI und Mitarbeiter). Schwerwiegender ist die Tatsache, daß adrenaletomierte Katzen nur unter der Wirkung von Rindenhormon alle Sicherungsreaktionen CANNONS aufweisen.

Zu einer völlig neuen Auffassung über die Funktion des Adrenalins führen die interessanten Versuche von REIN. Die Durchblutung der Muskulatur wird den jeweiligen Bedürfnissen angepaßt. Die arbeitenden Muskeln werden besser mit Blut versorgt als die ruhenden. REIN hat nun gefunden, daß das Adrenalin in Dosen, die noch keine Blutdruckerhöhung bewirken, die Gefäße in ruhenden Muskeln zur Kontraktion bringen, während diejenigen des arbeitenden Muskels auf das Adrenalin nicht ansprechen. Adrenalin ist also eine wichtige Substanz, welche die Durchblutung reguliert und ist kein „Blutdruckhormon“. Diejenigen Dosen des Adrenalins, die eine Blutdruck- und Blutzuckersteigerung hervorrufen, sind bereits unphysiologisch.

c) **Steuerung der Abgabe.** Für die *Adrenalinsekretion* spielt die nervöse Kontrolle bei weitem die größte Rolle. Diese erfolgt über die Nervi splanchnici. Durchschneidung dieser Nerven führt zu einem Versiegen, Reizung zu einer

erheblichen Ausschüttung von Adrenalin. Als Reizübermittler dürfen wir nach neueren Arbeiten (FELDBERG, MINZ und TSUDIMARA) das Acetylcholin ansprechen, das also auf die Zellen des Nebennierenmarkes ebenso als Reizübermittler einwirkt wie auf die vegetativen Ganglienzellen. Die Frage nach der Lokalisation eines übergeordneten Zentrums ist noch nicht sicher zu entscheiden. Wie der berühmte Zuckerstich CLAUDE BERNARDs lehrt, kann durch Reizung an der Basis des 4. Ventrikels eine Adrenalinausschüttung ausgelöst werden. ELLIOT verlegt auf Grund entsprechender Durchschneidungsversuche die für die Adrenalinsekretion maßgebenden Zentren in die Corpora quadrigemina. Die hormonale Steuerung soll durch ein adrenotropes Hormon (ANSELMINO und HOFFMANN) bewirkt werden, doch muß die Existenz dieses Hormons noch als fraglich gelten. LUCKE fand eine Beeinflussung der Adrenalinsekretion durch das „kontrainsuläre“ Hormon der Hypophyse, doch zeigte er, daß der Angriffspunkt dieses Hormons zentral gelegen ist und die Adrenalinausschüttung also wiederum auf nervösem Wege erfolgt. Die nervöse Regulation der Adrenalinsekretion spielt gegenüber der hormonalen bei weitem die größere Rolle.

III. Beziehungen zwischen Nebennierenmark und -rinde.

Immer wieder taucht in der Literatur die Meinung auf, daß *zwischen Rinde und Mark* und ihren Hormonen *ein funktioneller Zusammenhang* bestehen muß. Durch die eingangs erwähnten Befunde von v. LUCADOU erfährt diese Auffassung in anatomischer Hinsicht eine erhebliche Stütze. Nach ROGOFF besitzen Markextrakte, die nach dem Verfahren der Gewinnung der Rindenextrakte hergestellt werden, die Fähigkeit, nebennierenlose Tiere aus dem Koma zu erwecken und verstärken die Wirkung von Rindenextrakten. Eine Potenzierung der Cortinwirkung durch kleinste Mengen Adrenalin wurde auch von anderen Autoren beschrieben. Nach MAGISTRIS sollen Rindenextrakte, die vollständig adrenalinfrei sind, sogar unwirksam sein. SJÖSTRAND fand, daß dieselben Reize, die zu einer Adrenalinausschüttung führen, auch eine vermehrte Durchblutung der Rinde zur Folge haben und damit auch eine Cortinausschüttung bewirken müssen. Gerade bei unseren unvollkommenen Kenntnissen über die physiologischen Aufgaben des Adrenalins ist die Möglichkeit, daß Rindenhormon und Markhormon eine gemeinsame Funktion haben, sicher nicht von der Hand zu weisen.

In der Nebennierenrinde finden sich noch zwei stark reduzierende Substanzen, von denen es möglich ist, daß sie für die Funktion des Organs eine gewisse Bedeutung haben. Die Rinde ist nach BINET und WELLER das an Glutathion reichste Organ und soll auch unter Zusatz von Cystin und Glutaminsäure Glutathion bilden können. Auch der Gehalt an Ascorbinsäure ist recht erheblich. Er wird von DEOTTO als 3mal so hoch als der des Citronensaftes angegeben. Nach Beseitigung von hemmenden Substanzen hat sich Ascorbinsäure auch im Mark gefunden (HUSZAK, HARRIS und RAY). Eine lebenswichtige Funktion kommt der Ascorbinsäure in der Nebenniere nicht zu. Beim skorbutkranken Meer-schweinchen verarmen die Nebennieren auch an Ascorbinsäure. Nebennierenextrakt ist aber nicht in der Lage, den Verlauf der Erkrankung zu beeinflussen, ebensowenig wie Ascorbinsäure die Nebennierenausfallerscheinungen behebt. Beim Hund, dessen Organismus zur Ascorbinsäurebildung befähigt ist, entwickelt sich nach Entfernung der Nebennieren und bei C-freier Nahrung kein Skorbut (VARS und PFIFFNER). So bleibt zunächst nur die Annahme bestehen, daß die Ascorbinsäure zur Stabilisierung des Cortins bzw. Adrenalins eine Bedeutung hat.

C. Hypofunktion der Nebennierenrinde.

Die ADDISONsche Krankheit.

Vorkommen. Die Krankheit ist nicht häufig. Sie bevorzugt das mittlere Lebensalter zwischen 20—40 Jahren und ist bei Kindern unter 10 Jahren äußerst selten. $\frac{2}{3}$ aller Fälle finden sich bei Männern. Es scheint so, als ob die weiße Rasse bevorzugt ist. In Amerika beträgt die Mortalität an ADDISONscher Krankheit nach GROLLMANN $0,4\frac{0}{00}$.

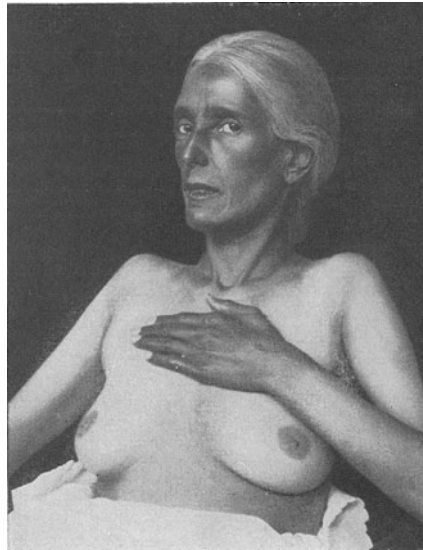
I. Symptomatologie.

Die Kardinalsymptome der Erkrankung sind abnorme Pigmentation, Asthenie und gastro-intestinale Störungen.

Die vermehrten *Pigmentationen* sind für die Erkrankung sehr charakteristisch und haben ihr im deutschen Sprachgebrauch den Namen der Bronzekrankheit eingetragen. Die Pigmentationen entwickeln sich langsam und beginnen mit einer Verstärkung der Pigmentierung der Haut an denjenigen Stellen, an denen die Haut besonders dem Licht ausgesetzt ist (s. Abb. 69). Die abnorm starke Reaktion als Folge einer Sonnenbestrahlung ist auch auf dem Höhepunkt der Krankheit



a



b

Abb. 69 a und b. ADDISONsche Krankheit. a 44jährige Frau vor der Erkrankung. b Die gleiche Frau mit ausgeprägten Symptomen der ADDISONschen Krankheit. Rapide Vergreisung, 20 kg Gewichtsverlust. (Nach J. BAUER.)

noch ausgesprochen. Weitere Prädispositionsstellen sind die Stellen normaler Pigmentation am Körper (Mamma, Genitale) und diejenigen Stellen, an denen die Kleidung einen Druck ausübt. In fortgeschrittenen Stadien ist die Bräunung der Haut intensiv. Verschont werden nur die Innenflächen der Hände und Füße bis auf die Hautfalten der Handinnenfläche und das Weiß unter dem Nagel. In vorgeschrittenen Stadien werden Schleimhautpigmentierungen an der Lippe, der Wangenschleimhaut, den Zungenrändern, an Vaginal- und Analschleimhaut selten vermisst (s. Abb. 70). Das Hautkolorit spielt von einem leichten Nußbraun bis zu einer dunklen Bronzefarbe. Die Pigmentationen sind aber nicht in allen Fällen vorhanden. Je länger die Krankheit andauert, desto häufiger ist dieses Symptom. Andererseits kennen wir eine Reihe von anderen Krankheiten (Bronzediabetes, Magen- und Darmkrankheiten usw.), bei denen ebenfalls Pigmentationen vorkommen. Nur die Schleimhautpigmentationen sind

für die ADDISONsche Krankheit so charakteristisch, daß sie differentialdiagnostisch gewertet werden können.

Allgemeine Hin-fälligkeit, Schwäche und ein starkes Müdigkeitsgefühl sind Frühsymptome und erreichen so hohe Grade, daß sie zur Bettlägerigkeit führen. Die Kranken meiden schließlich jede Bewegung und liegen in äußerster Hin-fälligkeit mit einem sehr charakteristischen, schwer zu beschreibenden Gesichtsausdruck, in dem sich gerade dieses Gefühl der Hilflosigkeit ausprägt, in ihren Betten. Bei beginnenden Erkrankungen kann man sich durch Dynamometerversuche von der geringen Leistungsfähigkeit der Muskulatur überzeugen.

Die *gastro-intestinalen Symptome* beobachtete MARAÑON in 88% seiner Fälle. Völliger Appetitmangel bis zur Nahrungsverweigerung, Übelkeit und Erbrechen, besonders morgens früh, sind am häufigsten. Im Magensaft findet

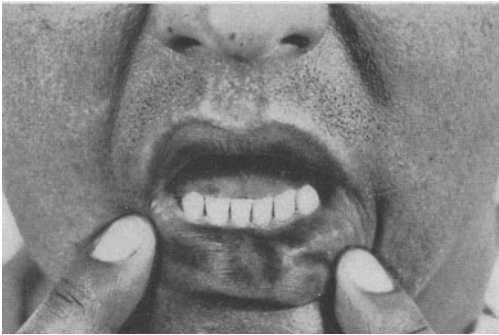


Abb. 70. Schleimhautpigmentierungen bei ADDISONscher Erkrankung. (Auch an der Zunge ist ein Pigmentfleck sichtbar.) (Nach v. JAGIĆ und FELLINGER.)

sich immer eine Achylie. Obstipation wechselt mit heftigen, krisenartigen und unter starken Schmerzen auftretenden Durchfällen. Die abdominalen Symptome können so im Vordergrund stehen, daß Verwechslungen mit akuten Erkrankungen des Bauches leicht möglich sind. Auch an tabische Krisen kann der Zustand erinnern. Die geringe Nahrungsaufnahme, Erbrechen und Durchfälle führen zu starken Gewichtsverlusten, die verstärkend auf die allgemeine Hin-fälligkeit und Leistungsschwäche wirken.

Der *Puls* der Kranken ist schnell, leicht unterdrückbar und schlecht gefüllt, der *Blutdruck* in den klassischen Fällen immer erniedrigt, doch kann er auch normal sein. Letzteres ist nach SNELL und ROWNTREE in etwa $\frac{1}{4}$ der Fälle beobachtet worden. Für die Beurteilung der Blutdruckhöhe ist das Verhalten dieser Kreislaufgröße vor Einsetzen der Erkrankung, bzw. vor Einsetzen schwerer Symptome von Wichtigkeit. Wird der Blutdruck laufend kontrolliert, so findet man, daß er mit der Progredienz der Krankheit absinkt. War also der Blutdruck zu Beginn der Erkrankung erhöht, so besteht auf der Höhe, absolut betrachtet, ein normaler, relativ betrachtet, jedoch ein erniedrigter Druck (R. SCHMIDT). Das Herz erweist sich perkutorisch und röntgenologisch als klein. Rhythmusänderungen sowie Störungen im Elektrokardiogramm sind nur in der Krise beobachtet worden. Die periphere Durchblutung ist vermindert. Cyanotische und kühle Extremitäten sind sehr charakteristisch. Subjektiv wird über Schwindel und über Ohrensausen geklagt.

Veränderungen des *Atemtyps* finden sich nur in schweren Zuständen. Infolge der extremen Muskelschwäche ist die Atmung beschleunigt und sehr oberflächlich. Die sich häufig final einstellenden Pneumonien stehen mit dieser Störung der Atemfunktion im Zusammenhang.

Das *Blutbild* ist normal, zuweilen finden sich leichte Grade einer sekundären Anämie. Eine Leukocytose ist sehr selten. Eine Lymphocytose hingegen ein recht charakteristischer Befund. In der ADDISON-Krise finden wir die vom Tierexperiment her bekannte Bluteindickung mit scheinbarer Polyglobulie und erhöhter Blutviscosität.

Der *Grundumsatz* ist normal bis erniedrigt. Die *Körpertemperatur* sinkt bis auf subnormale Werte, nur gelegentlich kann es infolge der zugrunde liegenden Tuberkulose auch final zu hyperpyretischen Temperaturen kommen.

Störungen des *Stoffwechsels* finden sich in ausgesprochenem Maße nur auf der Höhe der Erkrankung. Es sind dieselben Änderungen, die auch beim nebennierenlosen Tier beobachtet werden (s. S. 234). Der Chlor- und Natriumgehalt des Blutes ist erniedrigt, der Kaliumgehalt vermehrt. Der Reststickstoff des Blutes steigt an. Der Cholesteringehalt ist ebenfalls erhöht. Der Blutzucker ist normal bis erniedrigt. Bei Belastungen finden sich ein verminderter Anstieg und eine rasche Rückkehr zur Norm. Die Ansprechbarkeit auf Adrenalin ist vermindert, diejenige auf Insulin vermehrt.

Die *Harnmengen* sind klein, der Gehalt des Harns an Phosphaten, Chloriden, an Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure vermindert. In finalen Zuständen und bei stärkeren gastro-intestinalen Störungen tritt im Harn Aceton auf.

An dem peripheren *Nervensystem* finden sich keine durchgreifenden Störungen. Für das vegetative Nervensystem ist die verminderte Ansprechbarkeit des Sympathicus und damit des Blutdruckes, des weißen Blutbildes und des Blutzuckers auf Adrenalin sehr charakteristisch und diagnostisch verwertbar.

Die Kranken leiden unter ihrem Zustand sehr. Es ist nicht nur das Gefühl der Hinfälligkeit und Vernichtung, sondern auch das Auftreten von mitunter erheblichen *Schmerzen*, die sie in hohem Grade beeinträchtigen. Diese Schmerzen werden vorwiegend in der Lumbalgegend empfunden, sie können zu den Schulterblättern und zu dem Abdomen hin ausstrahlen oder mehr als Leibschmerz bestehen. Die allgemeine Hinfälligkeit und Antriebsschwäche erstreckt sich auch auf das psychische Verhalten. Depressive Stimmungen sind nicht selten. Akute Verwirrungszustände finden wir nur bei den später noch zu besprechenden akuten Formen der Nebenniereninsuffizienz, nicht bei der klassischen ADDISONschen Krankheit.

Die *Keimdrüsen* zeigen immer eine verminderte Funktion. Bei Frauen wird die Menstruation unregelmäßig und bleibt schließlich aus. Bei Graviditäten kommt es nicht selten zum Abort. Nach NEUMANN wurden in der gesamten Weltliteratur nur 10 Fälle beschrieben, in denen eine Gravidität normal ausgetragen wurde.

Tabelle 9. Blutchemische Veränderungen, die bei ADDISON-Kranken beobachtet wurden¹ (nach RYNEARSON, SNELL und HAUSNER).

	Normalwert (Grenzbereich)	Während des chronischen Stadiums	In akuter Neben- niereninsuffizienz (ADDISONsche Krise)
Serum Na mg für je 100 ccm	308—334		238—302
Serum K mg für je 100 ccm	15,9—26,3 ²		15,2—32,9
Serumchloride als NaCl mg für je 100 ccm	544—627	Werte an der unteren Grenze der Norm	472—627
Alkalireserve ccm in je 100 ccm Plasma	50,0—72,0		31,0—61,7
Blutzucker mg-%	70—115		40—86
Urea mg-%	12—45		12—110

¹ Der in der Tabelle angeführte Grenzbereich zeigt, daß in einigen Fällen akuter Nebenniereninsuffizienz nur geringe blutchemische Veränderungen auftreten, wengleich in der Regel — entsprechend der Schwere des Krankheitsbildes — charakteristische Verschiebungen vorhanden sind.

² Normalwerte höher als 21 mg werden selten gefunden.

Als Krise bezeichnen wir einen Zustand plötzlicher und häufig unerwarteter Verschlechterung. Oft sind es sehr geringfügige Anlässe, wie körperliche Anstrengungen, banale Infekte, Diätfehler usw., die einen derartigen Zustand auslösen. In der Krise besteht eine volle Dekompensation, ein vollständiges Versagen der Nebennierenrindenfunktion. Die Kranken sind äußerst hilflos, der Puls ist beschleunigt, der Blutdruck stark erniedrigt, die Extremitäten cyanotisch und kühl. Jetzt können Veränderungen im EKG. auftreten, die für einen Myokardschaden sprechen. Die Körpertemperatur ist erniedrigt, und es besteht auch subjektiv ein Frost- und Kältegefühl. Eine Nahrungsaufnahme ist nicht mehr möglich. Eine Analyse des Blutes deckt jetzt eine Verminderung der Natrium- und Chlorionen und eine Vermehrung der Kaliumionen auf (s. Tabelle 9, S. 243). Tritt keine Besserung ein, die spontan möglich, aber heute auch durch die Hormonbehandlung erzielbar ist, so entwickelt sich ein Koma, in dem die Patienten sterben.

II. Pathologische Anatomie und Ätiologie.

Die häufigste Ursache der ADDISONschen Krankheit ist die Tuberkulose. Sie kann in jeder Form als käsige Einschmelzung, als Fibrose und als Cirrhose auch mit Kalkeinlagerungen auftreten und zerstört die Nebennieren weitgehend. In der Regel sind Rinde und Mark gleichzeitig erkrankt. Im übrigen Körper finden sich noch andere Lokalisationen der Tuberkulose, doch können die Nebennieren den einzig aktiven Prozeß der Erkrankung enthalten. Außer der Tuberkulose kommen noch Hypoplasie, Syphilis, Amyloidose und Carcinom als Ursache in Frage. Nach einer neueren, an einem Material von 566 Fällen aufgestellten Statistik GUTTMANNs fanden sich in 68,3% der Fälle eine Tuberkulose, in 19,4% eine primäre Atrophie, in 1,7% eine Amyloidose und in 1,2% ein Tumor als Ursache der ADDISONschen Krankheit.

Die Hypoplasie oder Sklerose der Nebenniere beansprucht ein erhöhtes Interesse, da die von verschiedensten Seiten publizierten Mitteilungen in den letzten Jahren erkennen lassen, daß sie deutlich im Ansteigen begriffen ist (WELLS und Mitarbeiter). In der MAYO-Klinik waren z. B. 1929 bei 28 Fällen 24mal die Tuberkulose und 3mal eine Atrophie die Ursache. Seit dieser Zeit kamen 19 Fälle zur Beobachtung, in denen 9mal eine Tuberkulose und 9 Atrophien gefunden wurden. Als Ursache der Nebennierenrindenatrophie hat man von jeher an toxische Einflüsse gedacht, obwohl sich sichere Anhaltspunkte in diesem Sinne noch nicht ergeben haben. WELLS wies experimentell nach, daß Germanin eine Schädigung der Nebennierenrinde bewirken kann und beschrieb eine Beobachtung bei einer 57jährigen Frau mit einem Pemphigus vulgaris und einer Nebennierenschädigung, die er auf das Germanin, mit dem sie behandelt worden war, zurückführte. Neuere amerikanische Arbeiten geben allerdings eine völlig andere, recht interessante Deutung. Es ist schon lange bekannt, daß bei ADDISONscher Krankheit in dem Hypophysenvorderlappen ein Schwund der basophilen Zellen eintritt. NICHOLSON fand nun, daß bei nebennierenlosen Hunden, die lediglich durch Kochsalzzufuhr längere Zeit am Leben erhalten wurden, die Hypophyse völlig normal war, und bei Hypophysen von an Addison Verstorbenen stellte er nur dann einen Schwund der basophilen Zellen fest, wenn der Erkrankung eine Atrophie und nicht, wenn ihr eine Tuberkulose zugrunde lag. Aus diesen Beobachtungen würde sich der Schluß ergeben, daß die Ursache der Atrophie in dem Schwund der basophilen Zellen der Hypophyse gelegen ist, und damit wäre diese Form der ADDISONschen Krankheit als Folge einer Atrophie der Nebenniere das Gegenstück zu dem Morbus Cushing.

Der Symptomenkomplex der Nebenniereninsuffizienz entwickelt sich beim Menschen erst dann, wenn annähernd 90% der Rinde zugrunde gegangen sind. Mit diesen Befunden stehen allerdings einige Tatsachen im Widerspruch. So sind gelegentlich Fälle beschrieben worden, in denen ein Befund an der Nebennierenrinde überhaupt nicht erhoben werden konnte, doch sollen diese nach GROLLMANN einer ernsthaften Kritik nicht standhalten. EHRMANN und DINKIN beobachteten gelegentlich, daß nur eine Nebenniere zerstört war, während die andere intakt blieb und nehmen an, daß die andere Nebenniere in funktioneller Hinsicht versagt haben muß. In der Regel ist das Nebennierenmark mit zerstört, doch gibt es einige Fälle, bei denen das Mark völlig intakt blieb, aus denen geschlossen werden kann, daß die Zerstörung des Nebennierenmarkes auf die Entwicklung des Krankheitsbildes ohne Einfluß ist. Der gesamte Symptomenkomplex der Nebenniereninsuffizienz beim Menschen steht in weitgehender Übereinstimmung mit den Beobachtungen am Tier nach operativer Entfernung der Nebennieren. Durch die uns heute zur Verfügung stehenden Rindenextrakte kann der gesamte Symptomenkomplex auch beim Menschen, wenn die Erkrankung noch nicht zu weit vorgeschritten ist, beseitigt werden. Aus diesen Tatsachen ergibt sich der eindeutige Schluß, daß die ADDISONsche Krankheit die Folge eines Ausfalles des Nebennierenrindenhormons ist. Es gibt nur ein Symptom, das sich im Tierversuch nicht reproduzieren läßt, das ist die *Melanodermie*. Früher hat man mit BLOCH versucht, die Melanodermie durch einen gestörten Aufbau des Adrenalins zu erklären, da die für das Adrenalin in Frage kommende Muttersubstanz Dopa auch die Muttersubstanz des Melanins ist. Doch kann diese Theorie nicht mehr aufrechterhalten werden. Einmal gibt es zweifelsfreie Fälle, bei denen die Pigmentation fehlt oder nur sehr gering ausgebildet ist, zum anderen haben die neueren Beobachtungen gezeigt, daß unter Rindenhormonbehandlung in Kombination mit Vitamin C eine Rückbildung der Pigmentation stattfindet. Ein Mangel an Vitamin C allein kann aber auch nicht die Ursache sein, da die entsprechenden Mangelkrankheiten nicht zu einer Hyperpigmentation führen. Das Problem läßt sich heute noch nicht lösen. Aus diesen Tatsachen ergibt sich nur so viel, daß auch die vermehrte Pigmentation mit der Funktion der Rinde in einem Zusammenhang stehen muß.

III. Verlauf.

Die klassische ADDISON-Krankheit entwickelt sich langsam und erstreckt sich im Durchschnitt über einen Zeitraum von 1—3 Jahren. Die am längsten beobachteten Fälle dauerten 10—12 Jahre. Bei tuberkulöser Ätiologie liegt die Krankheitsdauer gewöhnlich unter 1 Jahr. Diese Zahlen stützen sich aber alle noch auf die Zeit vor Einführung der Hormonbehandlung. Spontane Remissionen sind durchaus möglich, so daß sich das Krankheitsbild in der Regel in Schüben entwickelt. Nach jedem neuen Schub liegt dann allerdings das in der Remission erreichte Niveau tiefer als vorher. Das Finalstadium entwickelt sich meistens plötzlich und überraschend bzw. aus sehr geringfügigen Anlässen. Der Tod kann in einem komaähnlichen Zustand eintreten. Zuweilen führen die als ADDISON-Krisen bezeichneten akuten Verschlechterungen aber auch spontan wieder zu einer Besserung. Von den im vorhergehenden aufgezählten Symptomen können einzelne derart im Vordergrund stehen, wie z. B. die Melanodermie oder die gastro-intestinalen Erscheinungen, daß das ganze Krankheitsbild von ihnen beherrscht wird. Man spricht von sog. monosymptomatischen Formen. Außer dem klassischen Addison kennen wir noch eine Reihe von anderen, der Nebenniereninsuffizienz zuzurechnende Erkrankungen.

IV. Krankheitsformen.

a) **Die akute Nebenniereninsuffizienz.** Bei dem klassischen Addison macht man die Beobachtung, daß geringfügige Anlässe, wie kleine chirurgische Eingriffe, Infekte und psychische Insulte, akute Verschlechterungen auslösen können. Es gibt nun Fälle, in denen eine latente Nebenniereninsuffizienz, ohne wesentliche Symptome auszulösen, bei chirurgischen Eingriffen oder aus anderen geringfügigen Anlässen ganz akut manifest wird und dann meistens innerhalb weniger Stunden bis Tage zum Tode führt. In derartigen Fällen wird gewöhnlich das Bild einer akuten abdominalen Erkrankung mit schwerster Kreislaufinsuffizienz, die sich im niedrigen Blutdruck, Cyanose, kühlen Extremitäten und kleinem fliegenden Puls äußert, beobachtet. Es sind aber auch Fälle bekannt, in denen Krämpfe epileptiformer Natur auftreten. Dies ist besonders bei Neugeborenen und Säuglingen der Fall, bei denen die Ursache in Blutungen in den Nebennieren gelegen ist. Auch meningitische Formen mit Erbrechen, Kopfschmerz, Leibschmerz, aber ohne Kernig oder Nackensteifigkeit mit erhaltenem Bewußtsein wurden beschrieben. Eine große Zahl der Todesfälle nach geringfügigen chirurgischen Eingriffen (Hernienoperationen) und auch ein Teil, der bisher dem Status thymico-lymphaticus zur Last gelegten Fälle, beruhen auf einem akuten Versagen der Nebennieren. Wenn man von traumatischen Blutungen absieht, ist für die Entwicklung des Krankheitsbildes eine latente Nebenniereninsuffizienz bzw. eine angeborene Schwäche die Voraussetzung. Die große Schwierigkeit liegt darin, derartige Patienten bereits vor den operativen Eingriffen zu kennen und richtig auszusondern. Zuweilen zeigen sie vorher bereits etwas verstärkte Pigmentationen, einen erniedrigten Blutdruck und eine Lymphocytose im Blutbild. Durch Röntgenaufnahmen der Nebennierengegend ist es mitunter möglich, Kalkschatten in den Nebennieren nachzuweisen.

b) **Der Addisonismus.** Als weitere Form kennen wir noch den *Addisonismus*, der auf einer primären Konstitutionsanomalie beruht und nicht selten familiär gehäuft auftritt. Das Vorhandensein von 2—3 für die ausgeprägte Erkrankung charakteristischen Symptomen wird zur Diagnose derartiger Zustände verlangt. Gastro-intestinale Symptome sind besonders häufig. Im kindlichen Alter bedingt der Addisonismus ein Zurückbleiben des Wachstums und eine verzögerte Pubertätsentwicklung. PENDE unterschied von dieser konstitutionellen Form noch eine sekundäre Form als Folge von Infektionskrankheiten, die zu einer Minderfunktion der Nebennierenrinde führt. Wie bereits bei der akuten Nebenniereninsuffizienz ausgeführt, sind es gerade diese Fälle von Addisonismus, die besonders gefährdet sind und leicht in eine akute Insuffizienz übergehen können.

V. Diagnose.

Von den Kardinalsymptomen der Erkrankung ist keines an sich so charakteristisch, daß es die Diagnose ohne weiteres gestattet. Dies gilt besonders von den Pigmentationen, die bei einer Reihe anderer Erkrankungen, wie Diabetes, Lebercirrhosen und gastro-intestinalen Störungen, auch zur Beobachtung kommen. Außerdem können die Pigmentationen beim Addison auch fehlen. Beweisend ist nur das Auftreten von Schleimhautpigmentationen. Auch die Hinfälligkeit und starke Ermüdbarkeit im Zusammenhang mit gastro-intestinalen Störungen sind zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber kachektischen Zuständen bei Tumoren usw. schwer verwertbar. In neuerer Zeit ist es wiederholt gelungen, Kalkschatten in der Nebennierengegend röntgenologisch nachzuweisen, und es wird sicher zu empfehlen sein, in allen zweifelhaften Fällen eine Röntgenaufnahme vorzunehmen (s. Abb. 71). Der negative Ausfall

besagt nichts gegen die Diagnose. Von Funktionsproben kommt das Verhalten gegenüber Adrenalin in Frage. Amerikanische Autoren haben empfohlen, eine salzfreie Kost und hohe Kaliumzulagen zu geben. Doch ist dieses Vorgehen nicht ohne Gefahr, da es eine akute und irreparable Krise auslösen kann.

CUTLER und Mitarbeiter schlagen folgende Funktionsprobe vor, die keine Gefahren in sich birgt: Es wird eine Kost gegeben, die etwa 0,95 g Chlor, 0,59 g Natrium und 4,1 g Kalium enthält. Am Nachmittag des ersten Versuchstages werden 33 mg pro Kilogramm Kaliumcitrat gegeben. Am zweiten Versuchstage erhalten die Versuchspersonen 40 ccm Wasser pro Kilogramm und morgens dieselbe Kaliumdosis wie vorher. Am dritten Versuchstage werden bis Mittag 11 Uhr 20 ccm Wasser pro Kilogramm verabfolgt, um 12 Uhr ist der Versuch beendet. Der Harn wird auf Chlor, Natrium und Kalium analysiert. Die Natrium- und Chlorausscheidung des ADDISON-Kranken sind stark erhöht. Die Autoren fanden bei ADDISON-Kranken 229—356 mg-% Chlor gegenüber 17—141 mg-% in der Norm. Der Natriumgehalt des Blutes ist vermindert.

Besonders schwierig ist die Diagnose der latenten Fälle, auf die oben bereits hingewiesen wurde. Pigmentationen, leichte Ermüdbarkeit in körperlicher wie in psychischer Hinsicht, ein kleines Herz und Hypotension sind Symptome, die immer den Verdacht auf einen latenten Addison erwecken. In solchen Fällen sollte man mit jedem Eingriff besonders vorsichtig und zurückhaltend sein. Die konstitutionelle Schwäche der Nebennierenfunktion ist in den Fällen, in denen auch andere Familienmitglieder den Symptomenkomplex darbieten, leichter zu erkennen.

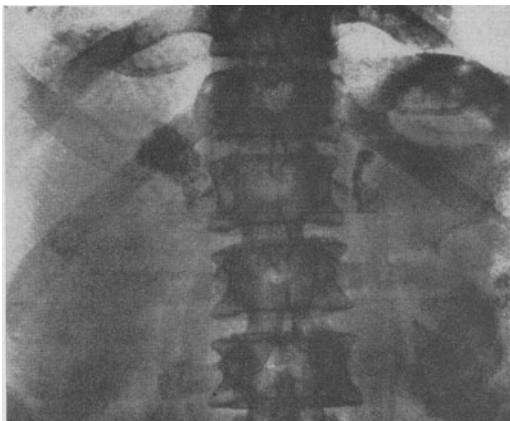


Abb. 71. Verkalkungen der Nebennieren bei ADDISONscher Krankheit. (Nach ASMANN.)

VI. Prognose.

Die Prognose der ADDISONschen Krankheit richtet sich nach dem Grundleiden. Die Prognose der tuberkulösen Fälle ist schlechter als die anderer Ätiologie. Dies gilt insbesondere dann, wenn noch andere aktive tuberkulöse Prozesse im Körper nachweisbar sind oder im Verlaufe der Erkrankung aufflackern. So ist die Todesursache nicht selten eine Miliartuberkulose. Die Prognose der übrigen Fälle hat sich durch die Einführung der Hormontherapie und einer in bezug auf die Mineralstoffe richtig zusammengesetzten Nahrung wesentlich verbessert. Abschließend läßt sich jedoch heute über die Prognose noch nichts sagen. Nach einer Statistik der MAYO-Klinik starben im Jahre 1935 8 Fälle von 17 und im Jahre 1936 3 von 14. Die Prognose bleibt selbstverständlich immer noch ernst, doch hat sie sich im Vergleich zu der Machtlosigkeit, mit der wir Ärzte der Krankheit noch vor einigen Jahren gegenüberstanden, ganz erheblich gebessert.

VII. Therapie.

Die Einführung wirksamer Rindenhormonpräparate durch SWINGLE und PFIFFNER bedeutete einen ganz erheblichen Fortschritt in der Behandlung der ADDISONschen Krankheit, deren therapeutische Beeinflussung vorher überhaupt nicht möglich war. Doch stand einer wirklich umfassenden Therapie zunächst noch die Schwierigkeit entgegen, daß die im Handel erhältlichen Präparate

zum Teil unzureichend und außerdem so teuer waren, daß eine Anwendung in den erforderlichen großen Dosen aus wirtschaftlichen Gründen in vielen Fällen unmöglich erschien. Hier bedeuteten die Arbeiten amerikanischer Autoren, welche die Erfahrungen des Tierversuches über die Bedeutung des Elektrolythaushaltes für das Krankheitsgeschehen für die Therapie der menschlichen Erkrankung ausnutzten, einen weiteren entscheidenden Fortschritt. Durch eine Kost, die reich an Natrium und Chlor und arm an Kalium ist, ist es möglich, die Cortintherapie wirksamer zu gestalten und außerhalb der Krisenzeiten ganz auf sie zu verzichten. Hormonbehandlung und diätetische Maßnahmen gehören daher heute, ähnlich wie in der Behandlung des Diabetes, auch in der des Addison unbedingt zusammen. Da das therapeutische Vorgehen in der Krise und außerhalb der Krisenzeiten verschieden ist, soll beides getrennt besprochen werden, in Anlehnung an das kürzlich von RYNEARSON, SNELL und HAUSNER aus der MAYO-Klinik publizierte Vorgehen.

Behandlung der Krise. Bei der akuten Nebenniereninsuffizienz wird sofort eine intravenöse Injektion von 1000 ccm einer 1% NaCl- und 0,5% Na. citr.-Lösung mit Zusatz von 100 g Glucose vorgenommen. Der Infusion werden 10—50 ccm eines Nebennierenrindenhormons zugesetzt. In sehr schweren Fällen,

Tabelle 10. Kaliumgehalt einzelner Gemüsearten (ausgedrückt in Milligramm für je 100 g).

Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V	Gruppe VI
Durchschnittsgehalt an Kalium					
75 mg	125 mg	200 mg	300 mg	400 mg	500 mg
		<i>Frisches Gemüse.</i>			
		Artischocken Spargel Maiskolben Maisbrei Lauch Zwiebel Rettich	Kraut Rotkraut Mohrrübe Blumenkohl Sellerie Grünsalat Erbse Tomate	Runkelrüben Kohlsprosse Pilze Süße Kartoffel Kohlrabi	Kartoffel Spinat
		<i>Kaliumgehalt des Gemüses nach besonderer Zubereitung.</i>			
Spargel Mohrrübe Zwiebel	Blumenkohl Kraut Kohlrabi Erbse Kartoffel Bohne Tomate	Kohlsprossen Spinat			

die sich nach dieser Infusion noch nicht merklich erholen, sind noch größere Hormonmengen erforderlich. Die oben zitierten Autoren gaben z. B. in einem Fall während 9 Tagen 225 ccm Cortin. Bei Besserung des Zustandes kann man zur subcutanen Hormontherapie mit häufigen kleinen Dosen, und wenn möglich zur oralen Therapie übergehen. Die Besserung des subjektiven Befindens und der Anstieg des Blutdruckes, sowie die Normalisierung des gestörten Blutchemismus zeigen das Schwinden des akut bedrohlichen Zustandes an. Jetzt wird die Hormonbehandlung langsam abgebaut, so daß schließlich nur noch 1—2mal wöchentlich 1—5 ccm Rindenextrakt gegeben werden. Dann kann bei weiterem gutem Allgemeinbefinden auf die Hormonbehandlung bei gleichzeitiger Durchführung der diätetischen Maßnahmen ganz verzichtet werden.

Die Dauerbehandlung des Addison-Kranken. Das Prinzip der durchzuführenden Ernährung ist eine natrium- und chlorreiche und eine kaliumarme Kost. Rohkost ist wegen ihres Kaliumreichtums völlig kontraindiziert! Abgesehen davon, daß die Speisen reichlich gesalzen werden, empfiehlt die MAYO-Klinik die tägliche Gabe von 1 l einer Limonade, die 10 g Kochsalz und 5 g Natriumcitrat enthält. Die Nahrung soll nach Möglichkeit nicht mehr als etwa 2 g Kalium enthalten.

Tabelle 11. Kaliumgehalt einzelner Fruchtsorten (in Milligramm für je 100 g).

Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
Durchschnittsgehalt an Kalium				
75 mg	125 mg	200 mg	300 mg	400 mg
Schwarzbeere Preiselbeere Granatapfel Wassermelone	Apfel Citrone Birne Erdbeere	Kirsche Schwarzbeere Stachelbeere Grapefrucht Weinbeere Apfelsine Pfirsich Himbeere Pflaume, rot <i>Büchsenfrucht.</i>	Aprikose Süßmelone Johannisbeere Grüne Feige Maulbeere Ananas Pflaume	Banane Limone
Birne	Pfirsich Ananas	Grapefrucht Aprikose		

Da Tee und Kaffee besonders kaliumreich sind, werden diese am besten ganz untersagt, bzw. auf 1 Tasse pro Tag beschränkt. Von den Brotsorten ist Weißbrot erlaubt, Schwarzbrot verboten. Kalium ist in erster Linie in dem Gemüse und in etwas kleineren Mengen im Fleisch enthalten.

Um den Kaliumgehalt dieser Nahrungsbestandteile herabzusetzen, muß nach dem Vorgehen von VICTOR das Gemüse klein zerschnitten und mit der 8fachen Menge Salzwasser angesetzt werden. Nach dem Kochen (s. Tabelle) werden die

Tabelle 12. Zeittafel für das Kochen einiger Gemüsearten.

Gemüse	Menge (Schalen)	Wasser (Schalen)	Zeit in Min.	Art der Zubereitung
Spargel	1	8	10	
Kraut	1	8	10	
Blumenkohl	1	8	10	
Spinat	1	8	10	
Erbse	1	6	20—30	
Bohne	1	8	20—35	
Kartoffel	1	6	15—25	
Tomate	1	6	30	in Pergamentpapier
Mais	1	6	30	„
Runkelrübe	1	6	40	„

Gemüse mit Salz und Butter angerichtet. Fleisch wird in Stücke geschnitten, in Pergamentpapier eingewickelt und mit der 8fachen Menge Salzwasser (2 Teelöffel Kochsalz pro Liter) 2 Stunden gekocht. Das verdunstete Wasser muß immer wieder ersetzt werden. Der in dem Pergamentsack enthaltene Fleischsaft kann als Tunke Verwendung finden. Man erzielt dadurch ohne geschmackliche Beeinflussung eine Reduktion des Kaliumgehaltes um 60—70%.

Die Kranken fühlen sich bei dieser Ernährung auch ohne Hormonbehandlung wohl und arbeitsfähig. Sie bedürfen aber einer ständigen Überwachung

und werden am besten selbst über ihren Zustand aufgeklärt, um bei den geringsten Zeichen einer Störung, die sich häufig durch schlechtes Allgemeinbefinden und intestinale Symptome anzeigen, Hormon zu injizieren. Dasselbe ist vorbeugend notwendig bei irgendwelchen Belastungen, wie z. B. besonders bei heißen Tagen, banalen Infektionen, stärkeren körperlichen Anstrengungen usw. Nach Hormonvorbehandlung können die Patienten auch operiert werden und verhalten sich wie Normale, während früher jeder operative Eingriff nahezu mit dem Tode gleichbedeutend war.

Die Hormonbehandlung kann noch unterstützt werden durch Zusatz von Ascorbinsäure. Unter dieser Therapie ist ein Rückgang der Pigmentationen in der letzten Zeit wiederholt beschrieben worden. Auch dem Cystein als einem weiteren „Biokatalysator“ wird nach den günstigen Berichten von RIVOIR ein fördernder und hormonsparender Einfluß zugeschrieben (THADDEA).

Die Lebensaussichten des Kranken hängen heute weitgehend von seiner Lebensführung und der Durchführung der eben geschilderten Maßnahmen ab. Ähnlich wie bei dem Diabetes ist eine aktive Mitarbeit des Patienten notwendig und eine ständige Überwachung durch den behandelnden Arzt, dem hier eine neue Aufgabe erwächst!

D. Hyperfunktion der Nebennierenrinde.

Nebennieren und Sexualität.

Die Beziehungen der Nebennieren zu der Sexualität ergeben sich eindeutig aus eindrucksvollen klinischen Beobachtungen bei bestimmten Adenomen oder malignen Tumoren der Nebennierenrinde. In den letzten Jahren ist dieser Fragenkomplex Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen, die unsere Kenntnisse erheblich vermehrt und einiges Licht in ein bisher recht schwierig verständliches Kapitel der pathologischen Physiologie der inneren Sekretion geworfen haben. Da die klinischen Beobachtungen immer wieder der Ausgangspunkt der Forschung gewesen sind, soll zunächst über die Krankheitsbilder berichtet werden.

I. Das genito-adrenale Syndrom (Interrenalismus, Virilismus).

Das genito-adrenale Syndrom ist nicht sehr häufig und tritt fast ausschließlich bei Frauen auf. Über die wenigen bei Männern beobachteten Erkrankungen soll später berichtet werden.

a) **Symptomatologie.** Die Kardinalsymptome der Erkrankung sind: Hirsutismus, Umschlag des Körperbaues und der sekundären Geschlechtsmerkmale zum männlichen Typ, Wachstum der Klitoris und psychische Störungen.

Der *Hirsutismus* entwickelt sich wie der gesamte Symptomenkomplex relativ langsam. Zunächst tritt eine vermehrte Behaarung am Kinn auf, die schließlich die Frauen dazu zwingt, sich zu rasieren. Gleichzeitig nimmt die Körperbehaarung langsam zu, und zwar nicht nur an den Stellen normaler Behaarung, sondern auch an Brust, Nabelgegend, Brustwarzen und Extremitäten.

Entwickelt sich das Krankheitsbild vor der Pubertät, bevor der normale Sexualcharakter des Körperbaues zur vollen Entwicklung gelangt ist, so kann ein *völlig männlicher Körperbau* resultieren mit breiter, kräftiger Brust, schmalem Becken und breitem Schultergürtel. Das Fettpolster entwickelt sich nur spärlich, die Muskulatur ist für eine Frau ungewöhnlich kräftig. Die Stimme erhält einen tiefen Klang und der Kehlkopf zeigt eine kräftige Ausbildung wie sonst nur beim Manne. Bei einer Entwicklung jenseits der Pubertät finden wir einen angedeuteten männlichen Körperbau mit relativer Armut des Fettpolsters, guter Entwicklung der Muskulatur und Rückbildung der Mammae. Die Haut ist trocken und abschilfernd. Es besteht eine Neigung zur Acne.

Die weiblichen Genitalien zeigen eine Atrophie und mangelnde Entwicklung, die dem männlichen Geschlecht entsprechenden Teile vergrößern sich. Die äußeren Labien sind klein, die Klitoris wächst, evtl. kommt es zur Bildung eines Praeputiums. Die Vagina ist eng und klein, Uterus und Cervix sind infantil. In den Ovarien wurde bei Operationen eine cystische Degeneration festgestellt. Eine Menstruation tritt überhaupt nicht auf oder es sind nur sehr spärliche und unregelmäßige Blutungen vorhanden. Das Krankheitsbild ist nach neuerer Auffassung identisch mit dem Pseudohermaphroditismus femininus (s. S. 296).

Die Patientinnen fühlen sich krank und klagen über mancherlei Beschwerden, wie z. B. Kopfschmerzen und im Widerspruch zu ihrem kräftigen Körperbau über

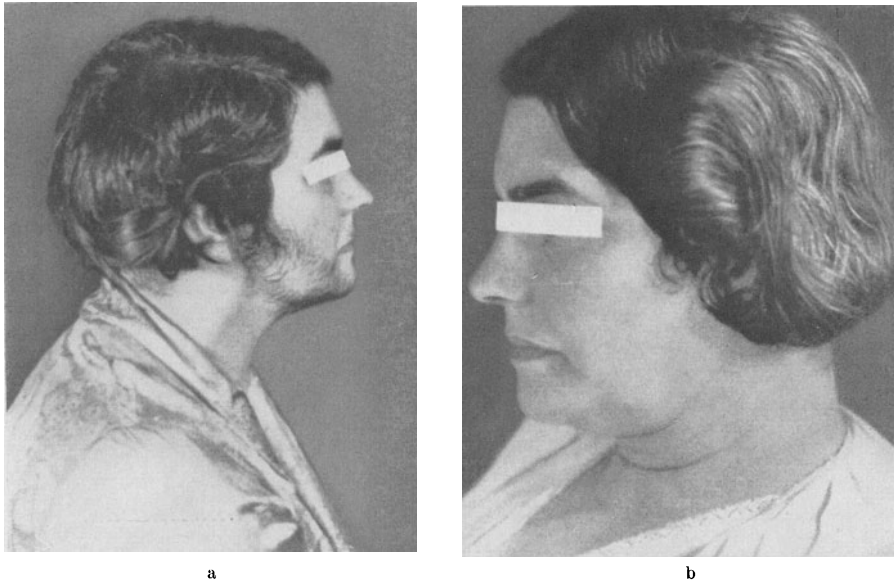


Abb. 72 a und b. Genito-adrenales Syndrom mit starkem Hirsutismus bei 40jähriger Frau. Beginn der Krankheitszeichen bereits im 14. Lebensjahr. Im Harn androgenes Hormon. a vor und b 8 Tage nach operativer Beseitigung der linken Nebenniere, die eine deutliche fuchsinophile Reaktion zeigte. (Nach BROSTER und Mitarbeitern.)

ein allgemeines Schwächegefühl. Sie leiden unter der sich langsam vollziehenden Änderung sehr stark, besonders dann, wenn eine rein weibliche Entwicklung mit normalem Sexualempfinden vorausging. Die Sexualität und das Sexualempfinden sind in der verschiedensten Form immer gestört. Beschrieben werden Frigidität, Homosexualität und Autosexualität. Die Kranken sind sich dieser körperlichen wie psychischen Änderungen im hohen Maße bewußt.

Je nachdem, zu welchem Zeitpunkt sich die Erkrankung entwickelt, können wir verschiedene Formen unterscheiden. In der Vorpubertätszeit ist ein weitgehender Umschlag zu dem männlichen Typ auch in bezug auf die Interessensphäre und das ganze psychische Verhalten die Regel, entsprechend den oben dargelegten tiefgreifenden Störungen des Körperbaues (primärer Virilismus). Am häufigsten sehen wir die Erkrankung zur Zeit bzw. kurz nach der Pubertät (sekundärer Virilismus) (s. Abb. 72). Hier finden wir den oben beschriebenen Typ oder etwas seltener Formen, in denen sich noch Störungen anderer endokriner Drüsen hinzugesellen. Es ist das Krankheitsbild, das ACHARD und THIERS als „Diabetes der bärtigen Frauen“ beschrieben haben und das in den letzten Jahren als CUSHINGSches Syndrom besonderes Interesse gefunden hat. Bei der

Beschreibung dieser Krankheit (s. S. 74) wurde bereits darauf hingewiesen, daß in dem klinischen Bild des pituitären Basophilismus und des Interrenalismus so weitgehende Ähnlichkeiten bestehen können, daß die Differentialdiagnose nur durch eine Probeparotomie zu klären ist. Im allgemeinen zeichnen sich die Fälle, denen eine Erkrankung der Nebennieren zugrunde liegt, durch starke

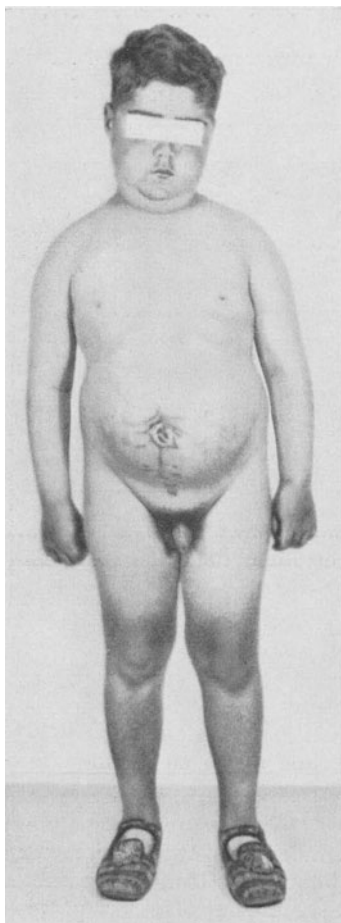


Abb. 73. Pubertas praecox bei einem 6 $\frac{1}{2}$ -jährigen Jungen als Folge eines Carcinoms der Nebennierenrinde. (Nach BROSTER und Mitarbeitern.)

Betonung des genito-adrenalen Syndroms aus. Schließlich kennen wir noch eine dritte, allerdings recht seltene Form, die sich im Klimakterium entwickelt. Wir müssen dabei nur davon absehen, daß im Klimakterium Zeichen einer Vermännlichung geringen Grades nicht selten sind.

Ein analoges Syndrom beim Manne mit Umschlag des männlichen Sexualcharakters zu dem weiblichen Typ wurde sehr selten, aber doch mit Sicherheit gelegentlich beobachtet. Nach STIMPSON sind in der ganzen Weltliteratur bis jetzt sechs sichere Fälle beschrieben worden. Es entwickelt sich zunächst eine Schwellung der Brust, es kommt zur Ausbildung einer Brustdrüse evtl. auch mit geringer Milchsekretion, Libido und Potenz lassen nach, die Genitalorgane werden kleiner, das Körpergewicht nimmt zu, die Haut wird glatt und weich und der Bartwuchs spärlich. Auch diese Krankheit schreitet ähnlich wie bei Frauen langsam und schleichend fort und geht ebenfalls mit einem deutlichen Krankheitsgefühl einher.

b) Pubertas praecox bei Nebennierenrindentumoren. Tumoren der Nebennierenrinde liegen einer Reihe von Fällen mit Pubertas praecox bei männlichen Individuen ohne gleichzeitigen Umschlag des Sexualcharakters zugrunde (s. Abb. 73). Bei diesen Kindern ist die Ausbildung der Muskulatur besonders kräftig (kindlicher Herkules). Die Stimme ist tief und voll. Der Haarwuchs ist sehr intensiv, die Sekundärbehaarung voll entwickelt, die Augenbrauen sind kräftig. Auch das Wachstum zeigt eine Beschleunigung. Das Krankheitsbild zeigt also weitgehende Ähnlichkeit mit Fällen, die bei Zirbeltumoren bzw. Zwischenhirngeschwülsten

beobachtet werden, nur daß es bei den hier zur Rede stehenden Fällen von Pubertas praecox nicht zur Bildung von reifen Spermatozoen kommt, auch die psychische Entwicklung der Sexualität erreicht nicht den Grad von Frühreife, den wir bei den anderen Fällen zu sehen bekommen. Priapismus und Masturbation fehlen. Es besteht also im strengen Sinne des Wortes keine eigentliche Pubertas praecox (s. S. 290).

c) Pathologische Anatomie. Bei allen eben erwähnten Krankheitsbildern finden sich pathologisch-anatomische Änderungen in der Nebennierenrinde. Bei der Pubertas praecox wie bei den seltenen Fällen von Feminisierung bei Männern hat es sich bisher immer um maligne Tumoren gehandelt. Bei der häufigsten

Form des genito-adrenalen Syndroms traten Hypertrophien der Nebennierenrinde, Adenome oder Carcinome auf. In 52% der Fälle sind jedoch die Gewichte der Nebennieren nach VINES nicht erhöht und in 12% sogar unter der Norm. In 33% aller Menschen sind nach DIETRICH und SIEGMUND überdies Adenome vorhanden, die keine Symptome auslösen. In diese besonders unbefriedigenden Befunde bringt die Mitteilung von VINES eine Klärung, der feststellte, daß in nahezu allen Fällen von genito-adrenalem Syndrom in den Zellen der Nebennierenrinde Granula vorhanden sind, die sich mit Ponceaufuchsin rot färben. Auf die große Bedeutung dieses Verhaltens soll später noch näher eingegangen werden. Der Sitz der Tumoren ist nicht immer die Nebenniere, sondern gelegentlich wurden auch versprengte Nebennieren im Ligamentum latum oder auch im Ovar nachgewiesen, die als Ursache des Syndroms angesprochen werden mußten. GRAWITZsche Tumoren sind nur sehr selten die Ursache des Syndroms gewesen. Die Carcinome neigen sehr zur *Metastasenbildung*. Von den übrigen pathologisch-anatomischen Befunden sei erwähnt, daß die Ovarien atrophisch sind und eine cystische Degeneration aufweisen.

d) Diagnose und Differentialdiagnose. Die Diagnose einschlägiger Fälle ist auf Grund der eindrucksvollen Symptome nicht schwierig. Die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber dem Hermaphroditismus, dem Morbus Cushing und der Pubertas praecox bei Zirbeltumoren kann jedoch äußerst schwierig sein. Der Hermaphroditismus kommt dann in Frage, wenn das Syndrom bereits seit frühester Kindheit bestanden hat. Durch Untersuchung oder evtl. durch eine Operation muß festgestellt werden, ob evtl. Hodengewebe an irgendeiner Stelle vorhanden ist. Über die Abgrenzung gegenüber dem Morbus Cushing s. S. 74. Die Pubertas praecox bei Rindencarcinomen führt zu keiner Reifung der Hoden und im Gegensatz zu den Zirbeltumoren auch nicht zu einer Entwicklung des Sexualtriebes. Von großer differentialdiagnostischer Bedeutung verspricht der Nachweis androgener Substanzen im Harn zu werden, über den später noch berichtet werden soll.

e) Die Prognose hängt von der Art der zugrunde liegenden Nebennierenkrankung ab. Bei Carcinomen ist sie relativ schlecht, da diese sehr zu Metastasen neigen. Bei Rindenhypertrophien und Adenomen ist das Leben als solches nicht bedroht, doch ist mit einer spontanen Besserung kaum zu rechnen. Die Operation bietet hingegen die Möglichkeit einer Restitutio ad integrum.

f) Therapie. Als einzige Behandlung kommt die Operation in Frage. Wenn die Diagnose nicht eindeutig geklärt werden kann, ist die Probepelaparotomie erforderlich. Die Indikation zur Operation ist damit im Grunde genommen in jedem Fall von genito-adrenalem Syndrom gegeben, nur muß der Allgemeinzustand des Kranken so beschaffen sein, daß man ihm einen derartigen Eingriff, der bei der hohen Anfälligkeit gegenüber Infektionen für die Kranken immer eine Gefährdung bedeutet, zumuten kann. BROSTER hat jetzt über ganz ausgezeichnete Erfolge berichtet, die auch in solchen Fällen, in denen die Nebennieren nicht wesentlich vergrößert waren, durch Entfernung einer scheinbar normalen Nebenniere erzielt wurden. Die abnorm gebildeten Haare fallen aus bzw. lassen sich schmerzlos ausziehen. Die Klitoris wird wieder kleiner, der Körper nimmt wieder den weiblichen Typ an, und auch in psychischer Hinsicht wie auch bezüglich der Sexualempfindung treten wieder normale Verhältnisse ein. Durch Röntgenbestrahlung sind bisher noch keine nachhaltigen und eindeutigen Erfolge erreicht worden.

II. Ätiologie des genito-adrenalen Syndroms.

Beziehungen zwischen Nebennierenrinde und Sexualdrüsen ergeben sich zunächst entwicklungsgeschichtlich, worauf schon WIESEL u. a. hingewiesen haben. Die Nebennierenrinde und die Gonaden haben einen gemeinsamen, anatomisch sehr eng benachbarten Ursprung aus mesodermalem Gewebe. Nicht selten finden sich auch versprengte Nebennierenkeime in den Ovarien.

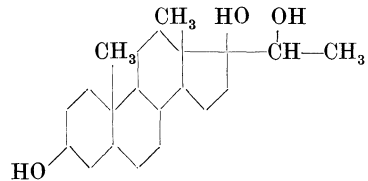
GROLLMANN hat darauf hingewiesen, daß sich in den Nebennieren vieler Tiere, besonders ausgeprägt bei der Maus, eine Zone findet (X-Zone), die in ihrer Ausbildung Beziehungen zu der Sexualität aufweist. Bei der infantilen Maus findet sich diese Zone zwischen Zona reticularis und Mark aus hellen wenig granulierten Zellen bestehend in beträchtlicher Ausdehnung. Beim männlichen Tier bildet sie sich mit der Pubertät völlig zurück, beim weiblichen Tier bleibt sie bestehen. Bei männlichen Kastraten tritt sie wieder auf. Ähnliche Verhältnisse finden sich bei allen anderen Tieren, wenn auch nicht in derselben Ausprägung. Auch bei menschlichen Neugeborenen soll diese Zone nach GROLLMANN vorhanden sein. Der Umbau der Nebennieren und die Größenabnahme im ersten Lebensjahr beruhen nach diesem Autor auf der Rückbildung dieser Zone. Diese X-Zone ist nun nach GROLLMANN derjenige Abschnitt, in dem die Hormone gebildet werden, die die Sexualität beeinflussen. Bei genito-adrenalem Syndrom sollen Reste dieser X-Zone der Ausgangspunkt für die Carcinome bzw. Adenome sein. Diese an sich interessanten Befunde von GROLLMANN haben allerdings von anderer Seite noch keine Bestätigung erfahren. Besonders fraglich erscheint es, ob beim Menschen tatsächlich eine derartige X-Zone vorhanden ist und auch der Nachweis, daß Reste dieser X-Zone der Ausgangspunkt für Adenome und Carcinome bei genito-adrenalem Syndrom sind, steht noch aus.

Bei Fällen von genito-adrenalem Syndrom mit Virilismus hat VINES, wie bereits erwähnt, ein besonderes färberisches Verhalten der Rindenzellen festgestellt. Die Zellen, vorwiegend der Zona reticularis, in schwächerem Maße aber auch diejenigen der fasciculata und glomerulosa färben sich mit Ponceaufuchsin intensiv rot. VINES spricht von einer „fuchsinophilen Reaktion“. Dieses Verhalten konnte er in 36 einschlägigen Fällen 34mal feststellen. Es war auch in den Fällen, in denen ein Carcinom bestand, in dem Tumor nachweisbar. In der Norm fehlt diese Reaktion ganz oder ist nur andeutungsweise vorhanden. Zwischen dem Nachweis androgener Substanzen im Harn und den fuchsinophilen Zellen bestand eine direkte Beziehung (75% aller Fälle). Beim CUSHINGSchen Syndrom war die Reaktion nur in einem Teil der Fälle vorhanden. VINES fand nun weiter, daß sich im 3. Embryonalmonat bei weiblichen wie männlichen Feten ebenfalls ein fuchsinophiles Verhalten der Rindenzellen feststellen läßt. Bei weiblichen Feten dauert dies aber nur von der 11.—15. Woche, während es bei männlichen von der 9.—20. Woche nachweisbar ist. Da diese Zellen nach der wohlbegründeten Auffassung des englischen Arbeitskreises (BROSTER, ALLEN, VINES, PATERSON, GREENWOOD, MARRIAN, BUTLER) etwas mit der Bildung androgener Substanzen zu tun haben, müssen wir diese Periode in der Entwicklung des weiblichen Fetus als eine heterosexuelle Entwicklungsphase ansehen. Sie verschwindet mit dem Auftreten der basophilen Zellen im Hypophysenvorderlappen. Dies spricht für die engen Beziehungen der fuchsinophilen Zone zu der Hypophyse, für die auch noch eine Reihe weiterer Anhaltspunkte vorhanden sind. Ungefähr in der 9. Woche ist die Differenzierung der Geschlechtsorgane zu einem Abschluß gekommen, und nach der 9. Woche tritt die fuchsinophile Zone in der Nebennierenrinde auf. Mit diesen Feststellungen steht die Tatsache in guter Übereinstimmung, daß das adreno-genitale Syndrom fast ausschließlich beim weiblichen Geschlecht auftritt. Auch das CUSHINGSche Syndrom mit seinen engen Beziehungen zum Interrenalismus wird dem Verständnis nähergebracht. Die fuchsinophile Reaktion ist nicht identisch mit der androgenen Zone GROLLMANNs.

Vom physiologischen Standpunkt aus ist die Frage einer Beeinflussung der Sexualdrüsen durch die Nebennieren sehr eingehend studiert worden. Auf die

vielen Hinweise, die sich experimentell für die Wechselwirkung ergeben haben, soll hier nicht näher eingegangen werden, da sie für die Erklärung des genito-adrenalen Syndroms beim Menschen noch keine Bedeutung erlangt haben. Bei den Relationen, die zweifellos zwischen Sexualdrüsen und Nebennieren bestehen, spielt die Hypophyse eine wichtige Rolle. So ist z. B. der Gehalt der Hypophyse an gonadotropem Hormon bei Nebennierenmangel vermindert. Auch die Ansprechbarkeit auf das gonadotrope Hormon, insbesondere auf den Luteinisierungsfaktor, ist bei nebennierenlosen Tieren herabgesetzt. Die hier zur Rede stehenden Krankheitsbilder beruhen jedoch nicht auf einer derartigen Korrelationsstörung, sondern auf einer unmittelbaren Einwirkung der Nebennieren auf die Sexualorgane.

In einer großen Zahl von Fällen von genito-adrenalem Syndrom bei Frauen ist heute bereits der Nachweis erbracht worden, daß eine androgene Substanz im Harn auftritt, die eine Wachstumszunahme des Kapaunenkammes bewirkt. MARRIAN und BUTLER haben in einem derartigen Fall eine Substanz von der Bruttoformel $C_{21}H_{36}O_3$ isoliert, der wahrscheinlich nebenstehende Strukturformel zukommt. Diese Substanz ist in dem Harn Gesunder nicht vorhanden. Der Harn der Kranken gibt ohne weitere chemische Verarbeitung eine Hahnenkammreaktion, welche die Anwesenheit von „freiem“ androgenem Hormon anzeigt. In dem Harn Gesunder ist nur nach hydrolytischer Spaltung der Nachweis von Androsteron möglich. Nach der operativen Entfernung der Nebennieren verschwand diese Substanz aus dem Harn. Sie ließ sich außerdem in einigen Fällen aus den Tumoren extrahieren. In diesem Zusammenhang sei auch darauf hingewiesen, daß REICHSTEIN die Darstellung des „Androsterons“ aus der Nebenniere gelang, das ebenfalls im Hahnenkammtest wirksam ist.



Aus diesen Befunden schließt der englische Arbeitskreis, daß das genito-adrenale Syndrom die Folge der Bildung einer besonderen androgenen Substanz ist. Diese Substanz, die sich histochemisch durch die Ponceaufuchsin-Reaktion nachweisen läßt, spielt auch in der Embryonalentwicklung eine Rolle und wird in der Norm vorübergehend auch bei weiblichen Feten gebildet. Bei dem genito-adrenalen Syndrom handelt es sich um einen Rückschlag in diese Zeit der Embryonalentwicklung. Die Nebennieren wären demnach die Sexualdrüsen der Embryonalzeit. Wenn die Bildung der androgenen Substanz im Embryonalleben des weiblichen Fetus die als normal zu betrachtende Spanne von 4 Wochen überschreitet, so würde dies eine partielle Umwandlung des weiblichen Geschlechtsapparates zu dem männlichen Typ zur Folge haben und damit zu dem Pseudohermaphroditismus femininus führen. Der Rückschlag in diese Epoche der Sexualentwicklung nach der Geburt bzw. nach der Pubertät hat die verschiedenen oben erwähnten Formen des genito-adrenalen Syndroms zur Folge. Bei der übergeordneten Stellung der Hypophyse kann auch diese einen derartigen Rückschlag bewirken, und es resultiert dann das CUSHINGSche Syndrom. Diese Anschauung ist gut untermauert und die Befunde sind bereits von anderer Seite bestätigt worden, so daß zur Zeit kein Grund besteht, sie zu bezweifeln.

Das Problem der *Feminisierung des Mannes* durch Nebennierencarcinome ist mit diesen Befunden jedoch noch nicht erklärt. Bisher hat man zur Erklärung eine recht komplizierte Vorstellung entwickelt. Die Nebenniere fördere die Entwicklung des normalerweise unterdrückten heterosexuellen Geschlechtes. Doch liegt heute eine Reihe von Befunden vor, die auch dieses Problem einer Klärung näherbringt. So wurden in einer Reihe von Fällen (BITTORF, LISSER,

SIMPSON) in dem Harn derartiger Kranker eine oestrogene Substanz nachgewiesen, die mit dem Oestron sicher nicht identisch ist, chemisch aber noch nicht weiter untersucht werden konnte. In dem Fall von SIMPSON verschwand diese Substanz nach operativer Entfernung des Carcinoms und trat erneut auf, als sich Metastasen ausbildeten, die den Tod des Patienten herbeiführten. Gleichzeitig konnte SIMPSON einen Fall von Virilismus als Folge eines Rindencarcinoms bei einer Frau beobachten. Die histologische Untersuchung der beiden Carcinome ergab Differenzen in der Zellstruktur. Wir müssen aus diesen Erkenntnissen schließen, daß in Nebennierenrindencarcinomen nicht nur androgene, sondern auch oestrogene Substanzen gebildet werden können. Das genito-adrenale Syndrom beim Manne wäre also die Folge der Bildung einer oestrogenen Substanz.

Die Nebennierenrinde spielt in der Sexualentwicklung der Embryonalzeit durch Bildung einer androgenen Substanz nach der Differenzierung der Sexualorgane eine wichtige Rolle. Eine derartig kurzdauernde Entwicklungsphase wird auch beim weiblichen Geschlecht durchlaufen. Das genito-adrenale Syndrom wird dadurch ausgelöst, daß die Nebennierenrinde, Adenome der Rinde oder Carcinome diese Fähigkeit wieder gewinnen. Die androgene Substanz ist in dem Harn derartiger Kranker nachweisbar. Sie ist mit dem Androsteron nicht identisch. Die verschiedenen Formen des genito-adrenalen Syndroms erklären sich aus dem zeitlich verschiedenen Auftreten der Bildung der androgenen Substanz. Die Entwicklung derartiger Carcinome führt bei Kindern zur Pubertas praecox. In seltenen Fällen kommt es beim erwachsenen Mann in diesen Carcinomen zur Bildung von oestrogenen Substanzen, und diese führen dann zu einer Feminisierung. Vom chemischen Gesichtspunkt aus ist die Bildung androgener wie oestrogenen Substanzen in der Nebennierenrinde leicht verständlich, da zwischen beiden in dem chemischen Aufbau größte Ähnlichkeit besteht und die neuere Forschung des Cortins uns gezeigt hat, daß auch das Überlebenshormon der Nebennierenrinde in dieselbe Körperklasse gehört wie die Sexualhormone.

E. Die Paragangliome des Nebennierenmarkes.

Tumoren des Nebennierenmarkes, die hormonal bedingte Störungen hervorrufen, sind relativ selten. In der Weltliteratur sind nicht ganz 50 Fälle beschrieben. Die Erkrankung verteilt sich auf beide Geschlechter gleich, bevorzugt ist das mittlere Lebensalter. Der jüngste beobachtete Patient war 14, der älteste 72 Jahre alt.

a) **Symptomatologie.** Das Charakteristikum der Krankheit sind plötzlich auftretende *Anfälle*. Diese werden wie folgt beschrieben: Plötzlich treten Angst- und Engigkeitsgefühl auf der Brust mit Schmerzen hinter dem Brustbein auf, die an eine Angina pectoris erinnern. Die Kranken sind blaß, haben kühle Extremitäten und eine Marmorierung der Haut. Sie klagen über Herzklopfen, Ohrensausen, Übelkeitsgefühl, leichte Benommenheit, heftige Leibscherzen, mitunter auch Erbrechen und Zittern. Es besteht ein höchst quälender und beängstigender Zustand. In diesen Anfällen steigt der Blutdruck auf sehr hohe Werte bis 300 mm Hg an, und auch die Pulsfrequenz ist erhöht. Am Ende des Anfalles tritt Schweißausbruch ein und nicht selten eine Polyurie, während zu Beginn des Anfalles die Harnausscheidung sistiert. Im Harn kann die Zuckerprobe positiv ausfallen. Die Anfälle dauern meist 5—15 Minuten, sie können sich aber auch über Stunden erstrecken. Sie werden durch geringfügige äußere Anlässe ausgelöst, wie seelische Erregungen und leichte körperliche Anstrengungen. KALK berichtete, daß er in einem Fall in der Lage war, durch Druck auf die Nebennierengegend die Anfälle zu provozieren. Gelegentlich

wurde eine Bindung der Anfälle an die Tageszeit beschrieben. In der Beobachtung SUERMONDTS kehrten sie Tag für Tag pünktlich zu derselben Stunde wieder.

In der anfallsfreien Zeit bestehen keine Symptome. Blutdruck, Herzfähigkeit und Herzgröße sind normal. Auch der Harn zeigt keine krankhaften Veränderungen, höchstens eine positive Eiweißprobe. Nur bei mehrjähriger Krankheitsdauer kann sich das Bild einer schweren Nierensklerose entwickeln. Der Blutdruck ist ständig erhöht, das Herz hypertrophisch, im Harn finden sich Eiweiß, Erythrocyten und Zylinder, das spezifische Gewicht ist fixiert, und am Augenhintergrund beobachten wir Gefäßspasmen und Blutungen wie bei maligner Sklerose. Das Sehvermögen ist stark beeinträchtigt. Der Blutzucker ist nicht erhöht. Es ist nur ein Fall bekannt, in dem eine Kombination mit einem Diabetes bestand. Nur bei Zuckerbelastungen findet sich ein abnorm starker und langanhaltender Blutzuckeranstieg.

Die *Krankheitsdauer* erstreckt sich über 5—10 Jahre. Das Leben der Kranken ist durch das Auftreten einer Apoplexie meistens im Anfall gefährdet. In einigen Fällen wurden final komatöse Zustände beobachtet, die als Vergiftung mit Adrenalin gedeutet werden.

b) Pathologische Anatomie. Pathologisch-anatomisch liegen diesen Fällen reife, nichtmaligne Tumoren des Nebennierenmarkes zugrunde, die eine positive Chromreaktion ergeben und als Paragangliome oder Phäochromocytome bezeichnet werden. Derartige Tumoren können sich nicht nur vom Nebennierenmark, sondern überhaupt von dem chromaffinen Gewebe entwickeln. Bei der Autopsie wurden in den Gefäßen häufig arteriosklerotische Veränderungen gefunden. Diese bestehen aber vorwiegend in der Media und können mit den gewöhnlichen arteriosklerotischen Prozessen in der Intima nicht identifiziert werden.

Die Tumoren bewirken die oben geschilderten Symptome durch eine vermehrte Adrenalinproduktion. Mehrfach ist in der letzten Zeit der Nachweis erheblicher Adrenalinmengen in diesen Tumoren geführt worden. So fand z. B. KALK 375—500 mg Adrenalin in einem derartigen Tumor gegenüber einem Gehalt von 8 mg in der normalen Nebenniere. Im Blut ist jetzt BEER und Mitarbeitern der Nachweis einer Substanz geglückt, die wohl mit dem Adrenalin identifiziert werden kann. Auffallend und zur Zeit noch nicht zu klären ist das periodische Auftreten des Adrenalins im Blut, das dann zu den charakteristischen Anfällen führt. Außerhalb dieser Anfälle besteht offenbar kein vermehrter Adrenalin-gehalt des Blutes.

c) Diagnose und Differentialdiagnose. Die Diagnose stützt sich auf die charakteristischen Anfälle mit Blutdruckkrisen. Auch die für Nephritis sprechenden Veränderungen an dem Augenhintergrund ohne einen entsprechenden Harnbefund sind ein diagnostisch verwertbares Symptom. Die Röntgenaufnahme kann zur Diagnose mit herangezogen werden, insbesondere bei gleichzeitigem Pyelogramm. Zuweilen sind die Tumoren auch so groß, daß sie der Palpation zugänglich sind. Die Diagnose ist nur dann schwierig, wenn die Kranken erst im vorgeschrittenen Stadium, mit dauerndem Hochdruck, Augenhintergrundveränderungen und schwerem Harnbefund, evtl. mit apoplektischem Insult in die Behandlung kommen.

d) Prognose. Die Prognose ist bei unbehandelten Fällen schlecht. Nach Ablauf von 10—12 Jahren führt die Erkrankung meist durch einen apoplektischen Insult zum Tode.

e) Therapie. Die einzige in Frage kommende Therapie ist die Operation. Die Gefahren der Operation liegen darin, daß es nach der Entfernung des Tumors zu einem starken Abfall des Blutdruckes auf subnormale Werte und unter den Zeichen des Versagens des Kreislaufes zum Tode kommen kann. In der Mehrzahl der mitgeteilten Fälle wurde aber die Operation erfolgreich durchgeführt

und hatte nach Entfernung des Tumors eine völlige Heilung zur Folge. In 80% der Fälle ist die rechte Nebenniere der Sitz der Erkrankung. Die Seitendiagnose kann evtl. durch ein Pyelogramm, das einen Tiefstand der Niere der betreffenden Seite zeigt, vor der Operation gestellt werden. Eine andere Therapie als die Operation gibt es nicht, insbesondere auch keine Möglichkeit, den Anfall zu coupieren.

F. Therapie mit Nebennierenrindenpräparaten¹.

Die Therapie mit Nebennierenrindenhormon ist erst einige Jahre alt, so daß sich Abschließendes über die therapeutischen Möglichkeiten noch nicht sagen läßt. Auch die heute vorliegenden Handelspräparate müssen noch in mancher Hinsicht als unfertig bezeichnet werden. Es besteht noch keine internationale Einheit, und ein großer Teil der Handelspräparate ist wohl biologisch kontrolliert, aber nicht nach biologischen Einheiten eingestellt, sondern wird nur in bezug auf die Menge des Ausgangsmaterials deklariert. Hierdurch ergeben sich noch große Schwierigkeiten in der Anwendung und sicher große Unterschiede in der Güte und Wirksamkeit der Präparate. Soweit Deklarierungen in biologischen Einheiten vorliegen, stützen sich diese auf Hunde-Einheiten bzw. Mäuse- oder Ratten-Einheiten. Die Präparate stehen sowohl zur oralen wie zur Injektionsbehandlung zur Verfügung. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß es auf rein orale Wege möglich ist, nebennierenlose Tiere am Leben zu erhalten. GROLLMANN geht sogar so weit, zu behaupten, daß die orale Wirksamkeit der Nebennierenrinde besser sei als die subcutane. Aus seinen Beobachtungen, wie denen anderer Autoren, kann man den für die Praxis wichtigen Schluß ziehen, daß das Hormon vom Magen-Darmkanal resorbiert wird. Damit ist die Frage, welche Form der Verabfolgung wir beim Menschen wählen sollen so entschieden wie bei jedem anderen Therapeutikum, das sowohl peroral wie in Injektionsform gegeben werden kann. Die Injektionsform wirkt rascher und plötzlicher, die orale Verabfolgungsform langsamer und nachhaltiger. In akut bedrohlichen Fällen, die auf einem Ausfall der Nebennierenrindenfunktion beruhen, wird man also immer die Injektionsbehandlung wählen, in allen anderen der oralen Medikation den Vorzug geben.

Da die Nebennieren das ascorbinsäurereichste Organ in unserem Körper sind, hat man Beziehungen zwischen Nebennierenrindenhormon und Ascorbinsäure vermutet und die durch die Erfahrung gerechtfertigte Schlußfolgerung gezogen, die Behandlung mit Rindenhormon immer mit Ascorbinsäure zu kombinieren. Beim Morbus Addison hat sich gezeigt, daß eine Reihe von Symptomen, wie insbesondere die Pigmentierungen, gut auf Ascorbinsäure ansprechen (s. Tabelle 13, S. 259).

SIMMONDSSche Krankheit und hypophysäre Magersucht. Wie in den entsprechenden Abschnitten bereits erwähnt, liegen bei der SIMMONDSSchen Krankheit und der hypophysären Magersucht eine Reihe von Symptomen vor, die eindeutig für eine Insuffizienz der Nebennieren sprechen. Die daraus gezogenen Schlußfolgerungen, derartige Fälle mit Cortin zu behandeln, haben sich durchaus bewährt. Je nach der Schwere des Falles ist die Dosis zu wählen. So haben z. B. KALK, v. BERGMANN, THADDEA u. a. über recht gute Erfolge berichtet. Besonders bemerkenswert ist eine Beobachtung von STRAUBE, der einen eklatanten Erfolg durch eine Kombination von Cortin mit Hypophysenvorderlappenpräparaten erzielte (s. Abb. 34). Nur die Gabe beider Komponenten hatte einen Erfolg.

¹ Auf eine Darstellung der Adrenalintherapie kann verzichtet werden, da Adrenalin therapeutisch außer als Zusatz zu Lokalanästhetika keine Anwendung mehr findet.

Tabelle 13. Handelspräparate aus Nebennierenrinde.

Präparat	Herstellende Firma	Handelsform	Angেgebener Gehalt	
			1 ccm =	1 Stück =
Cortidyn	Chem. Fabrik Promonta G.m.b.H., Hamburg	Ampullen zu 1 und 5 ccm Tabletten	5 „cortico- dynam“ ME. —	— 3 g Frischorgan
Cortigen „Richter“	Gedeon Richter A.G., Budapest	Ampullen Tabletten	15 g Frischdrüse —	— 1 g Frischdrüse
Cortin „Degewop“	Degewop A.G., Berlin-Spandau	Flaschen zu 10 ccm	50 g frische Nebennieren- rinde	—
Cortin „Sanabo- Chinoin“	Sanabo-Chinoin, G.m.b.H., Wien	Ampullen zu 1 ccm	50 g frische Drüse	—
Eschatin	Parke, Davis & Co., London	Flaschen zu 10 ccm	—	25 Hunde-E.
Eucorton	Allen & Hanbury, London	Phiolen zu 10 ccm	75 g frische Nebenniere pro Kubikzentimeter	
Iliren	„Bayer“ I. G. Far- benindustrie A.G., Leverkusen	Pillen	—	3 g frische Nebennieren- rinde
Pancortex „Henning“	Dr. G. Henning, Chem.-pharm. Werk G.m.b.H., Berlin	Ampullen zu 1 ccm Flaschen zu 10 ccm Dragees	„ist an diphtherievergifteten Meerschweinchen so eingestellt, daß es die mit tödlicher Dosis vergifteten Tiere am Leben zu erhalten vermag“	

Bei akuten Infektionen, in erster Linie der malignen Diphtherie, wurden Cortin, Ascorbinsäure und Kochsalzbehandlung ähnlich wie beim Morbus Addison, insbesondere von BAMBERGER auf Grund von Beobachtungen an 66 Fällen dringend empfohlen. Je nach Schwere des Falles gab BAMBERGER 2—30 ccm Rindenhormon pro Tag. Diese von ihm erzielten guten Erfolge hatten eine große Zahl von Nachprüfungen zur Folge, welche die Erfahrungen aber nicht in vollem Umfange bestätigen konnten. Die Frage, ob die Rindenhormontherapie in Kombination mit Ascorbinsäure und Kochsalz einen Fortschritt in der Behandlung der malignen Diphtherie bedeutet, ist daher heute noch durchaus offen und kann noch nicht entschieden werden. Dasselbe gilt für die zahlreichen Versuche einer Behandlung des Typhus, des Febris undulans, eitriger Infektionen, der Pneumonie, der septischen Angina, des Scharlachs, der Masern, der Grippe, der Sepsis, des Erysipels, der Meningitis und der Tuberkulose (WHITEHEAD und SMITH, DEMOLL, THADDEA u. a.).

Bei der Schwierigkeit der Erfolgsbeurteilung einer Therapie bei schweren Infektionskrankheiten wird man abwarten müssen, wie weit sich die günstigen Erfahrungen, über die diese Autoren berichteten, weiterhin bestätigen. Bei der schweren Tuberkulose kommt der Behandlung wohl insofern eine Bedeutung zu, als hier häufig infolge Amyloid der Nebennieren ein latenter Addison vorliegt.

Schwangerschaftserbrechen. Das in seiner Ätiologie noch durchaus unklare, aber wahrscheinlich auf einer hormonalen Dysfunktion beruhende Schwangerschaftserbrechen haben KEMP und STEMMER mit gutem Erfolg mit Nebennierenrindenpräparaten behandelt. Diese Beobachtungen wurden nachher von einer großen Zahl weiterer Autoren bestätigt, so daß man diese Indikation heute

zu den bereits anerkannten Indikationen einer Nebennierenrindentherapie zählen darf. Die Erfolge sollen sich nach Injektion von 2—10 ccm pro Tag, in schweren Fällen intravenös nach 1—2 Tagen bereits einstellen.

Psoriasis. Auf Grund von theoretischen Überlegungen und interferometrischen Befunden hat GRÜNEBERG die Psoriasis mit Nebennierenrindenextrakt behandelt. Er gibt folgende Richtlinien: Am besten sprechen frische Fälle mit noch nicht zu langer Krankheitsdauer an, während chronische Formen keinen besonderen Erfolg erkennen lassen. Besonders wirksam ist die Behandlung der Psoriasis arthropathica. Bei dieser sonst kaum zu beeinflussenden Form stellt die Rindentherapie nach GRÜNEBERG die Therapie der Wahl dar. Auch die generalisierte Psoriasis spricht nach GRÜNEBERG ausgezeichnet auf diese Behandlung an. Man muß mit einer Behandlungsdauer von 5—6 Wochen rechnen und gibt zunächst täglich 2—6 ccm subcutan bzw. intramuskulär. Der erste Erfolg tritt relativ rasch ein. Neben der Cortintherapie soll auf die sonst übliche Salbenbehandlung nicht verzichtet werden.

Außer den eben aufgeführten Krankheitsbildern ist noch eine Reihe von weiteren Erkrankungen, wie z. B. die progressive Muskeldystrophie (MENDELSON), die PAGETSche Knochenkrankung (BERMAN), die Acne rosacea (RITTER und WADEL), der renale Diabetes (RÜHL und THADDEA) mit Cortin behandelt worden, doch liegen diese Indikationen noch zu wenig fest, als daß sie bereits allgemein empfohlen werden könnten. Hervorgehoben zu werden verdient nur noch die Hormontherapie schwerer Verbrennungen. Wie EINHAUSER zeigte, besteht zwischen den toxischen Zuständen nach schweren Verbrennungen und den Symptomen des Nebennierenrindenausfalles weitgehende Übereinstimmung. Im Tierversuch ließ sich der Wert einer Nebennierenrindentherapie bei künstlich gesetzten Verbrühungen nachweisen. Über die klinische Auswertung dieser Befunde liegen noch nicht genügend Erfahrungen vor, doch ist auf Grund der angeführten Versuche die Cortintherapie bei dieser Indikation durchaus gerechtfertigt.

Zum Schluß sei noch einmal darauf hingewiesen, daß wir uns bezüglich der Therapie mit Nebennierenrindenhormon noch durchaus im Anfang befinden und daß einer breiteren Anwendung vor allem auch noch die sehr hohen Kosten der Präparate entgegenstehen. Es ist zu hoffen, daß die Einführung des synthetischen Corticosterons in die Therapie einen erheblichen Fortschritt herbeiführt.

G. Die Rolle der Nebenniere bei anderen Erkrankungen.

I. Infektionskrankheiten.

Die Exstirpation der Nebennieren bewirkt eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber einer Reihe von Giften und gegenüber Infektionen. Von Giften seien z. B. genannt: Adrenalin, Phlorrhizin, Histamin, Morphin, Nicotin, artfremdes Eiweiß, Insulin, Thyreoidin und Diphtherietoxin. Auch gegenüber endogenen Giften zeigen sich nebennierenlose Tiere erhöht empfindlich. REISS führt z. B. die Carcinomkachexie zum Teil auf eine Nebennierenrindeninsuffizienz zurück. Des weiteren ist bei nebennierenlosen Tieren eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Infektionen mit Staphylokokken, Streptokokken und Typhusbacillen nachgewiesen worden. Bei vielen Infektionen finden sich pathologisch-anatomisch Veränderungen in der Nebennierenrinde, die vor allem von DIETRICH und seinen Mitarbeitern eingehender beschrieben wurden. Sie bestehen in Lipoidschwund, wabiger Degeneration, Zellzerfall, Hyperämie, schweren Blutungen bis zur totalen Infarzierung. Diese Änderungen mögen zum Teil darauf beruhen,

daß die Nebennieren, wie bereits früher erwähnt, sehr stark durchblutet sind und die betreffenden Gifte in relativ großer Menge auf dem Blutwege in das Organ gelangen. Zum Teil sind sie die anatomische Unterlage dafür, daß die Nebennieren in dem Abwehrkampf des Organismus gegenüber der Infektion eine wichtige Rolle spielen. Dies ergibt sich auch aus experimentellen Beobachtungen, aus denen hervorgeht, daß sich die Widerstandsfähigkeit von Tieren gegenüber Infektionen und Intoxikationen durch Zufuhr von Rindenextrakt steigern läßt. Sicher tödliche Dosen von Diphtherietoxin wirken bei gleichzeitiger Gabe von Rindenhormon nicht tödlich (HERBRAND u. a.). Blutungen in der Nebennierenrinde sind bei Obduktionen von an Diphtherie verstorbenen Kindern ein recht häufiger Befund. Bei maligner Diphtherie haben BAMBERGER und NEVER eine Reihe von Änderungen des Blutchemismus festgestellt, die mit denen bei Nebenniereninsuffizienz große Ähnlichkeit haben. So lag es nahe, die Erkenntnisse auch in therapeutischer Hinsicht auszunutzen. Über die diesbezüglichen Erfahrungen wurde bereits berichtet (s. S. 259).

II. Hypertonie.

Beziehungen zwischen der Hypertonie und den Nebennieren sind schon seit jeher vermutet worden, und es ist kaum möglich, auf das recht große Schrifttum zu diesem Problem einzugehen. Pathologisch-anatomisch sind Vergrößerungen der Nebennierenrinde bei Hypertonie recht häufig, auf der anderen Seite aber kein so regelmäßiger Befund, daß er als sicherer Hinweis für entsprechende Zusammenhänge gelten könnte. v. LUCADOU hat die Mark-Rinden-Relation bei Hypertonie zugunsten des Markes verschoben gefunden, doch konnte er Ähnliches auch in denjenigen Fällen feststellen, in denen eine Herzinsuffizienz ohne Hypertonie vorgelegen hatte. Vom physiologischen Gesichtspunkt aus ist immer wieder die Frage erörtert worden, wie weit eine Adrenalinhypersekretion die Ursache für die Hypertonie darstellen könne. CANNON, dessen Notfallsfunktion des Adrenalins bereits erwähnt wurde, hat die Vorstellung entwickelt, daß in dem an seelischen Erregungen reichen Leben des Großstadtmenschen ständig Reize zur Adrenalinausschüttung erfolgen, die auf die Dauer eine Hypertonie zur Folge haben. Gegen die Bedeutung des Adrenalins für den Hochdruck ist aber einzuwenden, daß es bis jetzt noch niemandem gelungen ist, in wirklich einwandfreier und einer Kritik standhaltenden Weise einen erhöhten Adrenalinegehalt des Hypertonikerblutes nachzuweisen. Außerdem zeigte ROGGOFF, daß in die Blutbahn injiziertes Adrenalin so rasch verschwindet, daß bereits nach einem Blutumlauf nur noch der 10. Teil der injizierten Menge nachweisbar ist. Wenn man durch Dauerinfusion von Adrenalin beim Hund eine Hypertonie erzeugen will, so sind so große Adrenalinmengen erforderlich, daß sie in einigen Tagen den Tod des Versuchstieres zur Folge haben. Für die Bedeutung des Adrenalins ist weiter das Krankheitsbild bei Paragangliomen angeführt worden. Doch verkennt man, daß es sich bei diesem Krankheitsbild nur um einen anfallsweise erhöhten Blutdruck handelt, der in vielen Fällen nie zu einem Dauerhochdruck führt. Kommt es zur Entwicklung eines ständigen Hochdruckes, so erst nach langer Krankheitsdauer, nachdem durch die periodisch erfolgende Adrenalinausschüttung nicht unerhebliche anderweitige Schädigungen gesetzt wurden. Wir kommen also zu dem Schluß, daß eine Adrenalinhypersekretion nicht die Ursache der Hypertonie sein kann.

Trotzdem kann eine Bedeutung der Nebennieren für die Entstehung der Hypertonie nicht abgestritten werden. Das Absinken des Blutdruckes bei ADDISONscher Krankheit und der langsame Wiederanstieg bei einer Rindenextraktbehandlung sprechen für eine mögliche Bedeutung der Nebennierenrinde. GOLDBLATT

gelang es, durch eine partielle Abklemmung der Nierenarterien einen Dauerhochdruck zu schaffen, der mit dem Hochdruck bei Nierenerkrankungen in Parallele gesetzt werden kann. Auch von der VOLHARDSchen Schule wurden kürzlich ähnliche Befunde mitgeteilt. Dieser Hochdruck sinkt nun zu normalen Werten ab, wenn die Nebennieren entfernt werden. Er bleibt hoch nach Entfernung einer, Entnervung der anderen und Entfernung des Markes dieser Nebenniere. Für die Aufrechterhaltung des Hochdruckes ist also in diesen Versuchen die Anwesenheit der Nebennierenrinde, nicht die des Nebennierenmarkes erforderlich. In diesem Zusammenhang sei auch an die Befunde von JORES und WESTPHAL erinnert, die in dem Blut von Hypertonikern einen Stoff nachweisen konnten, der die Nebennierenrinde stimuliert. Auf welchem Wege diese Wirkung der Nebennierenrinde erfolgt, ist zur Zeit noch nicht zu entscheiden. Es ist auch durchaus fraglich, ob die Nebennieren bei jeder Form des Hochdruckes eine Rolle spielen. KYLIN hat als besondere Form den postklimakterischen Hochdruck herausgestellt und die gegensätzlichen Symptome zu der SIMMONDSSchen bzw. ADDISONschen Krankheit betont. Man wird ihm darin zustimmen müssen, daß es sich bei diesem Hochdruck um eine Form handelt, der wahrscheinlich endokrine Störungen zugrunde liegen, und unter diesen kommt der Hyperfunktion der Nebennierenrinde sicher eine Bedeutung zu.

Auf alle Fälle ist es sicher verfrüht, wie es von französischen Autoren bereits geschehen ist, die Nebennieren operativ bei Hypertonie zu entfernen. Falls man sich überhaupt zu einem Eingriff an den Nebennieren in bestimmten Fällen von Hypertonie entschließt, kommt wohl nur der Versuch einer Röntgenbestrahlung in Frage.

III. Die juvenile Gangrän.

Unter den weiteren Erkrankungen, die mit einer Hyperfunktion der Nebennierenrinde in Zusammenhang gebracht wurden, verdient noch die juvenile oder BUERGERSche Gangrän eine Erwähnung. Auch hier hatte man zunächst einen Zusammenhang mit einer vermehrten Adrenalinbildung, ähnlich wie bei der RAYNAUDSchen Gangrän vermutet, doch steht der Beweis noch aus. Nach CEELLEN handelt es sich bei der juvenilen Gangrän um einen durch entzündliche Gefäßwandprozesse bewirkten Gefäßverschluß. Ausländische Chirurgen, besonders OPPEL, CRILE und LÉRICHE haben versucht, derartige Fälle durch teilweise Entfernung der Nebennieren operativ anzugehen und auch über Erfolge berichtet. Doch sind diese guten Erfahrungen von anderer Seite nicht bestätigt worden. Man wird HANKE daher durchaus zustimmen, wenn er zunächst noch dringend vor Eingriffen an einem so lebenswichtigen Organ warnt und darauf hinweist, daß man durch die operative Entfernung der Nebennieren erhebliche Gefahren heraufbeschwört. So sah ROGOFF bereits nach Entnervung einer Nebenniere einen Addison entstehen.

Die Keimdrüsen und ihre Krankheiten.

A. Entwicklungsgeschichte.

Im Hinblick auf das Krankheitsbild des Hermaphroditismus in seinen verschiedenen Formen ist es wichtig, sich über die hauptsächlichsten entwicklungsgeschichtlichen Daten noch einmal kurz Rechenschaft abzulegen. Die Anlage der Keimdrüsen und ihrer Anhangsgebilde erfolgt für beide Geschlechter in der gleichen Weise. Das Keimepithel, das sich im ersten Fetalmonat an der Rückwand der Leibeshöhle aus dem Coelomepithel entwickelt, liegt den Urnieren auf. Die Geschlechtsunspezifität dieses Epithels ist durch Transplantationsversuche erwiesen. Erst im zweiten Lebensmonat differenzieren sich der Hoden bzw.

das Ovar. Der MÜLLERSche Gang bildet bei der weiblichen Frucht Uterus und Eileiter und verkümmert bis auf kleine Reste bei der männlichen Frucht. Bei dieser bildet sich zu Beginn des zweiten Monats aus einem Ausläufer des Keimepithels ein Netzwerk, aus dem die Samenkanälchen und das Rete testis entstehen. Die anderen Abschnitte des männlichen Genitaltraktes stammen von der Urniere und dem WOLFSchen Gang ab. Die Hoden wandern langsam tiefer und erreichen im achten Fetalmonat den Leistenkanal und

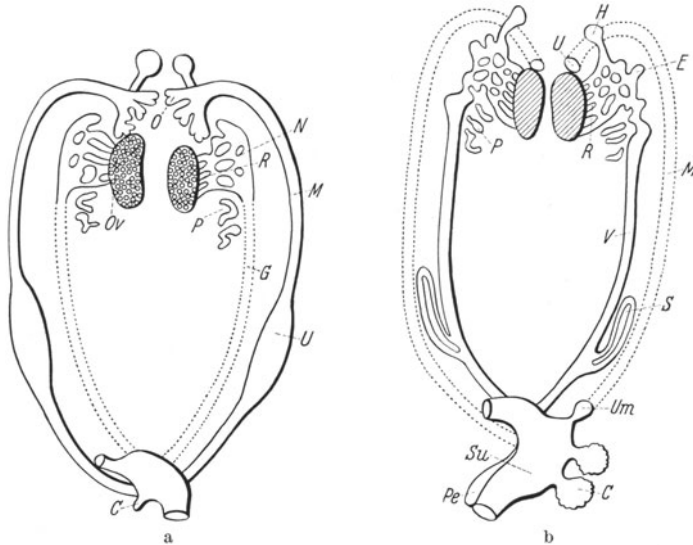


Abb. 74 a und b. Schematische Zeichnung der Entwicklung der Geschlechtsorgane. a bei der Frau: *Ov* Ovarium, *O* Ostium tubae, *M* Salpinges (oberster Abschnitt der MÜLLERSchen Gänge), *U* Uterus, *G* GARTNERScher Kanal, *C* Clitoris, *P* Paroophoron. b beim Manne: *H* gestielte Hydatide, *U* Ungestielte Hydatide, *E* Epididymis, *M* MÜLLERScher Gang, *V* Vas deferens, *S* Samenblase, *Um* Uterus masculinus, *R* Rete testis, *P* Paradidymis, *Su* Sinus urogenitalis, *C* COWPERSche Drüse, *Pe* Penis. (Nach KEMP und OKKELS.)

bei der Geburt den Hodensack. Der Peritonealüberzug trennt sich ab und bildet die Tunica vaginalis propria. Die Verhältnisse werden durch folgende Abbildungen nach GOLDSCHMIDT dargestellt (s. Abb. 74).

B. Anatomie.

Die Keimdrüsen sind Organe mit äußerer und innerer Sekretion. Sie bilden die für die Fortpflanzung wichtigen Zellen und die Sexualhormone.

I. Hoden.

Die Hoden, einschließlich Nebenhoden, erreichen beim erwachsenen Mann ein Gewicht, das zwischen 60 und 80 g schwankt. Sie werden von der Tunica vaginalis propria, dem Rest des Peritonealüberzuges und der sehr viel derberen Tunica albuginea umschlossen. Letztere sendet zahlreiche Septen in das innere des Hodens, durch die einzelne Läppchen abgeteilt werden. Die stark gewundenen Hodenkanälchen münden als Tubuli recti in das Rete testis und von diesem durch eine größere Zahl von Kanälchen in den Nebenhoden. Die Blutversorgung des Hodens durch die Arteria spermatica ist sehr reichlich. Der Hoden ist von weicher Konsistenz, auf dem Schnitt von bräunlich gelber Farbe. Die einzelnen Hodenkanälchen lassen sich bereits makroskopisch erkennen.

Der Hoden besteht aus dem generativen Apparat, den Zwischenzellen, aus Bindegewebe und Gefäßen. Der generative Apparat wird durch die Hodenkanälchen dargestellt, die durch ein mehrschichtiges Epithel, das der Bildung der Samenzellen dient, aufgebaut sind. An der Basis der Kanälchen, der Membrana

propria unmittelbar aufliegend, finden sich die langen zylindrischen SERTOLI-Zellen, die mit den Spermiogonien eine alternierende Reihe bilden. Aus letzteren entwickeln sich die Spermiocyten, aus diesen die Spermatiden, die nur noch sehr wenig Protoplasma und einen kleinen Kern aufweisen. Aus den Spermatiden bilden sich die fertigen Spermien. Das extratubuläre Gewebe besteht aus Bindegewebe und den LEYDIGSchen Zwischenzellen. Diese sollen aus dem Bindegewebe hervorgehen. In dem voll funktionstüchtigen Hoden liegen die Kanälchen dicht nebeneinander, das Bindegewebe ist spärlich und findet sich nur an den Knotenpunkten zusammen mit den Zwischenzellen etwas reichlicher.

II. Ovar.

Die Ovarien sind im Abdomen von einem Epithelüberzug überzogen und durch eine Peritonealduplikatur mit den Tuben verbunden. Sie haben ein Gewicht von etwa 6 g, sind von derber Konsistenz, zeigen eine grobhöckerige Oberfläche und eine weißliche Farbe. Das Ovar der geschlechtsreifen Frau besteht aus den Follikeln und dem interstitiellen Gewebe. In der Rinde finden sich in großer Zahl die Primordialfollikel, die aus der von Granulosazellen umgebenen Eizelle bestehen. Alle Primordialfollikel, einige 100 000 an der Zahl, sind bereits bei der Geburt vorhanden. Einzelne dieser Follikel reifen. Das Epithel wird mehrschichtig, es bildet sich eine doppelte Bindegewebsschicht um den Follikel, die Theca interna und externa. Das Ei liegt in einer Zellanhäufung, dem Cumulus oophorus. Während des Wachsens und Reifens kommt es zur Bildung der Follikelhöhle, die den Follikelsaft enthält. Der Follikel wächst beträchtlich und wölbt sich über die Oberfläche des Ovars vor. Schließlich platzt der Follikel, das Ei wird ausgeworfen und von den Fimbrien aufgenommen, die sich wahrscheinlich unter hormonalen Einflüssen auf die Stelle des reifenden Follikels gelegt haben (MIKULICZ-RADECKI, CAFFIER). Jetzt beginnen im Follikel die Zellen der Theca interna zu wuchern und es bilden sich große Zellen, die den Gelbkörper kennzeichnen. Den Gelbkörper bezeichnet man heute als Granulosazellendrüse. Wird das Ei befruchtet, so entwickelt sich das Corpus luteum graviditatis, das größer ist als das Corpus luteum spurium. Letzteres zeigt mit dem Einsetzen der Menstruation regressive Änderungen, die mit der Ausbildung einer bindegewebigen Narbe endigen. Denselben Schicksal unterliegt auch das Corpus luteum graviditatis, doch erst am Ende der Schwangerschaft. (Beziehungen zwischen Ovarialtätigkeit, Menstruation und Gravidität s. S. 278.)

C. Physiologie.

I. Die Kastration und ihre Folgen.

Kastrate und ihre charakteristischen Störungen waren bereits im Altertum bekannt, und an der Entfernung der Hoden beim Hahn hat BERTHOLD 1849 zum ersten Male — damals noch wenig beachtet, da dieser Versuch seiner Zeit weit vorauseilte — die innere Sekretion erwiesen. Die Entfernung der Keimdrüsen führt beim männlichen wie weiblichen Tier zum Verlust der sekundären Geschlechtsmerkmale und je nach Tierart zu dem Durchbruch von Zeichen des anderen Geschlechtes, bzw. zu einer Angleichung der Geschlechter aneinander. Bei Hühnervögeln entwickeln sich indifferente Wesen, die in nichts mehr voneinander zu unterscheiden sind. Die Versuchsergebnisse differieren, je nachdem, ob die Keimdrüsen bei einem noch nicht geschlechtsreifen oder beim geschlechtsreifen Tier entfernt werden. Beim männlichen infantilen Tier bleiben Penis, Prostata und Samenblasen unterentwickelt, bei erwachsenen männlichen Tieren

zeigen diese Organe nur eine unwesentliche Rückbildung. Bei weiblichen infantilen Tieren bleiben Uterus, Vagina und Brustdrüse infantil, bei geschlechtsreifen Tieren werden sie atrophisch. Auch die sekundären Geschlechtsmerkmale, unter denen wir die Körperform, die Behaarung, die Stimme, die Ausbildung der Brustdrüse und das psychische Verhalten zusammenfassen, erleiden nach der Kastration eine Wandlung. Bei Säugetieren ändert sich das männliche Geschlecht nach der weiblichen Richtung. Vor der Pubertät führt die Kastration zu einem verspäteten Epiphysenschluß und dadurch zu verlängertem Wachstum der langen Röhrenknochen. Dieser Effekt ist wahrscheinlich nicht primär, sondern durch sekundäre Einflüsse der Keimdrüsen auf die Hypophyse zu erklären. Die Sexualhormone hemmen die Produktion des Wachstumshormons im Hypophysenvorderlappen. Die psychosexuellen Geschlechtsmerkmale kommen bei der Kastration vor der Pubertät nicht zur Ausbildung, bei Kastration nach der Pubertät bilden sich diese nur zum Teil zurück. Libido und Potenz des Mannes können, wie auch Beobachtungen beim Menschen lehren, erhalten bleiben. Wir lernen also aus dem Kastrationsversuch, daß die Ausbildung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale von den Keimdrüsen beherrscht bzw. gefördert werden.

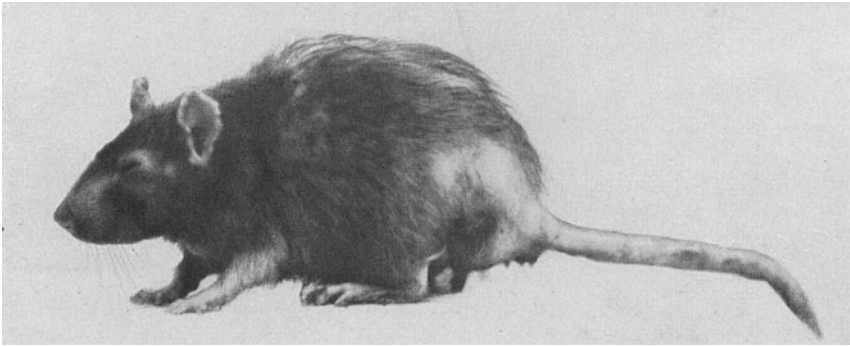
II. Hormonale Geschlechtsumstimmung.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, durch entsprechende Vertauschung der Keimdrüsen eine geschlechtliche Umstimmung zu bewirken. Dies gelingt, wie STEINACH zeigte, besonders leicht dann, wenn die eigene Geschlechtsdrüse des Versuchstieres entfernt wird, also beim Kastraten. So lassen sich bei männlichen Kastraten durch Implantation von Ovarien die Brustdrüsen zur Ausbildung bringen, eine Atrophie der Genitalorgane und ein typisch weibliches Verhalten auslösen. Männliche Tiere versuchen sogar bei derart hormonal umgestimmten Tieren den Deckakt. Die Maskulinisierung weiblicher Kastrate gelingt weniger leicht und macht, da der Hoden schwer einheilt, wiederholte Implantation erforderlich. Die weiblichen Genitalorgane bilden sich zurück. Beim Meerschweinchen kommt es zur Vergrößerung des Urethralhöckers und zur Bildung eines penisartigen Gebildes. Skelet, Beschaffenheit des Kopfes, Behaarung und Sexualtrieb gleichen dem des männlichen Geschlechtes. Die Implantation von gegengeschlechtlichen Drüsen bei normalen Tieren führt erst dann zu einer Umstimmung, wenn die eigene Gonade entfernt oder beschädigt wird (Entriegelungsversuch nach LIPSCHÜTZ). Diese Beobachtung hat früher zu der Hypothese geführt, daß zwischen den Hormonen der weiblichen und der männlichen Keimdrüse ein Antagonismus besteht, eine Auffassung, die heute nicht mehr aufrechterhalten werden kann. Ein hormonaler Zwitter läßt sich am besten durch gleichzeitige Implantation von Hoden und Ovargewebe beim Kastraten erzeugen (STEINACH) oder durch Implantation eines Ovars in den Hoden (SAND). So behandelte Meerschweinchen zeigen in bezug auf Ausbildung des Penis, Körperbehaarung und Wachstum männlichen, in bezug auf Ausbildung der Milchdrüse weiblichen Charakter. In dem Verhalten der Tiere wechseln weibliche und männliche Phasen ab.

III. Das Problem des Alterns und der Verjüngung.

Das Erlöschen der Keimdrüsenfunktion im Alter legte den Gedanken nahe, daß Altern und Keimdrüseninkretion in einem gewissen Zusammenhang stehen müssen. Dieser Zusammenhang kann nicht geleugnet werden. Nur ist das Erlöschen der Tätigkeit der Keimdrüsen ein den übrigen Altersinvolutionen

gleichgeordneter, nicht übergeordneter Vorgang. Im Tierversuch ist es einer großen Zahl von Untersuchern gelungen, durch Keimdrüsenimplantation oder auch Vesoligatur nach dem Vorgehen von STEINACH (s. Abb. 75) eine deutliche Verjüngung zu erzielen (HARMS, STEINACH, SAND, ROMEIS, WILHELM u. a.). STEINACH führte zur Verjüngung die Vasoligatur aus, die eine starke Zunahme der Zwischenzellen, die nach seiner Theorie die Hormonproduzenten sind, zur Folge hat. Der Kampf um die STEINACHSche Theorie wie um den Wert seiner Methode für den Menschen hat eine große Zahl von Untersuchern auf den Plan gerufen; er



a



b

Abb. 75 a und b. „Verjüngung“ nach Vasoligatur nach STEINACH. a vor, b nach der Operation.

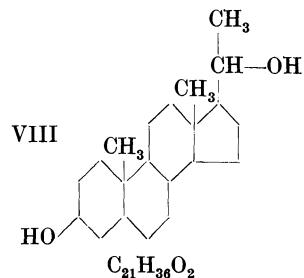
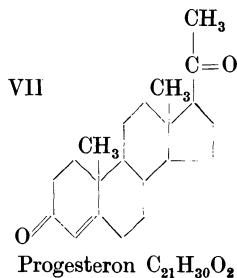
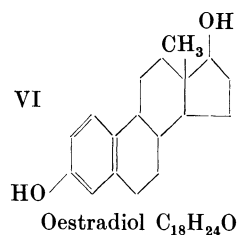
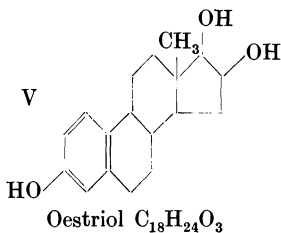
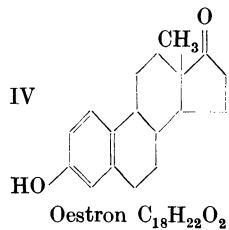
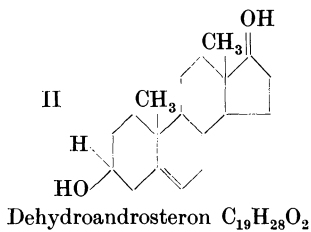
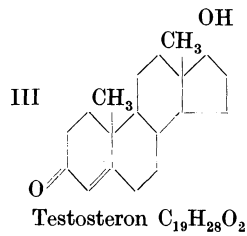
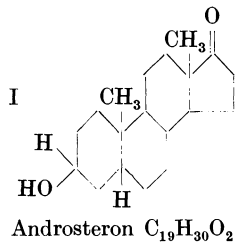
ist nicht immer sachlich geführt worden. Die Tatsache, daß es möglich ist, durch die STEINACHSche Operation eine Besserung der Altersbeschwerden zu erzielen, steht außer Zweifel. Diese „Verjüngung“ äußert sich nicht nur durch ein Wiedererwachen des Geschlechtstriebes und durch wiedererlangte volle Funktion der Geschlechtsorgane, sondern in einer allgemeinen körperlichen wie psychischen Reaktivierung. Nach Implantationen hat man beobachtet, daß die eigenen Keimdrüsen durch dieses Vorgehen aktiviert werden, während die Implantate selbst zugrunde gehen (STEINACH). Die Wirkung der verschiedenen Eingriffe dauert bis zu einem Jahr, läßt sich dann durch Wiederholung in abgeschwächter Form erneuern, aber schließlich bleiben die Erfolge aus. Daß es durch dieses Vorgehen gelungen ist, eine Verlängerung des Lebens zu bewirken, ist im einzelnen Fall schwer zu entscheiden, aber unwahrscheinlich.

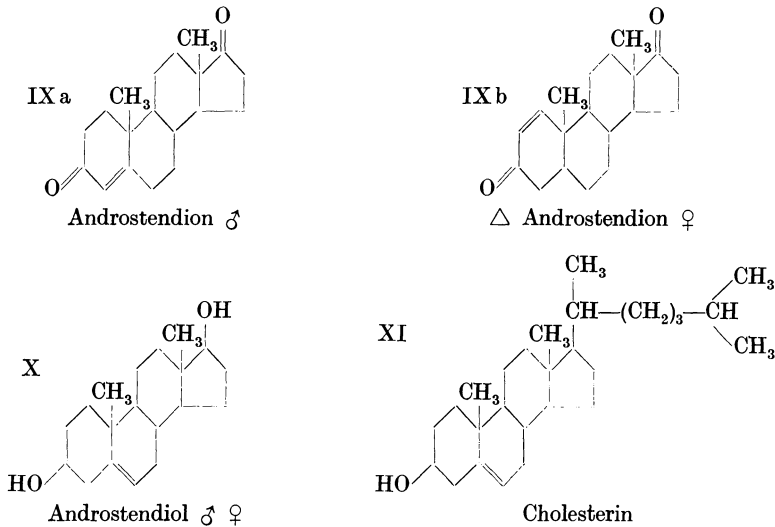
Auch beim Menschen sind durch Vasoligatur und Keimdrüsenimplantation neben Mißerfolgen auch sichere Erfolge zu verzeichnen (LICHTENSTEIN, SAND u. a.). VORONOFF implantierte Hoden von Menschenaffen. Diese Implantate gehen zugrunde, bewirken aber in manchen Fällen eine Aktivierung der eigenen Keimdrüse, die für den Erfolg, der von anderer Seite nicht in vollem Umfange bestätigt wurde, verantwortlich gemacht werden muß.

Ob es sich bei diesen Verjüngungen um Hormonwirkungen handelt, ist etwas fraglich geworden, nachdem ROMEIS bei Ratten auch durch Implantation von Lebergewebe von jugendlichen Tieren eine Reaktivierung feststellen konnte.

IV. Die Sexualhormone.

Die chemische Forschung der letzten Jahre, die sich im wesentlichen an die Namen BUTENANDT, DOISY und MARRIAN, LAQUEUR, DIRSCHERL, RUZICKA, SCHÖLLER u. a. knüpft, hat die Konstitution der Keimdrüsenhormone aufgeklärt, nachdem die richtige Formel des Sterinskeletes erkannt war (BERNAL,





WIELAND u. a.). Die neuere Forschung hat eine sehr große Zahl von chemisch verwandten Substanzen gefunden, die zum Teil auch im Organismus vorkommen, die Reaktionen auslösen, die den männlichen bzw. weiblichen Sexualhormonen zukommen. Zur Kennzeichnung dieser Gruppen spricht man von männlichen und weiblichen Prägungstoffen.

a) Die männlichen Prägungstoffe.

Test. Zum *biologischen Nachweis* der männlichen Prägungstoffe benutzt man im wesentlichen zwei Methoden, den Hahnenkammtest (GALLGHER und KOCH) und den Vesiculardrüsentest (LOEWE und VOSS). Bei dem Hahnenkammtest dient die Wachstumszunahme des Kapaunenkammes nach intramuskulärer Injektion oder Aufpinseln (FUSSGÄNGER, DIRSCHERL) der zu prüfenden Lösung als Maß für die Wirkung. Als Einheit gilt diejenige Menge, die je einmal in 1 ccm Lösung, an zwei aufeinander folgenden Tagen verabreicht, nach der Messung am dritten und vierten Tag ein durchschnittliches Höchstwachstum des Kammes um 20% bei mindestens drei von fünf Versuchstieren bewirkt (BUTENANDT). Eine internationale Einheit ist in 0,1 mg kristallisiertem Androsteron vorhanden. Bei dem Vesiculardrüsentest dient die Größenzunahme der Vesiculardrüse kastrierter Ratten oder Mäuse als Maßstab. Als Mäuseinheit gilt diejenige Menge, die auf fünf Injektionen, innerhalb 3 Tagen verteilt, am vierten Tag, 72 Stunden nach der ersten Injektion, eine mittelstarke Wirkung auf Wachstum und Sekretion des Vesiculardrüsenepithels bei kastrierten männlichen Mäusen ausübt. Die Vesiculardrüsen werden gewogen und histologisch kontrolliert.

Chemie. Das *Androsteron* wurde zuerst von BUTENANDT und TSCHERNING im Männerharn nachgewiesen und sehr bald auch synthetisch dargestellt. In 5000 l Harn fand sich 1 g. Das Androsteron (I) ist eine gesättigte Verbindung, die eine Methylgruppe mehr besitzt als das Follikelhormon. BUTENANDT hat aus Männerharn noch eine andere Substanz dargestellt, das *Dehydroandrosteron* (II). Es hat zwei Wasserstoffatome weniger als das Androsteron, eine Doppelbindung und eine räumlich andere Stellung der OH-Gruppe. Sowohl im Hahnenkamm- als im Vesiculardrüsentest erweist es sich als weniger wirksam als das Androsteron. Extrakte aus Männerharn zeigen am Kapaunenkamm eine sehr viel stärkere Wirkung als im Vesiculardrüsentest. Bei Hodenextrakten fand sich ein umgekehrtes Verhalten. Diese Feststellung führte LAQUEUR und Mitarbeiter zur Auffindung des *Testosterons* (III), das aus Stierhoden gewonnen wurde. Testosteron, dessen chemische Struktur von BUTENANDT, LAQUEUR und RUZICKA unabhängig voneinander gefunden wurde, unterscheidet sich von dem Dehydro-

androsteron durch Vertauschung der Ketogruppe durch eine Hydroxylgruppe. Das Verhältnis der biologischen Wirksamkeit dieser drei männlichen Prägungstoffe zueinander zeigt die folgende Tabelle 14 nach AMMON und DIRSCHERL.

Tabelle 14. Wirksamkeit der männlichen Sexualhormone.

	Internationale Kapauneneinh. (intramuskuläre Injektion) in γ	Percutane Kapaunen- einheit in γ	Mäuseeinheit im Vesicular- drüsentest in γ
Androsteron	100	2	mehr als 2000
Dehydroandrosteron	20	1	200
Testosteron	15	1—2	100

Außer den drei genannten männlichen Prägungstoffen sind noch eine ganze Reihe weiterer chemisch verwandter Substanzen mit androgener Wirkung bekannt geworden, die aber in biologischen Medien bisher noch nicht nachgewiesen sind.

LAQUEUR isolierte aus dem Hoden eine Reihe von Substanzen, die auf die Vesiculardrüsen unwirksam waren, aber die Eigenschaft hatten, die Wirkung von Testosteron zu steigern. Wieweit ihnen eine biologische Bedeutung zukommt, ist noch unbekannt. Die Ester niederer Fettsäuren, so der Propionsäureester des Testosterons wirken auf die Vesiculardrüsen stärker als das reine Testosteron und haben aus diesem Grunde Eingang in die Therapie gefunden (s. S. 300). Im Stuten- und Hengstharn hat DIRSCHERL noch Stoffe gefunden, die er als „Vesine“ bezeichnet, die auf den Kapaunenkaum kaum, hingegen deutlich auf die Vesiculardrüsen einwirken. Im Wollfett und aus Chinarinde wurden ähnliche Vesine dargestellt. Über ihre chemische Natur und physiologische Bedeutung ist noch nichts bekannt.

Vorkommen. Im *Harn* finden sich Androsteron und Dehydroandrosteron, im Hoden Testosteron und wahrscheinlich Androstandion. Männer- und Frauenharn enthalten etwa dieselbe Menge Androsteron, und zwar nach CALLOW 26 bis 29 i. KE., nach DINGEMANSE etwa 20—77 KE. Bei Vermännlichung infolge Ovarial- oder Nebennierenrindentumoren treten erhöhte Mengen männlicher Prägungstoffe im Harn auf. Bei letzterer Erkrankung wurde von BUTLER und MARRIAN ein neuer männlicher Prägungstoff isoliert (s. S. 255).

Bildung. Die *Bildung der männlichen Prägungstoffe* erfolgt im Hoden. Ob hier auch Androsteron gebildet wird oder ob dieses nur ein Umwandlungsprodukt des Testosterons ist, ist noch fraglich. Als Hormonbildner kommen die LEYDIGschen Zwischenzellen, die SERTOLISchen Zellen und das Samenepithel bzw. die fertigen Samenzellen in Frage. Das Sperma enthält keine Hormone, da es nicht in der Lage ist, die Kastrationsfolgen zu beheben. Die Frage des Anteils der übrigen Zellen an der Inkretbildung ist auch heute noch trotz zahlreicher Untersuchungen umstritten, da es experimentell nicht möglich ist, eine Gewebeart isoliert zu schädigen bzw. auszuschalten. Die zuerst von BOUIN und ANCEL vertretene Hypothese, daß die LEYDIGschen Zwischenzellen die Hormonbildner sind, wird von ARON, ASCHER, HORNER, LIPSCHÜTZ, STEINACH und ROMEIS vertreten, während ASCHOFF, HARMS, KOHN, STIEVE u. a. diese Annahme für unbewiesen halten und die der Spermio-genese dienenden Zellen, insbesondere die SERTOLI-Zellen, als Hormonbildner ansprechen. Der Kampf um die Bedeutung der Zwischenzellen war verbunden mit dem Kampf um die STEINACHsche Verjüngungstheorie und Verjüngungsoperation. Der Befund von STEINACH, eine Zunahme der LEYDIGschen Zellen nach Unterbindung der Samenleiter, ist von Nachprüfern (WELKER, LEITER) nicht bestätigt worden. Die Untersuchungen an Tieren, die einen cyclischen Wechsel in der Tätigkeit ihrer Gonaden aufweisen,

haben gezeigt, daß die absolute Zahl der Zwischenzellen ziemlich unverändert bleibt oder keine bestimmten Beziehungen zu den Zeiten der Geschlechtstätigkeit erkennen läßt, während dies für das samenbildende Epithel eindeutig der Fall ist (STIEVE). Auch die Befunde nach Röntgenschädigung oder einseitiger Kastration mit kompensatorischer Hypertrophie der anderen Seite sprechen eher für die Bedeutung der generativen Zellen als der LEYDIGSchen Zwischenzellen. KRAUS fand bei einem 50jährigen eunuchoiden Mann fast nur Zwischenzellen im Hoden und ORSÓS in einem Fall von Hermaphroditismus mit weiblichen Zügen einen Hoden, der fast nur aus Zwischenzellen bestand. Auch der Hoden männlicher Zwitter ist meistens durch reichlich Zwischenzellen ausgezeichnet (MOSKOWICZ). Auf der anderen Seite ist es auffallend, daß sich nach Hodenimplantation beim Tier das Samenepithel fast völlig zurückbildet. Das Implantat besteht nur aus Zwischenzellen und ist inkretorisch voll funktionstüchtig (STEINACH, SAND). Ähnliches gilt für die Befunde bei künstlichem wie natürlichem Kryptorchismus (LIPSCHÜTZ, BOUIN u. a.). Beim jugendlichen Tier sind noch keine Zwischenzellen vorhanden. Erst kurz vor der Pubertät treten sie plötzlich sehr reichlich auf (STEINACHSche Pubertätsdrüse). ARON hat jetzt über Untersuchungen berichtet, in denen er bei Urodelenlarven das Drüsengewebe des Hodens unter Erhaltung des samenbildenden Anteils einschließlich der SERTOLISchen Zellen völlig zerstörte. Dieser Eingriff kommt der vollständigen Kastration gleich. ROMEIS fand ein Hodenimplantat bei einem Kater nach 8 Jahren noch funktionstüchtig, es bestand fast nur aus Zwischenzellen. Diese widerspruchsvollen Ergebnisse lassen sich schwer miteinander in Einklang bringen. Es ist möglich, daß die Verhältnisse bei den verschiedenen Tierarten verschieden sind. Die oben angeführten Beobachtungen von KRAUS und diejenigen bei Hermaphroditismus sprechen sicher gegen die Bedeutung der Zwischenzellen beim Menschen.

Auch im Ovar ist männliches Hormon, und zwar in 1 kg Schweineovar 1 KE. nachgewiesen worden (PARKES). Daß auch die Nebennierenrinde männliche Prägnanzstoffe bildet, wurde bereits erwähnt.

Wirkungen. *Die männlichen Prägnanzstoffe bewirken eine Wachstumsförderung der männlichen Sexualorgane.* Samenblase, Prostata, COOPERSche Drüsen, Vas deferens, Präputialdrüsen und Penis erlangen unter ihrer Wirkung ihre volle Ausbildung. Dieser Wachstumseffekt, den wir in derselben Weise auch bei den weiblichen Prägnanzstoffen antreffen, ist nach STEINACH die Folge einer starken Hyperämisierung der Genitalorgane. Die Bildung eines lebensfähigen Samens und eines koagulierenden Ejaculates ist nur bei Anwesenheit dieser Stoffe möglich. Auch die gesamten sekundären Geschlechtsmerkmale, wie Körperbau, Ausbildung der Muskulatur, Behaarung, Stimmwechsel und die den Mann kennzeichnenden Charaktereigenschaften gelangen unter der Wirkung dieser Stoffe zur Entwicklung. Durch Injektion der männlichen Prägnanzstoffe ist es möglich, die Kastrationsfolgen völlig aufzuheben.

b) Die weiblichen Prägnanzstoffe.

1. Die Brunsthormone.

Test. *Die Auswertung des Follikelhormons* geschieht an der kastrierten weiblichen Maus nach der von ALLEN und DOISY angegebenen Methode. Als Test dient das Auftreten der Brunst, das bei Nagern durch das „Schollenstadium“ des Vaginalabstriches gekennzeichnet ist. Als Einheit gilt die kleinste Substanzmenge, die nach subcutaner Injektion noch gerade innerhalb von 2—3 Tagen eine einmalige Brunst auslöst. 0,1 γ des Monobenzoats des Oestradiols gilt als eine internationale Benzoat-Einheit.

Chemie. Wir kennen drei im Organismus der Frau vorkommende weibliche Prägnanzstoffe, die heute nach internationaler Übereinkunft wie folgt bezeichnet werden:

a) *Oestron* (IV). Die Substanz wird auch bezeichnet als Follikelhormon, Theelin, Progynon oder Menformon. Die reine Darstellung des Oestrone, dessen Anwesenheit auf biologischem Wege im Schwangerenharn, Follikelsaft und Placenta schon früher erwiesen war, gelang 1929 BUTENANDT, DOISY und LAQUEUR nahezu gleichzeitig. Die chemische Konstitution konnte erst nach Aufklärung des Sterinskeletes sichergestellt werden. Oestron ist chemisch ein 3fach ungesättigtes Oxyketon und weist dasselbe Grundskelet auf wie die männlichen Prägungstoffe.

b) *Oestriol* (V). Die Substanz wird auch als Follikelhormonhydrat oder Theelol bezeichnet. Sie enthält an Stelle der CO-Gruppe zwei benachbarte sekundäre Alkoholgruppen. Im Harn kommt ein Oestriol-Glucuronid vor, das erst durch Hydrolyse mit Säure aus dem Harn extrahierbar und damit nachweisbar wird. Daher erklärt sich, daß der Harn nach Säurehydrolyse eine stärkere Reaktion im ALLEN-DOISY-Test gibt als im nativen Zustand.

c) *Oestradiol* (VI). Die Substanz wird auch als Dihydrofollikelhormon bezeichnet. Sie unterscheidet sich von dem Oestron durch einen Mehrgehalt an zwei Wasserstoffatomen. Sie wurde zunächst nur chemisch dargestellt, bis DOISY und Mitarbeiter sie auch im Schwangerenharn nachwiesen. Sie hat ein Interesse, da ihr Monobenzoat therapeutisch besonders wirksam ist. SCHÖLLER und Mitarbeiter fanden die einmalige Injektion von 10000 ME. des Benzoats wirkungsgleich mit der 5maligen Injektion von 1000 ME. Oestron. 0,1 γ Oestradiol Monobenzoat gilt heute als internationale Benzoateinheit. In dieselbe Gruppe der weiblichen Prägungstoffe gehören noch das Equilin und Equilinin, die von GIRARD und Mitarbeitern aus dem Stutenharn gewonnen wurden.

Bildung. Welcher dieser verschiedenen Stoffe als *das* Follikelhormon angesprochen werden kann, ist noch nicht entschieden. Der Begriff Follikelhormon ist einstweilen biologisch aufzufassen. Es werden darunter nach BUTENANDT alle Stoffe der Oestrongruppe mit Brunstwirkung verstanden. Durch Implantationsversuche ist es erwiesen, daß der reifende Follikel das Brunsthormon bildet. Das Zwischengewebe sowie der Primordialfollikel sind biologisch unwirksam (ZONDEK und ASCHHEIM). Der Follikelsaft ist hormonhaltig. Es ist noch strittig, ob die Granulosazellen oder die Thecazellen das Follikulin bilden. Nach ZONDEK und ASCHHEIM, die an der Wand des sprungreifen Follikels Theca- und Granulosazellen trennen konnten, lieferten erstere im Implantationsversuch Brunsterscheinungen. Ein reifer Follikel enthält etwa 8—12 Einheiten Hormon. Auch in dem Corpus luteum ist Follikelhormon nachgewiesen worden.

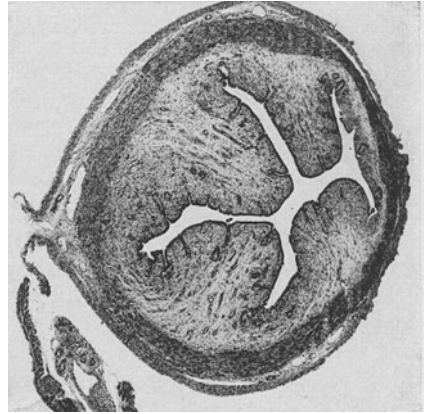
Vorkommen. In dem Harn von Männern und Frauen ist Follikelhormon stets vorhanden. Die Angaben über die im Harn enthaltenen Mengen schwanken sehr. Neuere Untersuchungen ergaben größere Mengen als frühere. Dies hängt damit zusammen, daß bei früheren Untersuchungen die Säurehydrolyse vielfach nicht durchgeführt wurde. Über den Hormongehalt von Harn und Blut während des Menstruationszyklus und während der Gravidität soll später berichtet werden (s. S. 278). Im Männerharn finden sich etwa 50—200 ME. pro Liter. Besonders reich an Follikulin ist der Harn der trächtigen Stute, der Hengstharn und der Hengsthoden. Im Hengstharn finden sich z. B. nach saurer Hydrolyse 100000 bis 200000 ME. pro Liter und im Hengsthoden etwa 66000 ME. (ZONDEK). Die Beobachtung über den reichen Gehalt des Hengsthodens an Follikelhormon spricht dafür, daß das Follikelhormon auch im männlichen Organismus, und zwar im Hoden, gebildet wird. Als Ursprung des im männlichen Harn auftretenden Hormons kommt auch noch die Zufuhr von außen in Frage. Nach ENG werden mit der Nahrung täglich etwa 300—400 ME. aufgenommen. Ein Teil dieser Menge, etwa 30—70 ME., werden auch mit dem Stuhl ausgeschieden. Ob es auch eine extragenitale Entstehung des Brunsthormons gibt, ist noch nicht

entschieden, wird aber von einigen Autoren für wahrscheinlich gehalten. Das Follikulin wird nicht nur durch die Nieren und den Kot ausgeschieden, sondern zum Teil auch im Organismus, und zwar in den Nieren und wahrscheinlich auch in der Leber zerstört (FEE und Mitarbeiter, ROBSON und Mitarbeiter).

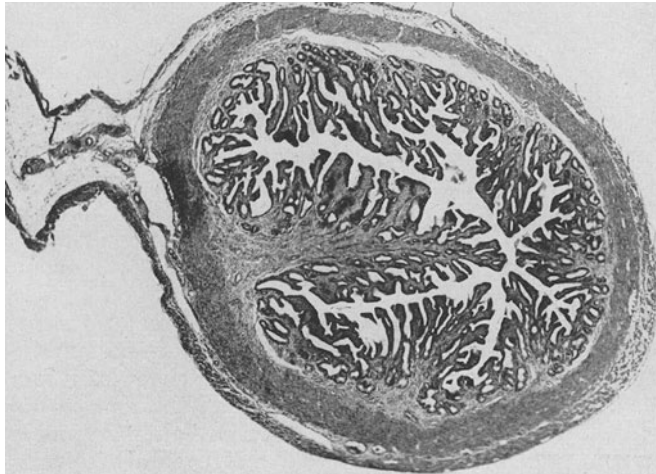
Wirkungen. Das *Brunsthormon* bewirkt beim infantilen wie kastrierten Tier das Auftreten einer Brunst mit den charakteristischen Änderungen des Scheidenabstriches (Schollenstadium) und eine Vergrößerung des Uterus (s. Abb. 76). Die künstlich brünstig gemachten Tiere werden von dem Bock gejagt. Beim geschlechtsreifen Tier wird



a



b



c

Abb. 76a—c. Wirkung von Follikelhormon und Corpus luteum-Hormon auf den Uterus des infantilen Kaninchens (Uterusquerschnitt). a ohne Behandlung, b nach Follikelhormon, c nach Follikelhormon + Corpus luteum-Hormon. (Nach CLAUBERG-Test.)

ein Daueroestrus ausgelöst. Auch die Brustdrüsen werden unter der Hormonwirkung aufgebaut. Beim männlichen Tier bewirkt Follikulin eine Hemmung der Entwicklung des Hodens und eine Ausbildung der Zitzen wie der Brustdrüse. Die Empfindlichkeit der Erfolgsorgane gegenüber dem Follikulin ist sehr verschieden. Die Vagina der Maus, deren Verhalten als Test dient, ist das empfindlichste Organ, das wir kennen. Um eine Vergrößerung des Uterus der Maus zu bewirken, die mit jeder normalen Brunst stattfindet, sind bereits 10—100 ME. erforderlich. Die biologische Einheit ist infolge der hohen Empfindlichkeit der Vaginalschleimhaut außerordentlich klein. Extragenitale Wirkungen

des Follikulins, z. B. auf den Stoffwechsel, sind noch fraglich. Auch die Einwirkungen auf das Pflanzenwachstum, die Blüte und die Fruchtbarkeit, können noch nicht als absolut gesichert gelten.

2. Das Gelbkörperhormon.

Das Progesteron wird an der Uterusschleimhaut des Kaninchens nach dem CORNER-ALLEN-CLAUBERG-Test ausgewertet. Als Kanincheneinheit gilt diejenige Menge, die, an fünf aufeinander folgenden Tagen injiziert, bei drei Tieren eine Umwandlung der Uterusschleimhaut in das Stadium II bewirkt. Als internationale Einheit gilt 1 mg Progesteron.

Experimentell wurde nachgewiesen, daß zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft der Gelbkörper erforderlich ist (FRÄNKEL u. a.). Durch Zufuhr von Extrakten aus dem Gelbkörper läßt sich eine Gravidität nach Entfernung der Ovarien aufrechterhalten. Der wirksame Bestandteil des Gelbkörpers, das Progesteron (VII) (s. S. 267), wurde an vier verschiedenen Arbeitsstätten unabhängig voneinander aus Schweineovar und aus Placenta fast gleichzeitig dargestellt und seine Konstitution, die heute auch durch die Synthese sichergestellt ist, ermittelt. Andere Stoffe mit ähnlicher Wirkung sind heute noch nicht bekannt. Im Harn der graviden Frau findet sich ein chemisch nahe verwandter Körper, das Pregnandiol (VIII), der sich leicht in das Progesteron überführen läßt (BUTENANDT und SCHMIDT) und wahrscheinlich die Form ist, in der das Progesteron zur Ausscheidung kommt.

Als *Bildungsstätte des Progesterons* kennen wir nur den Gelbkörper und die Placenta. Ein Gelbkörper der Frau enthält etwa $\frac{1}{40}$ KE., eine Placenta im 6. bis 8. Schwangerschaftsmonat etwa 10 KE. (ERHARDT). Im Blut der Schwangeren ist das Hormon mit unseren Methoden nicht nachweisbar.

Das *Progesteron bewirkt* den Umbau der Uterusschleimhaut zur prägraviden Phase. Die Uterusmuskulatur wird aufgelockert (s. Abb. 76 a—c). Außerdem ist es eine Funktion des Hormons, das Ei auf seiner Wanderung durch die Tuben zu erhalten (WESTMANN) und nach seiner Einbettung die Schwangerschaft aufrechtzuerhalten. Progesteron hemmt die Ovulation und fördert das Wachstum der Milchdrüse.

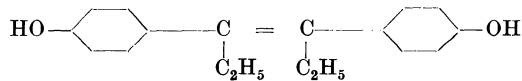
c) Die Beziehungen zwischen weiblichen und männlichen Prägungstoffen und die Wirkungsweise der Sexualhormone.

Das Bauprinzip ist für alle Sexualhormone das gleiche. Die weiblichen Prägungstoffe sind ungesättigte, die männlichen gesättigte bzw. nahezu gesättigte Verbindungen mit höchstens einer Doppelbindung. Die Follikelhormongruppe enthält außerdem nur eine, die Androsterongruppe zwei Methylgruppen im Molekül. Das gemeinsame Vorkommen männlicher wie weiblicher Prägungstoffe bei beiden Geschlechtern, besonders auch der reichliche Follikulingehalt des Hengsthodens hat die Auffassung nahe gelegt, daß beide Gruppen von Prägungstoffen im Organismus ineinander übergehen können. Die nahe chemische Verwandtschaft der Hormone und die Möglichkeit, durch geringfügige Änderungen den einen Körper in den anderen überzuführen, machen dies theoretisch wahrscheinlich, doch liegen sichere Beweise für die Richtigkeit dieser Auffassung noch nicht vor. Sehr große Dosen männlichen Sexualhormons üben bei kastrierten weiblichen Tieren Follikulinwirkung aus, und umgekehrt bewirken große Follikulindosen bei kastrierten Männchen Wachstum der Sexualdrüsen. Antagonistische Wirkungen, derart, daß die Injektion eines gegengeschlechtlichen Hormons die Keimdrüse des betreffenden Tieres zur Atrophie bringt, beruhen auf einer Rückwirkung der Sexualhormone auf die Hypophyse. Die Bildung der gonadotropen Hormone wird durch die Sexualhormone völlig unterdrückt. Es

fällt damit der physiologische Stimulus für die Keimdrüse fort und sie verfällt einer Atrophie. Ein Antagonismus zwischen den weiblichen und männlichen Prärogungsstoffen besteht demnach nicht.

Es ist ohne Schwierigkeiten möglich, z. B. durch Verlagerung einer Doppelbindung im Androstendion (IX a und b) (s. S. 268), aus einem männlichen einen weiblichen Prärogungsstoff zu machen und umgekehrt. Besonders interessant sind die „Zwitterstoffe“, die wie das *Androstendiol* (X) sowohl männliche wie weibliche Wirkungen besitzen. Die Entstehung der Sexualhormone im Organismus aus dem *Cholesterin* (XI) ist durch oxydative Abbaureaktionen vorstellbar (TSCHERNING, BUTENANDT). Es ist aber auch denkbar, daß sowohl Cholesterin als auch die Sexualhormone aus einer noch unbekanntem Vorstufe gebildet werden. Sichere Anhaltspunkte für die Art, wie der Organismus die Bildung dieser biologisch wichtigen Sterine vollzieht, besitzen wir zur Zeit noch nicht.

Über die *Wirkungsweise der Sexualhormone* ist noch relativ wenig bekannt. STEINACH hat gezeigt, daß sie eine starke Hyperämisierung bewirken, die sich nicht nur auf die Sexualorgane beschränkt, sondern besonders auch das Gehirn betrifft. Vielleicht ist es möglich, daß ein Teil der allgemeinen Stimulierung, welche die Sexualhormone ausüben, mit dieser besseren Hirndurchblutung zusammenhängt. Auf die Sexualorgane üben sie einen Wachstumseffekt aus. Die Beobachtung, daß dieser Wachstumseffekt nicht sehr spezifisch ist und sich, abgesehen von den Wirkungen des Progesterons, durch eine ganze Reihe chemisch verwandter Stoffe erzielen läßt, legt die Vermutung nahe, daß die Sexualhormone nur Reizstoffe sind, die nicht in irgendwelche chemischen Umsetzungen eingreifen. Daß die Wirkungen der Sexualhormone auch von chemisch völlig anderen Körpern ausgelöst werden können, haben jetzt ROBINSON und DODDS gezeigt. Diphenylmethanderivate weisen einen schwachen Follikulineffekt auf, der, wenn die Methangruppe durch eine Äthylengruppe ersetzt wird, eine erhebliche Steigerung erfährt. Unter diesen Körpern, die als *Stilbene* bezeichnet werden, erwies sich das *Diäthylstilboestrol*



als besonders wirksam. 0,25 γ dieser Substanz waren wirkungsgleich mit 0,6 γ Oestron. Irgendwelche Unterschiede in der Wirkungsweise dieser Stilbene mit dem Follikulin konnten bisher noch nicht ermittelt werden. Es wurden bereits erfolgreiche Versuche mit der therapeutischen Anwendung der Stilbene durchgeführt.

D. Die Geschlechtlichkeit.

Die hormonale Steuerung der mit der Generation zusammenhängenden Vorgänge spielt eine wichtige Rolle, doch nicht die einzige. Erst in dem voll entwickelten Organismus, erst dann wenn er geschlechtsreif wird, beginnen die Keimdrüsen ihre Tätigkeit. Die Zugehörigkeit zu einem bestimmten Geschlecht ist aber schon im Augenblick der Befruchtung erfolgt. Jede einzelne Zelle des Organismus ist durch ihren Chromosomensatz als männliche oder weibliche Zelle gekennzeichnet. Wir sprechen von zygotischer Sexualität. Die Bedeutung der zygotischen Sexualität für das Wirbeltier und den Menschen ist lange Jahre hindurch unter dem Eindruck der Wirkungen der Sexualdrüsen verkannt worden. Erst heute haben wir erkannt, daß manche Störungen des Sexualcharakters, insbesondere die Zwitterbildungen, in erster Linie Störungen der zygotischen und nicht der hormonalen Sexualität sind. Die gesamten mit der

Fortpflanzung zusammenhängenden Vorgänge bei Wirbellosen sind nur durch zygotische Sexualität bedingt. So ist es unerlässlich, daß wir uns mit den wichtigsten Erkenntnissen der zygotischen Sexualität, wie sie insbesondere durch die ausgedehnte Forschung von R. GOLDSCHMIDT gewonnen wurden, vertraut machen.

I. Die zygotische Geschlechtlichkeit.

Jede Zelle enthält einen väterlichen und einen mütterlichen Chromosomensatz. Für den Sexualcharakter sind bestimmte Geschlechtschromosome maßgebend. In den Chromosomen muß ein stoffliches, vielleicht ein fermentartig wirkendes Agens enthalten sein. Hier beginnen sich die Grenzen zwischen zygotischer und hormonaler Geschlechtlichkeit zu verwischen; denn auch die zygotische Geschlechtlichkeit ist damit hormonaler Natur, wenn es sich auch nur um bestimmte Zellhormone handelt. In der männlichen Zelle haben wir zwei Männlichkeitsfaktoren M und einen Weiblichkeitsfaktor F ¹. In der weiblichen Zelle sind zwei

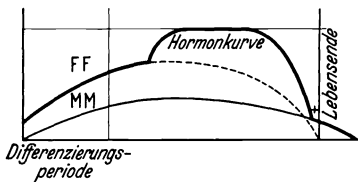


Abb. 77. Kurven der weiblichen Geschlechtlichkeit. Die Hormonkurve steigt steil an, erreicht die physiologische Höhe, sinkt dann ab. Die MM -Kurve wird vor dem Lebensende dominant. Geschlechtsumschlag im Greisenalter.

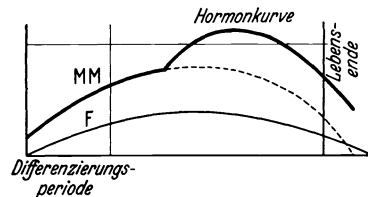


Abb. 78. Kurven der männlichen Geschlechtlichkeit. Die Distanz der Kurven ist größer als in Abb. 77. Die Hormonkurve tritt später auf, steigt langsamer an, sinkt langsamer. Die Kurven der Zellgeschlechtlichkeiten überkreuzen sich erst nach dem Lebensende.

Abb. 77—78. Graphische Darstellung des Zusammenwirkens der zygotischen und hormonalen Geschlechtlichkeit beim Menschen.

Weiblichkeitsfaktoren F und zwei Männlichkeitsfaktoren M . Die männliche Zelle würde also ausgedrückt durch das Symbol MMF , die weibliche durch $MMFF$. Bei der Reifeteilung entstehen zwei Zellen mit nur $\frac{1}{2}$ Chromosomensatz, d. h., wir haben zwei Arten von männlichen Keimzellen, solche mit M und solche mit MF , aber nur eine Art weiblicher Zellen MF . Je nach der Vereinigung solcher Zellen erhalten wir dann wieder MMF oder $MMFF$, d. h. männliche oder weibliche Zellen. Diese Geschlechtschromosomen werden nun bei jeder weiteren Teilung weitergegeben, so daß also jede Zelle unseres Körpers männlichen oder weiblichen Charakter hat. Es wurde nun von GOLDSCHMIDT die experimentell gut begründete Vorstellung entwickelt, daß diesen Faktoren gewisse Stärken oder Valenzen innewohnen. Wenn wir z. B. mit MOSZKOWICZ $F = 40$, $M = 30$ setzen, so würde die männliche Zelle 60 (MM) gegen 40 (F) und die weibliche 60 (MM) gegen 80 (FF) haben, d. h. in dem einen Fall würde die Männlichkeits-, in dem anderen die Weiblichkeitsvalenz überwiegen. Durch ein derartiges Überwiegen des einen Geschlechtes gegenüber dem anderen — man spricht von *Epistase* — ist die normale Geschlechtsentwicklung garantiert. Bei den Wirbeltieren erfolgt die Embryonalentwicklung überwiegend zygotisch. Die Wirbellosen sind mit dem Ausschlüpfen aus der Puppe geschlechtsreif. Der Schmetterling z. B. legt nach relativ kurzer Lebensperiode seine Eier ab und stirbt. Das Wirbeltier hat aber mit seiner Geburt noch eine lange Lebens- und Entwicklungsperiode vor sich, und es ist möglich, daß die Zellgeschlechtlichkeit für diese nicht ausreicht. GOLDSCHMIDT hat die Verhältnisse für den Menschen durch folgende Kurve dargestellt (s. Abb. 77 und 78). Jedes Tier müßte früher oder später bei dem

¹ Die Geschlechtschromosomen werden als X- und Y-Chromosomen, die in ihnen wirksamen Faktoren nach GOLDSCHMIDT als M und F bezeichnet.

Schnittpunkt der beiden Kurven eine Geschlechtsumwandlung erfahren. Bei den Wirbellosen wird dieser Zeitpunkt nicht mehr erreicht. Bei den Wirbeltieren wird dies durch die Sexualhormone verhindert. Die Richtigkeit dieser Vorstellung wurde experimentell bewiesen. Bei jungen genetisch weiblichen Kücken wird nach der Kastration unmittelbar nach dem Schlüpfen ein Ovar, einige Tage später ein Hoden regeneriert. In der Zwischenzeit ist der Schnittpunkt der Kurve gelegen. Auf die Störungen der zygotischen Geschlechtlichkeit und ihre Folgen soll später eingegangen werden. Die zygotische Geschlechtlichkeit mit einer normalen Epistase bedingt in der Embryonalzeit die Entwicklung der zunächst indifferent angelegten Keimdrüse in dem männlichen oder weiblichen Sinne. Die männliche Epistase ist stärker als die weibliche und übt ihren Einfluß während des ganzen Lebens aus, während die weibliche mit dem Klimakterium ihr Ende erreicht (s. Abb. 77 und 78).

II. Die hormonale Geschlechtlichkeit.

Außer den Keimdrüsen, die neben der Produktion der Sexualhormone auch die Aufgabe der Bildung der spezifischen Geschlechtszellen haben, greifen noch die Hypophyse und die Nebennieren in die Vorgänge der Sexualität ein. Der Einfluß der Hypophyse ist indirekter Natur, entsprechend ihrer Hauptfunktion als Regulationsdrüse. Die Nebennierenrinde ist aber wahrscheinlich auch die Bildungsstätte spezifisch androgener bzw. oestrogenen Hormone. Die Hormone haben also die Aufgabe, bei absinkender Epistase „protektiv“ (HALBAN) geschlechtserhaltend zu wirken.

Während der Embryonalzeit besteht keine Produktion der Keimdrüsenhormone. Für die Nebennieren scheint dies jedoch nicht zuzutreffen. Die Nebennieren erleiden mit der Geburt einen sehr auffallenden Umbau, der von GROLLMANN als Untergang einer androgenen Zone, die einen männlichen Prägangstoff bilden soll, gedeutet wurde. VINES wies jetzt bei bestimmten Formen von Virilismus eine fuchsinophile Zone nach, die sich ebenfalls im frühen Embryonalleben findet und bei dem weiblichen Geschlecht während einer relativ kurzen, beim männlichen während einer längeren Periode ein androgenes Hormon bildet, das mit dem Androsteron nicht identisch, aber sehr nahe verwandt ist. Beim weiblichen Geschlecht soll die Bildung eines weiblichen Prägangstoffes stattfinden. Diese Befunde, für die eine Bestätigung von anderer Seite noch aussteht, würden also bedeuten, daß entgegen unserer bisherigen Auffassung bereits in früher Embryonalzeit Hormone auf die Bildung des Geschlechtes einen Einfluß nehmen. Über eine Regulation der Sexualität durch die Nebennieren während der geschlechtsreifen Periode ist wenig bekannt. Die später zu besprechenden Erscheinungen von Virilismus bei Nebennierenrindentumoren beruhen auf einem Rückschlag in die Verhältnisse der Embryonalzeit.

III. Der Einfluß zentral-nervöser Vorgänge auf die Geschlechtlichkeit.

Die Sexualität und der ganze mit ihr zusammenhängende Komplex ist kein Vorgang, der sich nur in den Sexualorganen abspielt, sondern sehr tiefgreifend den ganzen Menschen umfaßt und neben der körperlichen auch eine seelische Komponente hat. Das heißt aber, daß im Gehirn, und zwar sowohl im Großhirn als in den vegetativen Zentren, sich sehr wichtige Vorgänge vollziehen, die zum Teil von den Keimdrüsenhormonen stimuliert werden, zum Teil ihrerseits auf die Hormonbildung der Keimdrüsen einen Einfluß ausüben. Eine besonders wichtige Rolle spielen die Zwischenhirnzentren in den Wechselwirkungen zwischen Keim-

drüsen und Hypophyse. Der ungestörte Ablauf dieser Wechselwirkungen ist nur dann möglich, wenn die nervöse Verbindung zwischen dem Zwischenhirn und der Hypophyse erhalten ist (JUNKMANN und HOHLWEG, EFFKEMANN und HEROLD, WESTMAN und JAKOBSON). Die Wirkung der Keimdrüsenhormone erfolgt nicht unmittelbar auf die Hypophyse, sondern über das Zwischenhirn. Ob es hier ein fest umschriebenes, an eine bestimmte Stelle zu lokalisierendes *Sexualzentrum* gibt, scheint in diesem Zusammenhang unerheblich und ändert jedenfalls an der Tatsache, daß es neben einer zygotischen und hormonalen auch eine zentral-nervöse Sexualität gibt, nichts. Die Bedeutung der zentral-nervösen Sexualität sehen wir einmal in den dem Arzt so vertrauten Rückwirkungen psychischer Vorgänge auf die Sexualität zum anderen in Krankheitsbildern wie der Pubertas praecox bei Zwischenhirntumoren. Letztere Beobachtung scheint auch dafür zu sprechen, daß der Schrittmacher für diese Vorgänge — gewissermaßen die innere Uhr, die für den zeitlich richtigen Ablauf sorgt — auch in den Zwischenhirnzentren zu suchen ist.

So sehen wir also, daß die gesamte Sexualität sehr vielseitig gesteuert und festgelegt wird, durch den Chromosomensatz der Zellen, durch die Hormone des Hypophysenvorderlappens, der Keimdrüse und der Nebennierenrinde, durch das Zwischenhirn und die Großhirnrinde. Alle diese Faktoren greifen eng ineinander ein und es wäre daher falsch, Störungen der Sexualität lediglich unter dem Gesichtspunkt der Keimdrüsenhormone zu betrachten.

IV. Entwicklung und Ablauf der Geschlechtlichkeit beim Manne.

Die Pubertät des Mannes liegt um das 13.—14. Lebensjahr. Mit der Pubertät setzt die innere wie äußere Sekretion des Hodens ein und mit diesen Vorgängen vollzieht sich die Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale, wie Wachsen der Schamhaare, Stimmbruch, Wachsen der äußeren Genitalien und Ausprägung der männlichen Körperformen. Diese Umbildung ist die Folge der Produktion der männlichen Prägnanzstoffe. Sie bleibt beim Kastraten aus. Zugleich mit der körperlichen Wandlung vollzieht sich auch eine psychische Umstimmung, die den Knaben zum Manne werden läßt. Der Mann bleibt während seines ganzen Lebens zeugungsfähig, wenn auch Libido und Potenz mit dem Alter nachlassen. Wir haben kein Recht, biologisch gesehen von einem männlichen Klimakterium zu sprechen, und auch über eine Periodizität der männlichen Sexualität ist nichts Sicheres bekannt (s. S. 288).

V. Entwicklung und Ablauf der Geschlechtlichkeit bei der Frau.

a) Die Pubertät.

Von der Geburt bis zur Zeit der Reife, die beim weiblichen Geschlecht etwas früher eintritt als beim männlichen (etwa 12. Lebensjahr), wird kein Sexualhormon gebildet. Dieser Lebensabschnitt steht ganz unter der Herrschaft derjenigen Faktoren, die das Wachstum steuern. Soweit die Hormone hieran beteiligt sind, hat sich ein Antagonismus zwischen dem Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens und den Keimdrüsenhormonen nachweisen lassen. Nehmen die Keimdrüsen ihre Tätigkeit nicht zur rechten Zeit auf, so resultiert ein Hochwuchs, weil das Wachstumshormon das Übergewicht behält. Umgekehrt konnte im Tierversuch gezeigt werden, daß eine Behandlung von infantilen Mäusen mit Follikulin zu Zwergwuchs führt, der nur durch Wachstumshormon

behothen werden kann (B. ZONDEK). Der Impuls zur Sexualhormonbildung nimmt aber auch von der Hypophyse seinen Ausgang. Beim jugendlichen Tier ist der Gehalt der Hypophyse an gonadotropem Hormon sehr gering, steigt aber mit der Zeit der Geschlechtsreife stark an. Aber auch die Keimdrüsen des infantilen Tieres sind weniger empfindlich gegenüber dem gonadotropen Hormon und zeigen mit dem Zeitpunkt der Reife eine deutliche Steigerung der Empfindlichkeit. Aus welchem Grunde aber die Hypophyse erst zur Zeit der Reife gonadotropes Hormon bildet und die Ovarien ihre Empfindlichkeit ändern, ist durchaus unklar. Der Impuls zur Pubertätsentwicklung geht von der Hypophyse aus. Bei einem hypophysektomierten Tier tritt nie eine Geschlechtsreife ein. Welche Vorgänge innerer oder äußerer Art die Hypophyse veranlassen, die gonadotropen Hormone zu bilden, wissen wir nicht. Den Schrittmacher für den zeitlich richtigen Ablauf dieser Vorgänge müssen wir sicher im Zwischenhirn suchen. Die Bildung des

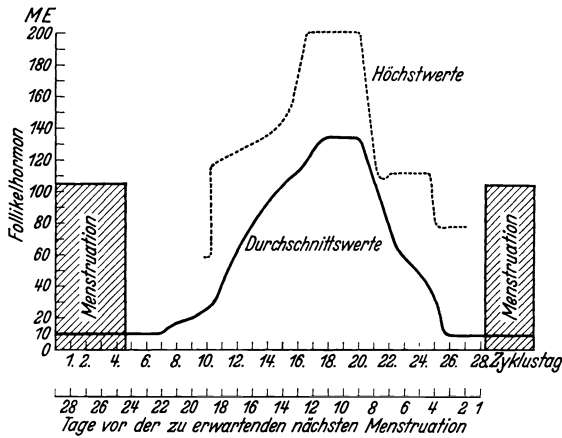


Abb. 79. Follikelhormonausscheidung im Urin während eines normalen mensuellen Zyklus (nach H. STEBKE). Schematisierte Kurve. (Nach C. CLAUBERG.)

Follikulins hat dann die ganze somatische und psychische Umstellung zur Folge, die sich zur Zeit der Pubertät vollzieht.

b) Die Zeit der Geschlechtsreife.

Bei der Frau ist die Keimdrüsentätigkeit durch ihren cyclischen Ablauf und durch Schwangerschaft, Wochenbett und Geburt sehr viel komplizierter als beim Manne. Mit der Pubertät treten einige Menstruationen in unregelmäßiger Reihenfolge auf, bis sich dann nach individuell verschiedenen Zeiträumen ein Zyklus von etwa 3—4 Wochen einstellt. Dieser Zyklus wird durch ein enges Ineinandergreifen von Keimdrüsen und Hypophyse gesteuert. Es ist jedoch nicht richtig, von der Hypophyse als von dem „Motor“ der Sexual-

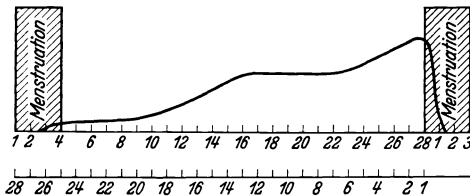


Abb. 80. Kurve des Follikelhormons im Blut (nach FRANK) während eines normalen mensuellen Zyklus schematisiert. (Nach C. CLAUBERG.)

funktion zu sprechen (s. S. 43). Eine geordnete Keimdrüsentätigkeit ist für die Funktion der Hypophyse ebenso notwendig wie umgekehrt. Die Hypophyse produziert das follikelstimulierende Hormon. Dieses gelangt in die Blutbahn und führt zur Reifung des Follikels. In dem Follikel wird in steigendem Maße Follikulin gebildet. Dies bewirkt am Uterus den Aufbau der Schleimhaut. In der Mitte des Zyklus kommt es zum Follikelsprung. Es ist sehr wahrscheinlich, daß auch der Follikelsprung hormonal durch das follikelstimulierende Hormon des Vorderlappens ausgelöst wird. Die in den ersten 14 Tagen langsam ansteigende Follikulinproduktion führt zu einer stetigen Zurückdrängung des follikelstimulierenden Hormons in der Hypophyse und zu einer Förderung der Bildung des

Luteinisierungshormons. Mit dem Follikelsprung sinkt die Follikulinbildung ab, und jetzt bewirkt das Luteinisierungshormon des Vorderlappens die Bildung des Gelbkörpers und damit die Bildung des Progesterons. Dies bewirkt die Umbildung der Uterusschleimhaut zur prägraviden Phase. Gleichzeitig wirkt das Progesteron wieder hemmend auf die Bildung des Luteinisierungsfaktors ein. Ob es ebenfalls die Bildung des follikelstimulierenden Faktors fördert, ist noch nicht sicher erwiesen, aber aus Analogiegründen wahrscheinlich. Kommt es nicht zur Befruchtung, so degeneriert der Gelbkörper, und es folgt die Menstruation. In der letzten Zeit ist wiederholt die Vermutung ausgesprochen worden, daß das Einsetzen der Menstruationsblutung durch ein weiteres, bisher noch unbekanntes „Blutungshormon“ ausgelöst wird, doch ist hierüber noch nichts Sicheres bekannt. Die erneut einsetzende Bildung des follikelstimulierenden Hormons führt zur Reifung des nächsten Follikels. Die Verhältnisse werden durch vorstehendes Schema dargestellt (s. Abb. 79 und 80), in dem gleichzeitig auch die Ausscheidung des Follikulins mit dem Harn, die in der Mitte eines Zyklus ihr Maximum erreicht, eingezeichnet ist.

c) Die Gestationsphasen.

In der *Gravidität* werden nun die Verhältnisse noch weit komplizierter. Zu ihrer Erläuterung gebe ich die Schemata von SIEBKE wieder (Abb. 82), die wohl besser als viele Worte in der Lage sind, uns eine ungefähre Vorstellung von den verwickelten hormonalen Vorgängen zu vermitteln. Die Hormonverhältnisse in der Gravidität sind dadurch noch undurchsichtiger, daß die gonadotropen Hormone des Vorderlappens anscheinend keine oder jedenfalls nur eine sehr untergeordnete Rolle spielen und an ihre Stelle das Chorion und die Placenta als Hormonbildner treten. In diesen Organen wird zunächst ein dem Hypophysenvorderlappen ähnliches Follikelreifungs- und Luteinisierungshormon gebildet, das wir als *Prolan* bezeichnen. Es wird im Harn der Schwangeren schon in den ersten Tagen der Gravidität ausgeschieden und sein Nachweis dient bekanntlich als biologischer Schwangerschaftstest (s. Abb. 81). Außerdem wird in dem Chorion bzw. der Placenta Follikulin und in den späteren Stadien auch Progesteron gebildet. Über die Funktion und die Wirkungen der einzelnen Hormone informieren die einzelnen Tafeln hinreichend. Welchen biologischen Sinn hat nun die Bildung dieser Hormone durch die Placenta? Man nimmt an, daß die Prolanproduktion in erster Linie zur Aufrechterhaltung des Corpus luteum dient, das für die Erhaltung der jungen Gravidität von großer Bedeutung ist. Das Schwangerenharnprolan übt eine besonders starke luteinisierende und eine nur schwache follikelstimulierende Wirkung aus. Die starke Follikulinproduktion hemmt die Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens. Zur Entwicklung und Aufrechterhaltung des Corpus luteum graviditatis tritt daher als Ersatz die Prolanproduktion ein. Die Follikulinbildung hat man mit dem Größenwachstum des Uterus in Zusammenhang gebracht. Follikulin fördert das Wachstum des Uterus, und es ist lokal appliziert, wie es bei der Bildung des Hormons in der Placenta der Fall ist, besonders wirksam. Mit weiter fortschreitender Schwangerschaft fängt das Corpus luteum an, in seiner Funktion nachzulassen, und jetzt wird

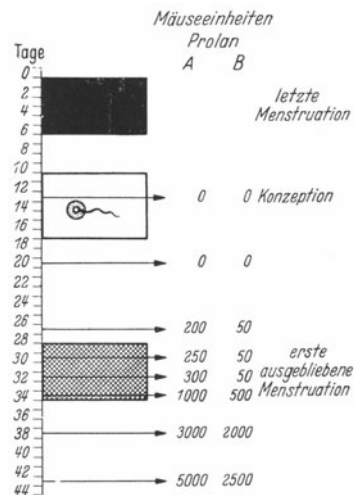


Abb. 81. Prolanausscheidung in den ersten Monaten der Schwangerschaft. (Nach HAMBURGER.)

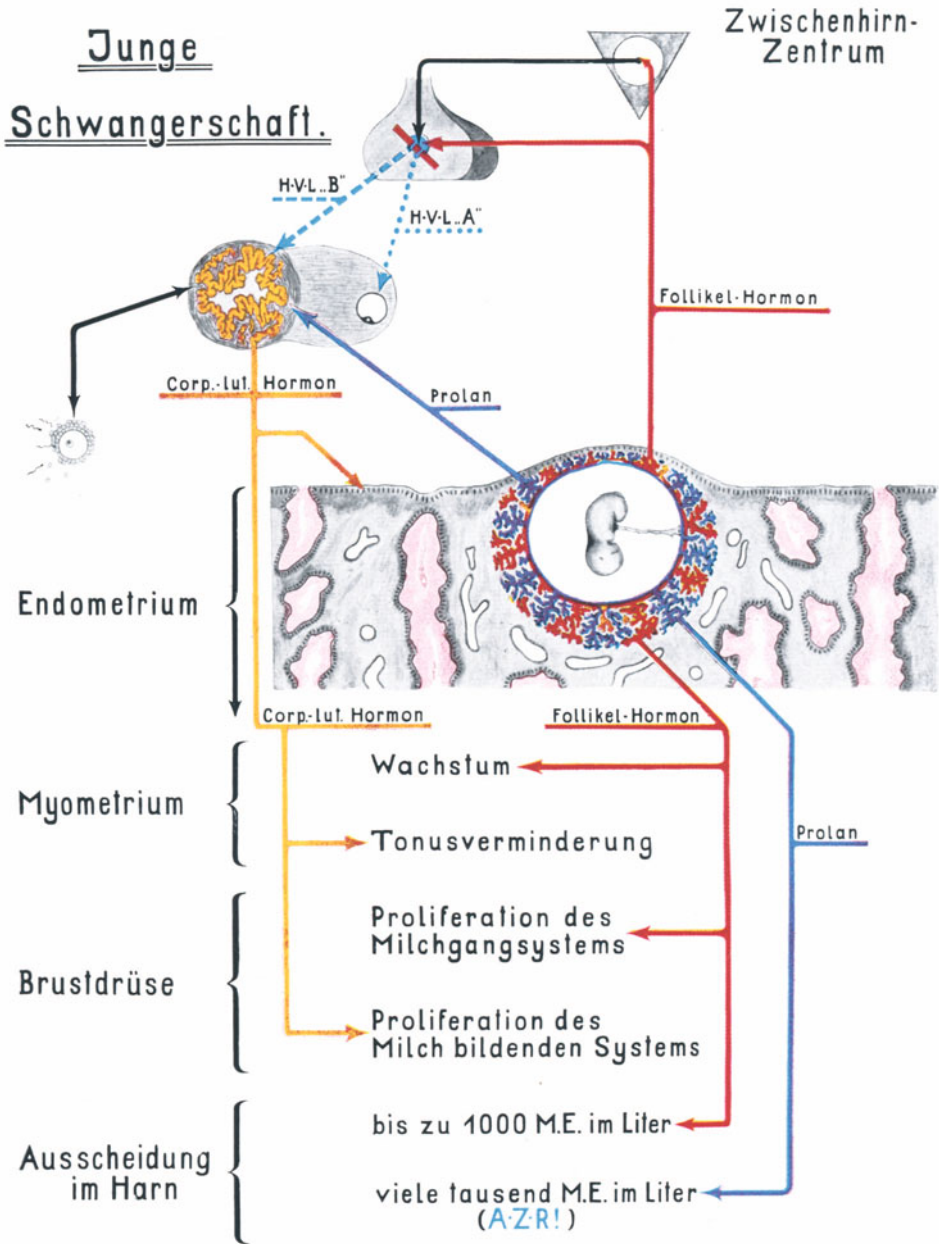


Abb. 82-84. Schematische Darstellung der hormonalen Verhältnisse der Schwangerschaft und Geburt. (Nach **SIEBKE**.)

Erklärungen: blau in Punkten und Strichen = echtes Hypophysenvorderlappenhormon, blau in ausgezogener Linie = Prolan, also fetales Hormon mit gonadotroper Wirkung, rot = Follikelhormon, gelb = Corpus luteum-Hormon, grün in ausgezogener Linie = wechenauslösender Wirkstoff des Hinterlappens, grün in unterbrochener Linie = Vasopressin (Blutdruck erhöhend, Peristaltik steigernd, Diurese hemmend).

auch diese Hormonbildung von der Placenta übernommen. Außerdem haben Follikulin und Progesteron einen Einfluß auf die Brustdrüse, deren Milchgangsystem unter ihrer Wirkung aufgebaut und ausgebildet wird.

Über die Vorgänge mit der *Geburt* und dem *Wochenbett* informieren die weiteren Schemata (s. Abb. 83 und 84). Welche Faktoren die Geburt auslösen ist unbekannt, doch ist es wahrscheinlich, daß auch hier die Hormone eine Rolle spielen (CLAUBERG). Bei der Geburt tritt der Hypophysenhinterlappen in Funktion durch die Bildung und Ausschüttung des oxytocischen Hormons. Die Bedeutung dieses Hormons für die Ausstoßung der Frucht ist auf Grund von Erfahrungen an hypophysektomierten Ratten, die völlig normal gebären, bezweifelt worden, bis jetzt FISHER und Mitarbeiter an Katzen ohne Hypophysenhinterlappen doch eine deutlich verlängerte und erschwerte Geburt beobachteten. Wenn auch der Nachweis eines erhöhten Gehaltes des Blutes an oxytocischem Hormon wegen methodischer Schwierigkeiten noch nicht erbracht ist, so ist doch kein Zweifel daran, daß ein Hormon, von dem wir zur Anregung der Wehentätigkeit so ausgiebigen Gebrauch machen, auch für den normalen Geburtsvorgang von Bedeutung ist. Während der Gravidität schützt das Progesteron den Uterus vor den Wirkungen dieses Hormons. Das Follikulin, dessen Bildung gegen Ende der Gravidität besonders reichlich ist, sensibilisiert den Uterus gegenüber dem Oxytocin. Es bestehen weitere Anhaltspunkte für eine Mehrproduktion an vasopressorischem und antidiuretischem Hormon des Hypophysenhinterlappens. So ist z. B. das Krankheitsbild der Eklampsie, das nach heutiger Auffassung nur eine extreme Verstärkung normaler Vorgänge darstellt, mit guten Gründen auf eine Überproduktion an den Hinterlappenhormonen zurückgeführt worden. Mit der Geburt und Ausstoßung der Placenta hören die Bildung des Prolans, Follikulins und Progesterons schlagartig auf. Dadurch wird die Bildung und Ausschüttung des Prolactins in bzw. aus dem Hypophysenvorderlappen möglich, das nun seinerseits in der durch Follikulin und Progesteron aufgebauten Milchdrüse die Milchsekretion in Gang bringt. Vorher wird die Prolactinbildung durch Follikulin gehemmt. Prolactin seinerseits hemmt wiederum die Bildung der gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens, woraus sich die Tatsache erklärt, daß eine erneute Follikelreifung erst gegen Ende der Stillperiode wieder einsetzt. Gleichzeitig fördert das Prolactin den ganzen Komplex der für die Aufzucht notwendigen Handlungen, die wir als „Mutterinstinkt“ bezeichnen.

d) Das Klimakterium.

Um das 45. Lebensjahr beginnt die Keimdrüsentätigkeit langsam zu erlöschen. Die Ursache hierfür ist noch unbekannt. Sie muß unmittelbar in dem Ovar gelegen sein. Der Hypophysenvorderlappen bildet während der nun folgenden Lebensperiode verstärkt gonadotropes Hormon, da er durch den Fortfall des Follikulins und Progesterons enthemmt ist. Es erscheinen im Harn der älteren Frau jenseits des Klimakteriums nicht unerhebliche Mengen gonadotropen Hormons, das sich biologisch so verhält wie das gonadotrope Hormon des Vorderlappens. Das Ovar wird gegenüber diesem Stimulus refraktär. Das Auftreten von Pubertät und Klimakterium in bestimmten Lebensaltern läßt an tief verankerte rhythmische Vorgänge denken, deren Zusammenhänge wir erst anfangen zu begreifen. Der plötzliche Fortfall der Keimdrüsenhormone bringt die Hypophyse und ihre Hormonbildung in Unordnung. Infolge der engen räumlichen Kopplung der verschiedensten Hypophysenhormone ist es leicht verständlich, daß diese „Unordnung“ sich nicht nur auf die gonadotropen Hormone erstreckt, sondern auch andere Hormone mit einbezieht. Aus diesem Grunde ist das

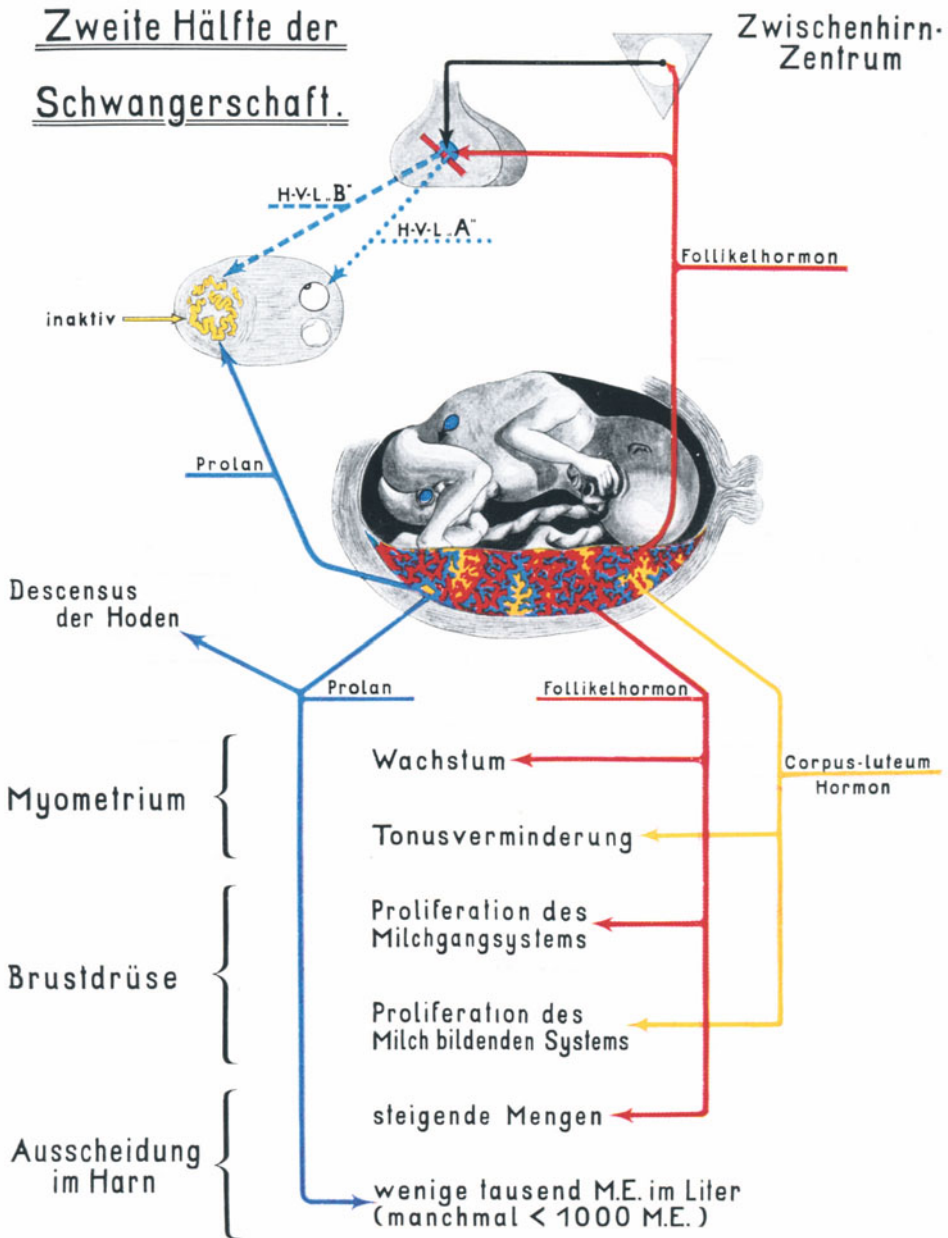


Abb. 83. (Nach SIEBKE.) Erklärungen s. Abb. 82.

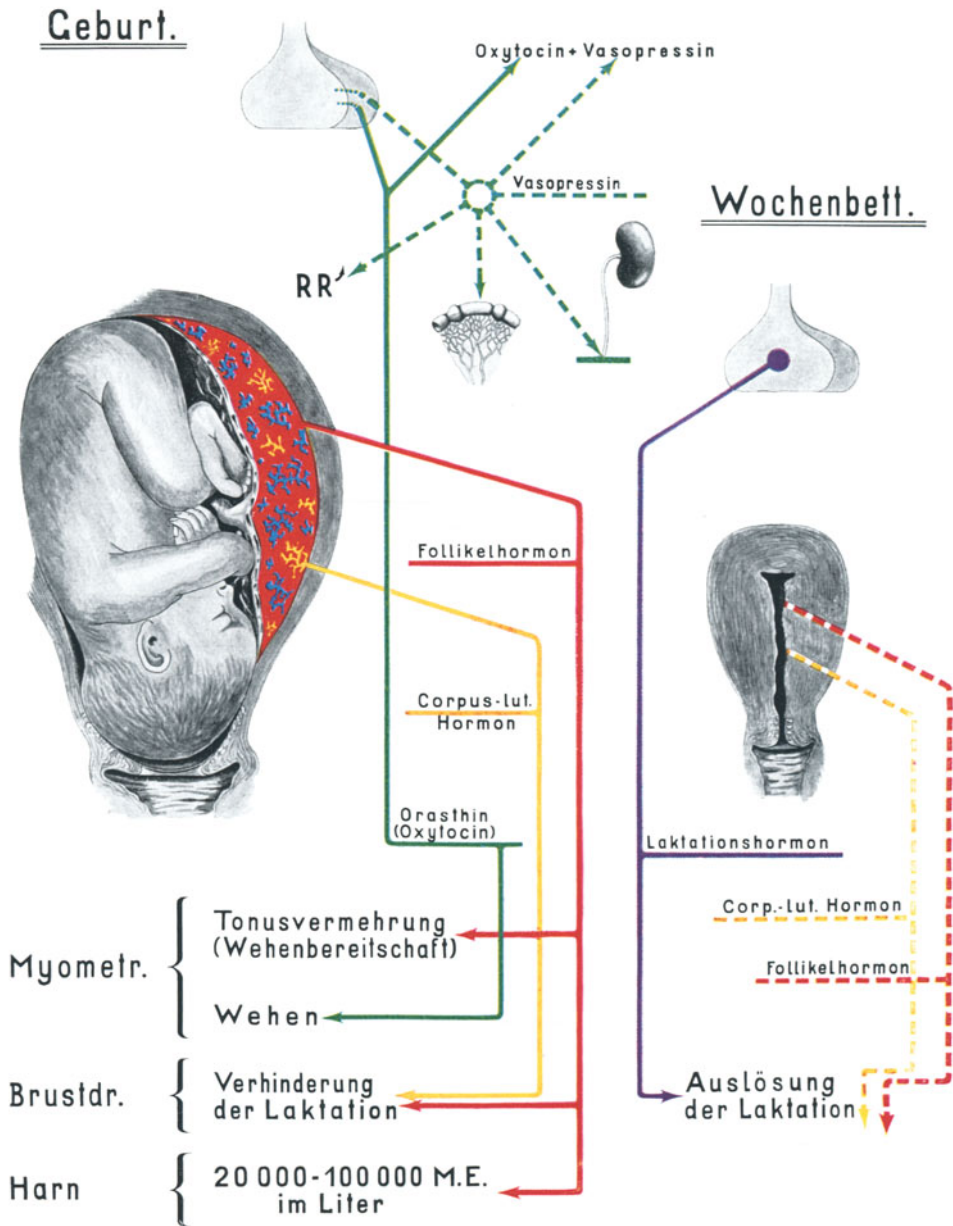


Abb. 84. (Nach STEBKE.) Erklärungen s. Abb. 82.

Klimakterium häufig der Zeitpunkt des Beginnes von Erkrankungen, wie Hochdruck, Diabetes und Basedow, die letzten Endes mit dieser gestörten Hormonproduktion des Hypophysenvorderlappens in Zusammenhang stehen. In diesem Sinne spricht auch die Beobachtung, daß Follikulin sich therapeutisch in der Behandlung derartiger klimakterischer Störungen besonders bewährt hat.

E. Die Krankheiten der Keimdrüsen.

I. Der Hypogenitalismus.

a) Die Kastration.

Die Kastration wird heute beim Manne aus medizinischer Indikation bei Tumoren und bei Tuberkulose der Hoden ausgeführt. Außerdem sieht das Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses für schwere Sittlichkeitsverbrecher die Kastration vor. Als weitere Ursache kommen noch Traumen, wie z. B. Schußverletzungen usw. in Frage. Aus religiösen und anderen Gründen wird die Kastration schon seit Jahrhunderten ausgeführt (Skopzen, Haremswächter) und ist bei Haustieren zur Erzielung eines weichen und wohlschmeckenden Fleisches schon von jeher üblich. In sehr seltenen Fällen kann auch eine angeborene Aplasie der Hoden vorkommen.

Die Kastration muß je nach dem Zeitpunkt, zu dem sie ausgeführt wird, zu anderen Folgen führen. Vor der Pubertät bedingt sie keine auffallenden Symptome. Diese treten erst im Alter von 10—12 Jahren auf. Die Pubertätsentwicklung, die um diese Zeit einsetzt, bleibt aus. Der Genitalapparat bleibt auf infantiler Stufe stehen, die Bart-, Achsel- und Körperhaare kommen nicht zur Ausbildung, die Stimme bleibt hoch, die Haut weich und zart. Das Wachstum gelangt noch nicht zum Abschluß. Infolge verspäteten Schlusses der Epiphysenfugen kommt es zu einem Hochwuchs, der bis zu einer Körpergröße von 2 m führt und durch seine besonderen Proportionen charakterisiert ist. Die Unterlängen überragen die Oberlängen stark, Kopf und Rumpf bleiben relativ klein (s. Abb. 85). Das zusätzliche Wachstum betrifft vorwiegend die unteren Abschnitte der Extremitäten. Die Arme werden relativ lang, die Spannweite übertrifft die Norm, die Hände sind lang und schmal. Das Becken zeigt eine Mittelform zwischen dem weiblichen und männlichen Typ. Der jugendliche Kastrat ist meistens schlank und hochwüchsig, erst im späteren Alter nimmt das Fettpolster zu (s. Abb. 86). Dies zeigt eine Verteilung, wie wir sie von der *Dystrophia adiposogenitalis* her kennen. Libido und Potenz bleiben völlig aus. Die Körperkräfte sind gering. Eine Polyurie ist nicht selten beobachtet worden. Über Stoffwechseländerungen ist wenig bekannt. Der Grundumsatz kann erniedrigt sein. Vasomotorische Labilität ist häufig. Die geistige Entwicklung der Kastraten leidet nicht. In charakterlicher Hinsicht werden sie als mißtrauisch und rachsüchtig geschildert, doch hängt dies mehr mit dem Minderwertigkeitskomplex derartiger Menschen zusammen. Aggressivität, Leidenschaft und Unternehmungslust sind Eigenschaften, die dem Kastraten fehlen. Sie sind apathisch, feige und kindisch, doch bleibt der Kastrat nicht eigentlich infantil, sondern nur indifferent.

Die Altersinvolution vollzieht sich bei Kastraten rascher und früher als bei Gesunden. Sie werden frühzeitig grau, Gesicht und Extremitäten werden mager, während das Abdomen sein Fettpolster behält. Der Tod erfolgt relativ frühzeitig.

Erfolgt die Ausschaltung der Keimdrüsen erst nach der Pubertät, so sprechen wir von *Spätkastraten*. Die als Folge auftretenden Ausfallserscheinungen entwickeln sich innerhalb von 4 Monaten. Die äußeren Genitalien erfahren keine

Änderung mehr. Die Sekundärbehaarung fällt mehr oder weniger vollständig aus, die Haut wird weich und glatt, und es kommt zur Ausbildung des Fettpolsters mit der charakteristischen Anordnung. Es vollzieht sich eine Charakterveränderung, indem auch solchen Menschen Mut, Leidenschaft und Unternehmungslust verloren gehen und sich eine mürrische, depressive Stimmungslage ausbildet. Libido und Potenz

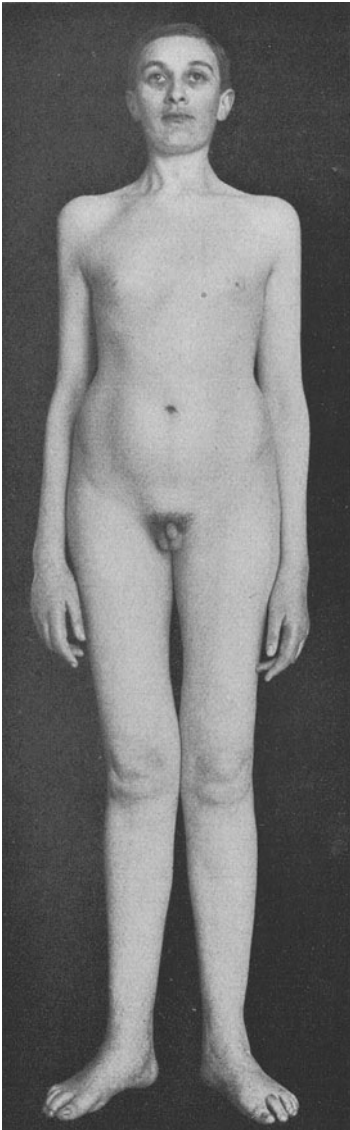


Abb. 85. Fall von Eunuchoidismus. Hochwüchsiger Typus. (Nach W. FALTA.)

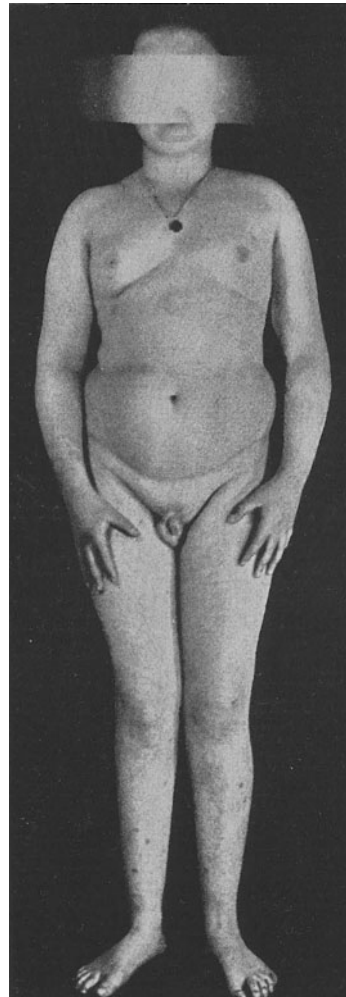


Abb. 86. Fall von Eunuchoidismus. Fetter Typus. (Nach W. FALTA.)

erlöschen in der Regel, doch gibt es hier Ausnahmen. Die *Potentia coeundi* kann auch erhalten bleiben. Dies spricht für eine zentral-nervöse und gegen eine hormonale Auslösung.

Beim *weiblichen Geschlecht* sind Frühkastrate nur sehr selten beobachtet worden. Spätkastration, wie sie durch operative Eingriffe und Röntgenbestrahlung

nicht so selten ist, führt zu dem später noch zu besprechenden Bild des Klimakteriums. Der Unterschied zwischen Kastration und Klimakterium besteht nur darin, daß die Keimdrüsen bei ersterem Ereignis plötzlich ausfallen, während sie im Klimakterium allmählich in ihrer Funktion nachlassen. Aus diesem Grunde entwickeln sich auch bei der Kastration die vom Klimakterium her bekannten Symptome rascher und akuter, besonders dann, wenn sie bei jungen Frauen ausgeführt wird.

b) Der Eunuchoidismus.

Symptomatologie. Von Eunuchoidismus sprechen wir, wenn eine angeborene mangelhafte Entwicklung und Funktion der Keimdrüsen vorliegt. Der Eunuchoidismus unterscheidet sich von der Kastration in gradueller Hinsicht. Die Übergänge zu der Norm sind fließend. Das Krankheitsbild gleicht in seinen charakteristischen Zügen — genitale Unterentwicklung, Hochwuchs, Fettsucht mit typischer Verteilung, fehlende Pubertätsentwicklung — völlig dem Bild des Kastraten. Libido und Potenz können in abgeschwächter Form vorhanden sein. Auch erhaltene Libido bei mangelnder Potenz und umgekehrt ist beschrieben worden. Sterilität ist die Regel. Die Frage, ob sich eine Fettleibigkeit oder ein Hochwuchs entwickelt, hängt nach J. BAUER von der jeweiligen Konstitution ab. In fettleibigen Familien neigt der Eunuch zur Fettsucht, in mageren und hochwüchsigen dagegen zum Hochwuchs.

Bei *Frauen* wird das Krankheitsbild sehr viel seltener beobachtet. Nach NOVAK kann man einen vorübergehenden, nur während der Pubertätszeit auftretenden Typ von einem stationären unterscheiden. Die Wachstumsstörung gleicht der bei männlichen Individuen. Primäre und sekundäre Geschlechtsmerkmale bleiben auf infantiler Stufe stehen. Bei weiblichen Kranken ist jedoch häufig derber Knochenbau, unweibliches Becken, mangelhafte Entwicklung der Mamma, vergrößerte Klitoris und männlicher Behaarungstyp beschrieben worden (BORCHARDT, J. BAUER).

Die *Psyche* der Eunuchoiden ist ebenso wie die der Kastrate nicht infantil, sondern nur indifferent. Es fehlt ihnen ein ausgesprochener Sexualcharakter und ein stärkeres Triebleben in des Wortes weitester Bedeutung. Sie werden als still, scheu, wenig mitteilbar, mit Hemmungen und Minderwertigkeitsgefühlen bei normaler Intelligenz geschildert (TANDLER und GROSS u. a.).

Als besondere Form hat FALTA den *Späteunuchoidismus* abgegrenzt. Er versteht hierunter diejenigen Fälle, in denen in einem bereits ausgereiften Organismus mit zunächst normaler Keimdrüsenfunktion noch während der Periode der Geschlechtsreife eine Dystrophie der Keimdrüsen zur Ausbildung kommt. Die Ursache liegt in Schädigungen, die den Hoden bzw. das Ovar direkt oder indirekt treffen (Syphilis, Gonorrhöe, Mumps, akute Infektion). Die Genitalorgane können sich bei den Späteunuchoiden zurückbilden, die Hoden werden kleiner, und auch bei Frauen ist eine ähnliche Rückbildung von Ovarien und Uterus beobachtet worden. Potenz und Libido fehlen bzw. sind nur abgeschwächt vorhanden. Auch die sekundären Geschlechtsmerkmale bilden sich zurück. Tritt der Keimdrüsenausfall zur Zeit der Pubertät auf oder kurz vorher, so kann es noch zur Entwicklung des eunuchoiden Hochwuchses kommen.

Pathologische Anatomie und Ätiologie. Der Eunuchoidismus beruht auf einer angeborenen Unterentwicklung der Hoden. Die Testes sind stark untergewichtig und zeigen eine Atrophie des regenerativen Apparates, nicht selten mit reichlich Zwischenzellen. Die Spermatogenese kann spärlich vorhanden sein. Der *Späteunuchoidismus* ist die Folge von Erkrankungen, welche die Keimdrüsen unmittelbar oder mittelbar schädigen. Entwicklungshemmungen anderer Art, wie Kryptorchismus oder ein offener Leistenkanal, sind Symptome, die bei dem

angeborenen Eunuchoidismus selten vermißt werden und auf eine zwittrige Anlage hinweisen. Auch Epilepsie und Idiotie finden sich nicht selten mit Eunuchoidismus kombiniert. Diese Beobachtungen zeigen, daß ein konstitutionelles Moment als Ursache eine Rolle spielt.

Es ist eine schwer zu entscheidende Frage, ob alle Symptome der Kastration und des Eunuchoidismus die unmittelbare Folge des Keimdrüsenausfalles sind. Rückwirkungen des Keimdrüsenausfalles auch auf das übrige inkretorische System, insbesondere auf die Hypophyse, sind sicher vorhanden; so ist vielfach die Möglichkeit diskutiert worden, wieweit Fettsucht und Hochwuchs nur durch eine sekundäre Mitbeteiligung der Hypophyse bedingt sind. Beim Tier entwickeln sich nach Entfernung der Keimdrüse in der Hypophyse besondere Zellen, die Kastrationszellen und eine Zunahme der Zahl der Basophilen. Beim Menschen zeigen die eosinophilen Zellen eine Vermehrung (BERBLINGER). TANDLER und GROSS haben eine Gewichtszunahme der Hypophyse festgestellt. Das gonadotrope Hormon wird bei Kastraten, ähnlich wie nach dem Klimakterium, in vermehrter Menge mit dem Harn ausgeschieden, während der Gehalt des Harns an Sexualhormonen stark zurückgeht. Alle diese Befunde sprechen dafür, daß sich die Hypophyse in einem Zustand veränderter Tätigkeit befindet. Auf den Antagonismus zwischen Keimdrüsenhormon und Wachstumshormon sei an dieser Stelle nochmals hingewiesen. Der Ausfall der Sexualhormone hat eine längerdauernde Produktion des Wachstumshormons zur Folge. Zwischen hypophysärem Riesenhochwuchs und eunuchoidem Hochwuchs bestehen mancherlei Parallelen, die unter anderem nach FALTA auch darin zum Ausdruck kommen, daß Eunuchen gelegentlich akromegale Züge zeigen. Man wird also nicht fehlgehen in der Annahme, daß der Hochwuchs des Eunuchen die Folge einer gestörten Hypophysentätigkeit ist und unmittelbar mit den Sexualhormonen nichts zu tun hat. Auf die Bedeutung der übergeordneten Zwischenhirnzentren für die Genese des Eunuchoidismus hat besonders FALTA hingewiesen, der glaubt, daß der primäre Sitz der Störung in vielen Fällen in diesen Regionen zu suchen ist.

Diagnose und Differentialdiagnose. Die Diagnose des Eunuchen bzw. des Eunuchoidismus, ist in ausgeprägten Fällen nicht schwierig. Notwendig ist es nur, zu entscheiden, ob die vorhandene Störung ihre primäre Ursache in den Keimdrüsen hat. Bei den Krankheiten aller anderen endokrinen Drüsen, insbesondere der Hypophyse, kann sich sekundär auch eine Minderfunktion der Keimdrüsen entwickeln. Insbesondere die *Dystrophia adiposogenitalis* kann manchmal schwer von dem Eunuchoidismus abgegrenzt werden, doch fehlt bei ersterer gewöhnlich die für letzteren charakteristische Wachstumsstörung.

Auch die verzögerte Bildung der Knochenkerne, die für *Dystrophia adiposogenitalis* charakteristisch ist, ist beim Eunuchoidismus nicht vorhanden. Differentialdiagnostisch muß weiter der Infantilismus in Betracht gezogen werden. Einen Hochwuchs gibt es beim Infantilismus nicht, und auch die Psyche des Eunuchen ist nicht, wie wiederholt betont, infantil.

Therapie (s. S. 305).

e) Störungen der Keimdrüsenfunktion beim Weibe.

Die Störungen der Keimdrüsenfunktion beim Weibe sollen hier nur in den Grundzügen dargestellt werden, da sie ganz in das Gebiet des Gynäkologen gehören und zahlreiche zusammenfassende Darstellungen hierüber von berufener Seite vorliegen.

Eine Hypofunktion der Ovarialtätigkeit, die sich in unregelmäßigen, schmerzhaften und schwachen Menstruationen äußert und mit verminderter Fruchtbarkeit, Hypoplasie der inneren Genitalien, Neigung zu Neurosen einhergeht,

findet sich besonders häufig bei schlanken, asthenischen oder auch bei einem mehr pyknischen und zur Fettsucht neigenden Typ. Diese Formen der Amenorrhöe bzw. Oligomenorrhöe entwickeln sich entweder mit der Pubertät (primäre Amenorrhöe) oder sie treten nach einer Zeit normaler Ovarialfunktion nicht selten nach Geburten auf (sekundäre Amenorrhöe). Die primäre Amenorrhöe, die mit einem allgemeinen Infantilismus verbunden ist, deutet immer darauf hin, daß die Ursache der Störung in dem übergeordneten Steuerungsmechanismus, in Hypophyse und Zwischenhirn gelegen ist. Die sekundäre Amenorrhöe läßt mehr an eine primäre Minderfunktion der Ovarien als Ursache denken. Eine weitere Reihe von Zyklusstörungen im geschlechtsreifen Alter, die sich in Regelanomalien äußern, wie in einem verkürzten oder verlängerten Zyklus oder in zu starker Regelblutung infolge ungenügender Kontraktion als Folge einer Hyperplasie des Uterus, können ebenfalls in hormonalen Störungen der Ovarialtätigkeit ihre Ursache haben.

d) Das Klimakterium.

1. Das männliche Klimakterium.

Es gibt genügend Beispiele dafür, daß der Mann bis ins hohe Alter potent und zeugungsfähig bleibt. Biologisch gesehen gibt es ein männliches Klimakterium, das, wie beim Weibe, mit einem völligen Sistieren der Keimdrüsenfunktion einhergeht, nicht. Es ist daher nicht gerechtfertigt, diejenigen Fälle, in denen beim Manne zwischen 50 und 60 Jahren Stimmungsschwankungen, vasomotorische Störungen, Nachlassen der Spannkraft und Leistungsfähigkeit auftreten, als männliches Klimakterium zu bezeichnen. Es liegen hier mehr die Zeichen der herannahenden Altersinvolution vor, zu denen naturgemäß auch ein Nachlassen der Keimdrüsenfunktion gehört.

2. Das weibliche Klimakterium.

Das weibliche Klimakterium ist ein sehr komplexer Vorgang. Nach einer gelegentlich anfangs vermehrten Tätigkeit des Follikelapparates, die aus einer vermehrten Follikulinausscheidung mit dem Harn geschlossen werden muß, setzt die Follikulinbildung allmählich aus. Dies führt zu einer vermehrten Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens, die sich in einer Ausscheidung des follikulotropen Vorderlappenhormons mit dem Harn äußert. Diese bleibt für den Rest des Lebens unverändert bestehen. Die Umstellung im endokrinen System ist nicht nur auf die Ovarien beschränkt, sondern zieht über die Hypophyse das ganze endokrine System in Mitleidenschaft. Bei der wiederholt betonten engen Kopplung des endokrinen mit dem vegetativen System wird auch dieses in die Störung mit einbezogen. Die Schwere der Erscheinungen ist damit abhängig von der Stabilität bzw. Labilität dieser Regulationen, die Dauer der Erscheinungen von dem Zeitpunkt, zu dem sich beide Systeme auf einen neuen Gleichgewichtszustand eingespielt haben. Aus diesen so komplexen Vorgängen erklärt sich die große Mannigfaltigkeit der klinischen Symptome.

Das Klimakterium, d. h. die Zeit zwischen dem 40. bis 50. Lebensjahr, ist daher nicht selten der Beginn endokriner Krankheiten, wie Basedow, Myxödem, Diabetes, Fettsucht, von Erkrankungen des Stoffwechsels und essentieller Hypertonie. Wenn auch derart ausgeprägte Krankheitsbilder nicht die Regel sind, so können wir doch häufig Symptome feststellen, die in der Richtung dieser Krankheitsbilder liegen. Nicht selten beobachten wir auch das Auftreten gewisser männlicher Zeichen, wie Behaarung am Kinn und der Oberlippe, Tieferwerden der Stimme und kräftiger Körperbau mehr nach dem männlichen Typ. Fast nie vermißt man Störungen des vegetativen Nervensystems. Hierher gehört das

häufigste Symptom, die Hitzewallung, die auf einer Labilität der Gefäßinnervation beruht. Stimmungslage und Psyche sind überwiegend depressorisch, auch echte Psychosen können zum Ausbruch kommen.

II. Hypergenitalismus.

a) Hypergenitalismus beim Manne.

In der Norm sind die Schwankungen der Intensität des Geschlechtstriebes erheblich. Es ist schwierig, die Grenze zu einem Hypererotismus, der als pathologisch angesprochen werden muß, zu ziehen. Noch schwieriger ist es, einen solchen Zustand auf eine hormonale Überproduktion zurückzuführen. Sexualempfindung und Sexualtrieb sind sehr komplexe Vorgänge, in denen die Hormonproduktion der Keimdrüsen nur einen Faktor darstellt. In der französischen Literatur (CARNOT und BAUFFLE) findet sich ein bestimmter Menschentyp als hierhergehörig beschrieben. Diese Menschen sind klein, mit kurzem Hals, kurzen Gliedern, gerötetem Gesicht, stark entwickelten äußeren Genitalien, starker Behaarung und starker Schweißsekretion. Sie werden als unverträglich und aggressiv geschildert. FANCHER beschrieb einen 20jährigen Mann, dessen Hoden gänseeigroß waren, der einen kräftigen Körperbau zeigte und an Perioden starker innerer Unruhe litt, in denen es häufig zu Tätlichkeiten kam und in denen er wiederholt mit dem Gesetz in Konflikt geriet. Nach Entfernung eines Hodens, der mit Erfolg bei einem Kranken mit Eunuchoidismus implantiert wurde, waren die Zustände verschwunden.

b) Hypergenitalismus bei der Frau (Granulosazelltumoren).

Symptomatologie. Es gibt gewisse, vom Ovarialgewebe ausgehende Tumoren, die bei der Frau zu einer Hyperfeminisierung führen. Die Erkrankung ist nicht ganz selten. Sie kann sich in jedem Lebensalter entwickeln und zeigt einen Häufigkeitssgipfel zur Zeit des Klimakteriums. Bis zu der Erkrankung haben die Frauen eine normale Ovarialfunktion, wenn es auch auffällt, daß anamnestic Regelanomalien sehr häufig angegeben werden. Die Mehrzahl der Frauen hat geboren. Das wichtigste Symptom sind gehäuft auftretende Blutungen, die besonders vor der Pubertät oder auch jenseits des Klimakteriums alarmierend wirken. Es macht sich eine Hyperfeminisierung bemerkbar. Die Brüste zeigen eine sehr starke Entwicklung und es kann sogar zu einer leichten Milchsekretion kommen. Der Uterus ist vergrößert. Schließlich machen sich die Symptome eines Bauchtumors bemerkbar, der zu Ascites führen kann und gelegentlich durch Stildrehung alarmierende Symptome hervorruft. In seltenen Fällen folgt auf eine Periode unregelmäßiger Blutungen eine Amenorrhöe. Bei dieser Amenorrhöe fanden BENDA, E. J. KRAUS u. a. Granulosazelltumoren mit Gewebepartien, die Corpus luteum-Zellen ähnelten. Es ist klinisch sehr wahrscheinlich, daß diese Progesteron bilden und dadurch die Amenorrhöe ähnlich wie ein Corpus luteum persistens verursachen. Für die übrigen Fälle ist die Ausscheidung großer Mengen Follikulin und ein erhöhter Follikulin-gehalt des Blutes charakteristisch.

Pathologische Anatomie und Ätiologie. Die Granulosazelltumoren entwickeln sich aus nicht ausdifferenzierten und nicht zur Follikelbildung verwendeten Granulosazellhaufen (R. MEYER). Die Follikel selbst sind nicht der Ausgangspunkt der Tumoren. Histologisch zeigen die Tumoren ein sehr wechselndes Bild, das zur Aufstellung verschiedener Formen geführt hat, die hier nicht weiter erörtert werden sollen. Es finden sich durch Bindegewebe voneinander abgetrennte Epithelherde, die dem Keimepithel ähnlich sehen und auch

follikel-ähnliche Bilder mit Höhlenbildung zeigen. Cysten, Degenerationsherde, Blutungen und Gewebspartien mit Corpus luteum-ähnlichem Aussehen sind nicht selten.

Daß diese Tumoren Follikulin bilden, hat R. MEYER aus dem histologischen Befund wie aus dem klinischen Bild bereits mit Sicherheit geschlossen. Wir finden alle diejenigen Zeichen, die für eine erhöhte Follikulinbildung sprechen, wie einen vergrößerten Uterus mit hyperplastischer Schleimhaut und vergrößerte Brüste. Durch Implantation von Tumoren ist der erhöhte Follikulingehalt erwiesen. In demselben Sinne spricht das Auftreten großer Mengen von Follikulin in Blut und Harn. Letzterer Befund fehlt nur dann, wenn bei gleichzeitig bestehender Amenorrhöe eine Luteinisierung des Tumors vorliegt.

Diagnose und Prognose. Die Diagnose des Krankheitsbildes ist nach dem Vorhergesagten nicht schwer, wenn bei gleichzeitigen Zeichen eines Bauchtumors eine Hyperfeminisierung besteht und außerdem der Nachweis erhöhter Follikulinmengen in Harn und Blut erbracht wird. Die Prognose ist von der Therapie abhängig. Die operative Beseitigung der Tumoren führt zur raschen und vollständigen Heilung. Obwohl die Tumoren pathologisch-anatomisch den malignen Geschwülsten zugerechnet werden, ist im klinischen Sinne eine Malignität nur in etwa 5% vorhanden. Ein Teil der Fälle kam allerdings so spät zur Operation, daß diese nicht mehr durchführbar war.

Therapie. Als Therapie kommt nur die Operation in Frage, die relativ rasch eine vollständige Heilung zur Folge hat. Da die Tumoren sich fast nie doppelseitig finden, tritt das restierende Ovar sehr bald wieder in eine normale Funktion. Nach KLAFFEN wurden in 5% der bisher beschriebenen Fälle Rezidive beobachtet. Falls Malignität vorliegt, empfiehlt sich eine postoperative Röntgen-nachbestrahlung.

III. Pubertas praecox.

Pubertas praecox, d. h. die vorzeitige Geschlechtsreife, ist ein Symptomenkomplex, der durch die verschiedensten Ursachen ausgelöst werden kann. Der Zeitregulator, von dem eingangs gesprochen wurde, wird durchbrochen, und es wird eine Entwicklung zu einer Zeit vorweggenommen, zu der sie gewöhnlich noch nicht stattfindet. Nur in den seltensten Fällen wird diese Entwicklung wirklich bis zu Ende durchgeführt. Meistens kommt es nicht zu einer vollständigen Reifung der Keimdrüsen bis zur vollen Funktionstüchtigkeit, und häufig bleibt auch die geistige Entwicklung der Pubertät aus bzw. wird nur unvollkommen durchgeführt. Das Wachstum ist anfangs beschleunigt, das Skeletwachstum und die Verknöcherung der Knochenkerne macht rasche Fortschritte. Der vorzeitig einsetzende Epiphysenschluß führt dann aber im Endeffekt zu einem kleinen, meist aber sehr kräftigen Körperbau.

Aus dem Symptomenkomplex der Pubertas praecox lassen sich mit OREL 3 Gruppen unschwer unterscheiden, und zwar 1. die primär-konstitutionelle, 2. die endokrin oder hormonal bedingte und 3. die cerebral und epiphysär bedingte Pubertas praecox.

a) Die primär-konstitutionelle Pubertas praecox.

Das Pubertätsalter zeigt bereits in der Norm eine Fluktuation um einige Jahre, und bekannt ist auch, daß es hier erhebliche Unterschiede in den verschiedensten Volksgruppen gibt, die zum Teil rassisch, zum Teil aber auch klimatisch bedingt sind. Nun kennen wir aber eine Reihe von Fällen, in denen die Pubertät ohne eine nachweisbare Störung cerebraler oder endokriner Natur in

relativ frühen Jahren auftritt. Derartige Fälle sind ausgesprochen familiär. Alle Geschwister und auch die Eltern solcher Kinder können dieses Phänomen aufweisen. Diese Form der Pubertas praecox führt zu einer völligen Entwicklung der Keimdrüsen der sekundären wie primären Geschlechtsmerkmale. Sie kann schon sehr früh auftreten. Besonders eindrucksvoll ist z. B. eine Beobachtung von BODD, der ein Mädchen beschrieb, das am Ende des 1. Lebensjahres menstruierte und mit 8 Jahren schwanger wurde und ein Kind gebar, das ebenfalls sehr bald die Zeichen der Frühreife aufwies. Die Entwicklung der Pubertät entspricht in diesen Fällen nicht ganz der Norm, doch ist auch in geistiger Hinsicht eine Frühreife zu konstatieren. Das Skelettwachstum eilt dem Alter voraus. Die Verknöcherung der Epiphysenzone erfolgt vorzeitig. RUSCH und Mitarbeiter haben jetzt bei drei Geschwistern unter 10 Jahren mit Pubertas praecox männliche Sexualhormone im Harn nachgewiesen. Das einzig abnorme dieser Fälle liegt darin, daß eine an sich normale Entwicklung zur falschen Zeit erfolgt. Die innere Uhr geht erheblich vor. Die Diagnose dieser Fälle läßt sich im wesentlichen nur per exclusionem stellen. Ein wichtiger Hinweis ist das familiäre Vorkommen, das bei den anderen Gruppen nicht beobachtet wird.

b) Die hormonale Pubertas praecox.

Bei der hormonalen Gruppe können wir Fälle unterscheiden, die durch Tumoren der Keimdrüsen und solche, die durch Tumoren der Nebennierenrinde verursacht werden. Die Nebennierentumoren bewirken, wie bereits S. 250 besprochen, wenn sie bei weiblichen Individuen auftreten, gleichzeitig einen Geschlechtsumschlag. Sie kommen fast nur bei weiblichen Individuen zur Beobachtung. Unter den Keimdrüsentumoren spielen die Granulosazellentumoren, die große Mengen von Follikulin produzieren, die Hauptrolle (s. S. 289), sie führen im Vorpubertätsalter zu einer vollwertigen Entwicklung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale. Die geistige Entwicklung hält meistens hiermit nicht Schritt. Analoge Fälle bei Knaben als Folge von Testistumoren — meistens Sarkome bzw. Teratome — sind relativ selten. Die „Reife“ bleibt in diesen Fällen, sowohl in somatischer als in psychischer Beziehung, unvollkommen.

c) Die zentral-nervöse Pubertas praecox.

Pubertas praecox als Folge von *Zirbeltumoren* (s. S. 114), die nur bei Knaben beobachtet werden, ist in ihrer Genese — ob hormonal oder zentral-nervös — noch umstritten. Da durchaus ähnliche Krankheitsbilder als Folge von Hirntumoren oder bei entzündlichen Prozessen im Zwischenhirn beobachtet worden sind, neigen die meisten Autoren (s. z. B. BERBLINGER) zu der Annahme, daß es sich hier um eine analoge Entstehung handelt wie bei den Zirbeltumoren. Diese können einmal durch Druck das Zwischenhirn schädigen; zum anderen weist die Zirbeldrüse so enge nervöse Verbindungen mit den Zwischenhirnzentren auf, daß BERBLINGER sie als ein zusammengehöriges System auffaßt. Die sich entwickelnde Pubertas praecox ist nur in seltenen Fällen in somatischer wie in psychischer Beziehung vollständig.

Die folgende Tabelle 15 stellt noch einmal die verschiedenen Symptome der Formen zusammen und führt diejenigen Zeichen auf, die eine differentialdiagnostische Abgrenzung der Formen voneinander ermöglichen. In therapeutischer Hinsicht bestehen bei Gruppe I und III keine Möglichkeiten, die Gruppe II läßt sich durch operative Beseitigung der die Störung hervorrufenden Tumoren heilen.

Tabelle 15. Die verschiedenen Formen der Pubertas praecox.

Gruppe	Geschlecht	Grad der Reife Geschlechtsmerkmale		Psyche	Hormon- auscheidung im Harn	Ursache	Therapie	Prognose		
		primär	sekundär							
I. Primär konstitutionell	♂ u. ♀ Gleich häufig	Volle Reife Sexuell funktions- tüchtig		Weitgehend entwickelt	Sexual- hormone in einer Menge wie bei Erwachsenen	Konstitutionell	∅	Gut		
		II. Hormonal a) durch Keim- drüsenhormon	♂	Unvoll- kommen	Weitgehend	Kindlich	Große Mengen Prolan A u. B Follikulin	Hodensarkome oder Teratome	Opera- tion	Schlecht
			♀	Volle Reife	Unvoll- ständig entwickelt	Kindlich	Androgene Substanz	Granulosa- zelltumoren	Opera- tion	Gut
b) durch Neben- niereinhormon	♂	Unvoll- kommen	Volle Reife kindlicher Herkules	Kindlich	Androgene Substanz	Carcinome der Nebennierenrinde	Opera- tion	Schlecht		
	♀	Unschlag zu dem männlichen Geschlecht	Kindlich	Androgene Substanz	Adenome der Nebennierenrinde	Opera- tion	Gut			
III. Zentral-nervös a) durch Epiphysen- tumoren	Nur ♂	Fast volle Reife		Altklug	∅	Zirbeltumoren	∅	Schlecht		
		Unvoll- kommen		Weitgehend	Kindlich	∅	Tumoren und Entzündungsprozesse im Zwischenhirn	∅	Schlecht	

IV. Die Intersexualität.

Von Intersexualität sprechen wir, wenn eine mehr oder minder starke Mischung männlicher wie weiblicher Zeichen bei demselben Individuum besteht, eine nicht sehr häufige, aber theoretisch um so interessantere Abwegigkeit von der Norm, die schon seit Jahrhunderten bei Menschen und Tieren beobachtet wurde. Bis vor kurzem nur ein Raritätenkabinett, sind wir durch unsere heute in dem einleitenden Kapitel dargelegte Auffassung über das Wesen der Sexualität jetzt in der Lage, die hierher gehörigen Krankheitsbilder einzuordnen und beginnen wir, ihre Genese zu verstehen. Gemäß der eingangs gegebenen Darstellung, daß zwei Faktoren die Geschlechtlichkeit bedingen, der in jeder Zelle vorhandene Chromosomensatz und die Hormone, soll hier der Versuch unternommen werden, auch die Intersexualität in eine zygotisch und in eine hormonal bedingte zu trennen. Man muß sich nur darüber klar sein, daß diese Einteilung insofern etwas willkürlich ist, als bei einer Störung der zygotischen Intersexualität die Anlage der Keimdrüsen gleichfalls mitgestört wird und dadurch später eine hormonale notwendig mit hinzutritt. Für die hormonale Sexualität ist häufig eine Schwäche der zygotischen die Voraussetzung. Von diesen Einschränkungen abgesehen läßt sich aber eine Reihe von Krankheitsbildern befriedigend durch diese Auffassung verstehen und erklären.

a) Die zygotisch bedingte Intersexualität.

1. Physiologische Vorbemerkungen.

Von grundlegender Bedeutung sind hier wiederum die Forschungen von RICHARD GOLDSCHMIDT geworden. Wir haben eingangs bereits die Lehre von GOLDSCHMIDT über die Epistase entwickelt, d. h. die Vorstellung, daß den Männlichkeits- und Weiblichkeitsfaktoren gewisse Valenzen innewohnen, die ein bestimmtes Kräfteverhältnis zueinander haben. Das Überwiegen der Männlichkeitsfaktoren in der männlichen, bzw. der Weiblichkeitsfaktoren in der weiblichen Zelle bedingt das männliche, bzw. weibliche Geschlecht. Bei Kreuzung gleicher Rassen fand GOLDSCHMIDT immer ein wohl ausgewogenes Kräfteverhältnis, und das Auftreten von Intersexen wurde nicht beobachtet. Bei Kreuzungen ungleichwertiger Rassen treten jedoch Intersexe auf, die nach diesen wohl begründeten Vorstellungen ihre Ursache darin haben, daß z. B. bei einem Männchen F größer war oder eine höhere Valenz hatte als MM . Diese ungleiche Epistase hat nun in der frühen Embryonalentwicklung einen Geschlechtsumschlag zur Folge. Für den Grad der Störung und die Mischung männlicher Merkmale mit weiblichen Merkmalen bei dem resultierenden Zwitter ist nun der „Drehpunkt“, an dem dieser Geschlechtsumschlag stattfindet, von ausschlaggebender Bedeutung. Diese Lehre von dem Drehpunkt hat sich als ungeheuer fruchtbar erwiesen, da sie Licht in eine verwirrende Fülle von Einzelbeobachtungen an Zwittern warf, die man bis dahin vergebens versucht hatte, auf Grund der vorhandenen Symptome einzuordnen und zu registrieren. MOSZKOWICZ zeigte durch seine entwicklungsgeschichtlichen Studien, daß diese zunächst an hormonlosen Tieren gewonnenen Erkenntnisse auch für den Menschen zutreffend sind. Der Grad der Zwitterigkeit hängt von dem Zeitpunkt des Geschlechtsumschlages ab, und auch andere Autoren, wie BERNER, LINDVALL und WAHLGREN haben sich dieser Auffassung angeschlossen.

Wir können also heute sagen, daß die Zwitterigkeit die Folge der Kreuzung von in ihren Epistasen ungleichwertigen Rassen ist und daß der Grad des Mischungsverhältnisses zwischen männlichen und weiblichen Faktoren von der Zeit des Drehpunktes abhängt. Das klinische Krankheitsbild, das hieraus

resultiert, ist der Hermaphroditismus. Wir kennen drei Formen des Hermaphroditismus, die wir nach der vorhandenen Keimdrüse benennen: 1. Den Hermaphroditismus ambiglandularis oder auch verus, bei dem sich sowohl Hoden wie Ovar finden, 2. den Pseudohermaphroditismus testicularis oder masculinus, der männliche Keimdrüsen und weibliche Gesamtpprägung aufweist und 3. den Pseudohermaphroditismus ovarialis bzw. femininus, der bei weiblichen Keimdrüsen eine männliche Prägung zeigt.

2. Der Hermaphroditismus.

Der Hermaphroditismus ambiglandularis (verus). Bei der Untersuchung eines Hermaphroditen muß man mit Taktgefühl vorgehen, da die Kranken in den meisten Fällen sehr empfindlich sind und unter ihrem Zustand selbst erheblich leiden. Zunächst ist die Erhebung der Anamnese von großer Wichtigkeit. Es interessiert zu erfahren, zu welchem Geschlecht der Betreffende sich selbst zugehörig fühlt; seine Kindheitsentwicklung, ob mehr Neigung zu männlichen oder weiblichen Spielen, zu männlichen oder weiblichen Freundschaften bestand, ist weiterhin wichtig. Ferner sind Angaben über den Beruf und über das Sexualleben von Bedeutung: Wie verhalten sich Potenz und Libido, und welchen Part hat das Individuum in einer evtl. Ehe übernommen? Nicht selten stellen wir einen Wechsel fest, derart, daß während einer gewissen Zeitspanne der weibliche, in einer anderen der männliche Anteil überwog. Bei der Untersuchung ist die Feststellung der primären wie sekundären Geschlechtsmerkmale selbstverständlich von großer Bedeutung. In bezug auf ihre Ausbildung und ihr Mischungsverhältnis lassen sich keine Regeln aufstellen. Auch eine noch so genaue äußere wie innere Untersuchung ist häufig nicht in der Lage zu ermitteln, welche Form des Hermaphroditismus vorliegt. Hierzu sind immer die Inspektion der Bauchhöhle und evtl. die histologische Untersuchung der Keimdrüsen erforderlich. Bei dem Hermaphroditismus verus finden sich nicht selten sowohl Ovarien wie Hoden in einem Organ vereint. Beide Keimdrüsen sind gelegentlich als funktionstüchtig befunden worden, indem der Nachweis von Spermien im Hoden bzw. von reifen Eiern im Ovar gelang. Besonders eindrucksvoll gerade für die Mischung männlicher mit weiblichen Eigenschaften und das periodische Überwiegen des einen Anteiles über den anderen ist die Geschichte von Katharina Karl Homann, eines Individuums, das von VIRCHOW, FRIEDREICH u. a. sehr genau beobachtet und beschrieben wurde. Bei der Geburt wurde es auf den Namen Katharina getauft. In der Pubertät traten Pollutionen und männlicher Sexualtrieb auf. Zwischen 20—30 Jahren vollzog sich ein Wechsel, es stellten sich Menstruationen und weiblicher Geschlechtstrieb ein. Sie hatte Verkehr mit Männern. Nachdem sie 40 Jahre als Frau gelebt hatte, wechselte sie ihr Gewerbe und lebte als Mann, verheiratete sich und zeugte einen Sohn. Normales Sperma und Menstruationsblutungen wurden bei ihr bzw. ihm von VIRCHOW und FRIEDREICH nachgewiesen. Wenn auch Fälle ähnlicher Ausprägung zu den Seltenheiten gehören, so belegt diese Beobachtung doch eindeutig, daß bei dem echten Hermaphroditismus beide Keimdrüsen vorhanden und sogar funktionstüchtig sein können.

Da der Eierstock das genetisch ältere Gewebe ist, ist anzunehmen, daß sich aus einem Teil des Eierstockes der Hoden entwickelt. In diesem Sinne spricht die bereits erwähnte Beobachtung, daß das Ovarialgewebe dem Hoden gewöhnlich als Kappe aufsitzt oder von diesem völlig umschlossen wird. Doch gibt es auch Fälle, in denen die Keimdrüsen räumlich getrennt sind, d. h., auf der einen Seite befindet sich ein Hoden, auf der anderen ein Ovar. Von 20 Fällen, die MOSZKOWICZ in einer monographischen Zusammenstellung erwähnt, wurden 8 gelegentlich einer Leistenbruchoperation diagnostiziert. An den äußeren Genitalien bestanden

normale Verhältnisse, fünf galten als männlich, drei als weiblich. Die äußeren Genitalien können also normal weiblich oder normal männlich sein, ohne daß sich hier eine Regel aufstellen läßt (s. Abb. 87—89). Die Psyche braucht nicht dem morphologisch überwiegenden Teil zu folgen, eine Beobachtung, die dafür spricht, daß die Psyche als eigener sekundärer Geschlechtscharakter vererbt



Abb. 87. *Hodenzwitter* (SSERDJUKOW), 21jährig. Äußere Geschlechtsteile eher weiblich, Klitorishypertrophie, Vagina fehlt. Hoden im Bruchsack rechts. (Nach L. MOSZKOWICZ.)

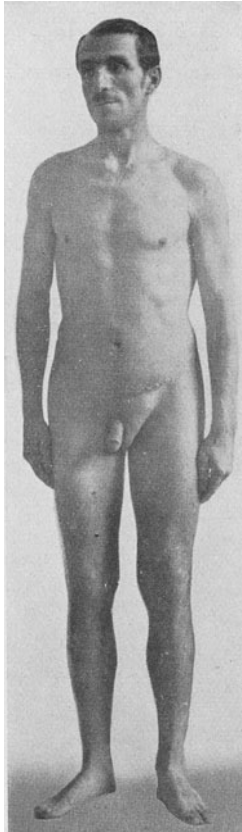


Abb. 88. *Hodenzwitter* (DVORAK), 40jährig. Äußere Geschlechtsteile männlich, Uterus, Tuben, Disgerminom links, Testis abdominalis rechts. (Nach L. MOSZKOWICZ.)

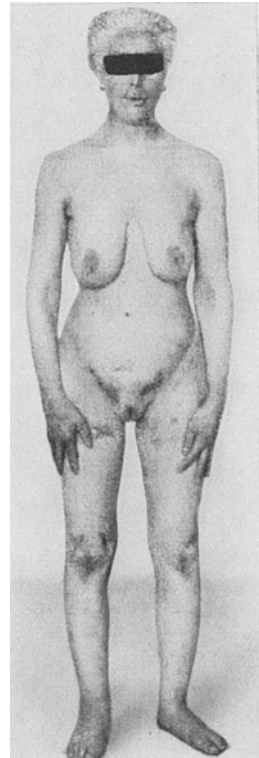


Abb. 89. *Hodenzwitter* (USANDIZAGA, SANCHEZ LUCAS), 63jährige Witwe. Äußere Geschlechtsteile eher weiblich, Klitorishypertrophie, Vagina 3 cm, in beiden Leisten Hoden. (Nach L. MOSZKOWICZ.)

wird. Auch der äußere Habitus steht mit der psychischen Einstellung oft genug im Widerspruch

Als **Pseudohermaphroditismus masculinus** bezeichnen wir diejenigen Fälle, bei denen die Keimdrüse rein männlich, Körperbau, Genitalien und Psyche aber mehr oder weniger weiblich geartet sind. Am ausgeprägtesten sind hier diejenigen Fälle, bei denen bei äußerlich völlig normalen weiblichen Genitalien, weiblicher Geschlechtszugehörigkeit und Lebensform mehr oder weniger zufällig gelegentlich einer Hernienoperation ein Hoden gefunden wird. Von diesen Fällen bis zu denen, in denen die Zwitterigkeit nur noch in einer Hypospadie besteht, die nach neuerer Auffassung nicht nur eine Mißbildung darstellt, finden sich alle Übergänge in der Beschaffenheit der äußeren Genitalien, des Körperbaues und

der Geschlechtszugehörigkeit wie Lebensform. Bei dem Pseudohermaphroditismus masculinus machte man im übrigen die Beobachtung, daß das psychische Verhalten und das Gefühl der Geschlechtszugehörigkeit mit der Beschaffenheit der äußeren Genitalien weitgehend parallel geht.

Die Existenz eines **Pseudohermaphroditismus femininus** als Gegenstück zu dem masculinus wird von einer Reihe namhafter Autoren bezweifelt. Nur MOSZKOWICZ hält daran fest, daß es, wenn auch nur sehr selten, echte Zwitter dieser Art gibt, obgleich er zugibt, daß bei diesen auffallend häufig eine vergrößerte Nebenniere gefunden wird. BERNER wendet ähnlich wie KERMAUNER dagegen ein, daß die weibliche Keimdrüse immer früher angelegt werde als die männliche und es daher wohl einen Umschlag von weiblich zu männlich, aber nicht umgekehrt geben könne. Bei den Fällen von Pseudohermaphroditismus femininus handelt es sich nach dieser Auffassung immer um eine auf hormonalem Wege bedingte Virilisierung.

Die heutige Auffassung des Hermaphroditismus verus und Hermaphroditismus masculinus geht also entsprechend der Lehre GOLDSCHMIDT's dahin, daß in beiden Fällen genetische Weibchen vorliegen, bei denen infolge geringer Epistase zu einem individuell verschiedenen Zeitpunkt ein Geschlechtsumschlag eingesetzt hat, der aus dem bereits angelegten Ovar zu einer Testisbildung führte. Nach dieser Auffassung bleibt diese Umwandlung bei dem Hermaphroditismus verus unvollkommen, während sie bei dem Pseudohermaphroditismus masculinus vollkommen geworden ist.

Diagnose. Die allgemeine Feststellung, daß ein Hermaphroditismus vorliegt, ist in den meisten Fällen nicht schwer. Die seit der Geburt bestehende Mischung weiblicher Geschlechtsmerkmale mit männlichen Merkmalen und die sehr selten fehlenden Anomalien der äußeren Genitalien lassen die Diagnose leicht stellen. Eine exakte Feststellung, welche Form der zytotischen Intersexualität vorliegt, läßt sich nur bei Inspektion der inneren Genitalien und evtl. bei histologischer Untersuchung der Keimdrüsen stellen. In allen zweifelhaften Fällen, in denen vor allem auch die später zu besprechenden hormonal bedingten Formen des Geschlechtsumschlages nicht sicher ausgeschlossen werden können, ist daher eine Probelaparotomie dringend anzuraten.

Therapie. Eine kausale Therapie des Leidens gibt es naturgemäß nicht. Die Tatsache, daß es sich um eine zytotisch bedingte Störung handelt, macht es verständlich; daß die bisherigen Versuche einer Beeinflussung durch Entfernung einer Keimdrüse oder durch Gabe von Sexualhormonen meist fehlgeschlagen sind. Sehr häufig wird dem Arzt die Frage vorgelegt, zu welchem Geschlecht das betreffende Individuum gehört. Die Entscheidung hierüber überläßt man am besten dem Kranken selbst. Es wurde oben schon betont, daß die psychische Einstellung und die subjektive Empfindung für eine bestimmte Geschlechtszugehörigkeit nicht mit dem anatomischen Befund parallel zu gehen brauchen. Wenn man überhaupt therapeutisch eingreift, dürfte es sich empfehlen, sich in erster Linie durch die subjektive Geschlechtszugehörigkeit leiten zu lassen und zu versuchen, durch Gabe von Sexualhormonen und Entfernung der in diesem Sinne gegengeschlechtlichen Keimdrüse die betreffende Geschlechtsrichtung zu unterstützen.

Prognose. Eine Gefährdung für das Leben bedeutet dieser Zustand nicht, doch leiden die betreffenden Individuen meist sehr darunter und enden nicht selten mit Selbstmord. Die Aussichten, durch die eben geschilderten Maßnahmen eine entscheidende Wandlung zu erreichen, sind gering. Die Menschen müssen sich mit der Tatsache ihrer Zwitterigkeit abfinden.

b) Die hormonal bedingte Intersexualität.

Bei der hormonal bedingten Intersexualität handelt es sich um das Auftreten eines Geschlechtsumschlages, nachdem das Individuum bereits eine normale Entwicklung durchgemacht hat. Dieser Geschlechtsumschlag wird dadurch bewirkt, daß die gegengeschlechtlichen Hormone infolge krankhafter Veränderungen der Keimdrüsen oder Nebennierenrinde im Übermaß gebildet werden.

1. Das genito-adrenale Syndrom (Virilismus).

Dieses Krankheitsbild, dessen Klinik und Ätiologie bereits in dem Kapitel der Nebennieren (s. S. 250) behandelt wurden, tritt ganz überwiegend bei Frauen auf und wird durch die Bildung eines androgenen Hormons in der Nebennierenrinde, dessen Nachweis im Harn und in den Tumoren gelungen ist, hervorgerufen. In den seltenen Fällen, in denen ähnliche Tumoren beim Manne zu einer Feminisierung geführt haben, konnten große Mengen eines weiblichen Prägnanzstoffes nachgewiesen werden. Da die Nebennierenrinde nach der S. 254 dargestellten Auffassung in der frühen Embryonalentwicklung bereits ein androgenes Hormon bildet, kann das genito-adrenale Syndrom auch angeboren auftreten, bzw. sich in den ersten Lebensjahren entwickeln. Im letzteren Falle beobachten wir gleichzeitig eine Pubertas praecox. Nach neuerer Auffassung ist dieses Krankheitsbild identisch mit dem Pseudohermaphroditismus femininus. Auch der CUSHINGSche Symptomenkomplex muß hier nochmals erwähnt werden, da er, wenn sich die Erkrankung bei Frauen entwickelt, ebenfalls zu einer leichten Virilisierung führt. Es darf heute als gesichert gelten, daß diese Virilisierung die Folge einer Stimulierung der Nebennierenrinde durch die Hypophyse ist.

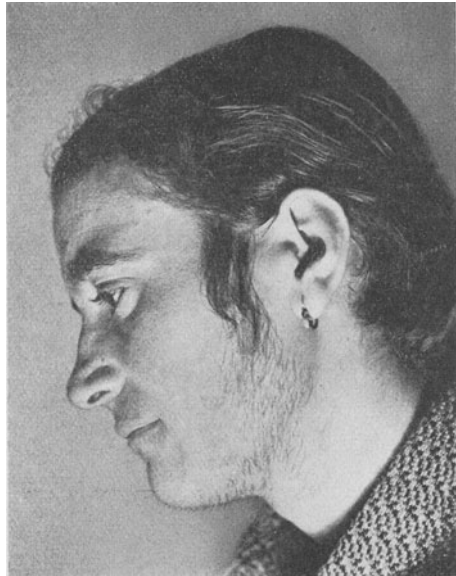


Abb. 90. Markante Gesichtszüge, ausgesprochener Adamsapfel; die Patientin hat sich zuletzt 4 Tage vor der Aufnahme rasiert. Gesichtsbehaarung 4 mm lang. (Nach Z. v. SZATHMÁRY.)

2. Virilisierende Ovarialtumoren (Androblastome).

Das klinische Bild der virilisierenden Ovarialtumoren wird von WAGNER wie folgt geschildert: Die Erkrankung findet sich meistens bei Frauen in jüngeren Jahren (21.—23. Lebensjahr). Die Beobachtungen bei Frauen über 40 Jahren sind sehr selten. Bis zum Auftreten der ersten Krankheitszeichen ist die Sexualentwicklung normal. Zahlreiche Frauen hatten bereits geboren. Zuerst stellen sich Regelanomalien ein, bis die Regel schließlich völlig sistiert. Gleichzeitig beginnt ein stärkeres Wachstum der Körperhaare; es entwickelt sich ein Bartwuchs, so daß die Patientinnen sich rasieren müssen. Das Kopfhaar wird schütternd und rauh, die Haut nimmt ein dunkleres Kolorit an und verliert ihre Geschmeidigkeit, eine Acne ist fast immer vorhanden. Allmählich vollzieht sich eine Vermännlichung des Gesichtes, die bei längerer Krankheitsdauer immer ausgeprägter wird (s. Abb. 90). Auch die Stimme wird tief und rauh,

der Kehlkopf erfährt eine entsprechende Umbildung und die ganze Figur wird männlicher. Das Fettpolster verschwindet, die Muskulatur ist ungewöhnlich kräftig. Die Brüste werden klein und flach, die äußeren Genitalien bleiben unverändert, nur bei längerer Krankheitsdauer findet sich eine Vergrößerung der Klitoris (s. Abb. 91). Der Uterus bleibt ebenso wie das nichterkrankte Ovar normal. Das Sexualleben kann ungestört bleiben, doch stellt sich häufig Frigidität ein. Nach operativer Entfernung der Tumoren bilden sich die Zeichen der Vermännlichung wieder zurück. Es stellen sich normale Menstruationsblutungen ein, und es vollzieht sich eine völlige Restitutio ad integrum. Nur wenn die Vermännlichung sehr lange gedauert hat, — es ist ein Fall mit 7 Jahren Krankheitsdauer beschrieben — ist die Rückbildung unvollkommen. Am längsten



Abb. 91. Die nach Aussage der Kranken bedeutend vergrößerte Klitoris. 1 Jahr nach der Operation hat sich diese wieder zurückgebildet. ($\frac{3}{4}$ der natürl. Größe.)
(Nach Z. v. SZATHMÁRY.)

soll dann der Bartwuchs noch bestehen bleiben. Trotz eines dem histologischen Aufbau nach malignen Charakters der Tumoren verhalten sie sich klinisch gutartig, sie bestehen jahrelang, ohne auf die Umgebung überzugreifen und ohne Metastasen zu verursachen.

Vom *pathologisch-anatomischen* Gesichtspunkt aus bestanden lange Jahre über die Einordnung dieser Tumoren große Unklarheiten, bis R. MEYER, nachdem schon PICK sie als Adenoma testiculare ovarii bezeichnet hatte, erkannte, daß es sich um Tumoren handelt, die von embryonalen Organresten ausgehen. R. MEYER bezeichnet sie als „Arrhenoblastome“. In der bisexuell angelegten Keimdrüse bleiben Bildungselemente liegen, die nur für die männliche Keimdrüse Bedeutung haben. Diese heterosexuellen Anteile sind der Ausgangspunkt für die Tumoren. R. MEYER unterscheidet drei Arten, das Adenoma tubulare testiculare, das aus relativ reifen Zellen besteht, eine Mittelgruppe mit tubulärem und solidem Bau und eine atypische

Form mit einem höchst unregelmäßigen, mehr solidem Bau mit atypischen tubulären Partien. Der Geschlechtsumschlag wird am häufigsten durch die dritte Form und am seltensten durch die erste Form ausgelöst.

Man geht wohl nicht fehl in der Annahme, daß diese Tumoren männliches Hormon produzieren und dadurch den Geschlechtsumschlag bewirken. v. SZATHMÁRY hat jetzt in dem Harn eines derartigen Falles männliches Hormon nachgewiesen. Insgesamt sind die Fälle sehr selten. In einer 1936 erschienenen zusammenfassenden Darstellung berichten BALDWIN und GAFFORD über 33 gesicherte Beobachtungen in der Weltliteratur, denen sie eine weitere Beobachtung anfügen. R. MEYER zweifelt nicht an der Tatsache, daß diese Tumoren männliches Sexualhormon bilden, und auch KLEINE führt z. B. auch die leichte Vermännlichung, die sich häufig jenseits des Klimakteriums findet, auf ein vermehrtes Wachstum dieser heterosexuellen Zellelemente des Ovars zurück.

3. Feminisierende Hodentumoren.

Wir kennen noch eine weitere Art von Keimdrüsentumoren, die sich aus dem indifferenten Keimepithel vor dessen Differenzierung entwickelt, die heute nach R. MEYER als *Disgerminome* bezeichnet werden. Eine Beeinflussung der Geschlechtlichkeit durch diese Tumoren ist beim Weibe nicht bekannt. Die

Tumoren können sich aber auch im Hoden entwickeln (*Seminome*), und hier sind einige Fälle bekannt geworden, bei denen eine Gynäkomastie auftrat, die nach operativer Beseitigung der Tumoren wieder verschwand. Auch Chorionepitheliome des Hodens können gelegentlich ähnlich wirken. Die „Verweiblichung“ des Mannes durch derartige Prozesse bleibt höchst unvollkommen und stellt in keiner Weise etwa das Gegenstück zu der Vermännlichung der Frau dar. Eine Verweiblichung des Mannes wurde nur in den seltenen Fällen von Carcinomen oder Hypernephromen der Nebennierenrinde beobachtet (s. S. 252).

Für die *Chorionepitheliome des Hodens* ist die Ausscheidung von großen Mengen gonadotropen Hormons und auch von Follikulin mit dem Harn charakteristisch, wie sie sonst nur bei graviden Frauen beobachtet werden. Auch bei den Disgerminomen des Hodens fällt die Prolan A-Reaktion mit Harn positiv aus. Wie weit die Ausscheidung des gonadotropen Hormons die Ursache für die in diesen Fällen beobachtete Gynäkomastie darstellt, ist schwer zu entscheiden. Da aber gleichzeitig auch Follikulin nachgewiesen wurde, ist es wahrscheinlich, daß die Bildung dieses Hormons die Ursache für die Gynäkomastie ist. Die Gynäkomastie wird aber auch vereinzelt bei anderen Erkrankungen, so z. B. bei Hypophysentumoren, beschrieben.

Die Ursache der Geschlechtsumstimmung durch Keimdrüsentumoren ist nach der hier gegebenen Auffassung durch die Produktion der gegengeschlechtlichen Keimdrüsenhormone bedingt. MOSZKOWICZ vertritt hingegen die Auffassung, daß derartige Tumoren nur bei latent zwittrigen Menschen sich entwickeln. Mit der Ausbildung des Tumors stellt die Keimdrüse des betreffenden Individuums ihre Tätigkeit ein, und die bisher latente Zwitterigkeit kommt nunmehr zum Durchbruch.

4. Die Homosexualität.

Die echte Homosexualität, nur von der soll hier kurz die Rede sein, läßt sich nicht hormonal erklären. Die Hormone wirken auf die Psyche nur allgemein erotisierend und haben keinen Einfluß auf die Triebrichtung. Die Kastration oder die Behandlung mit gegengeschlechtlichen Hormonen versagt als Therapie bei den Homosexuellen meistens. Durch die Implantation von Hoden Homosexueller lassen sich die Empfänger völlig normal erotisieren. Die im Zentralnervensystem verankerte Triebrichtung ist unabhängig von dem Sexualcharakter vererbbar. Dies lehren ja auch die erwähnten Beobachtungen über die subjektive Geschlechtszugehörigkeit der Hermaphroditen. Tritt ein Geschlechtsumschlag nach der sehr frühzeitig erfolgten Anlage des Zentralnervensystems ein, so würde ein Individuum resultieren, dessen Triebrichtung und Soma-geschlecht diskongruent sind. Auf diese Weise wäre die echte Homosexualität erklärbar. Die Homosexuellen wären damit zygotische Intersexe mit einem so vorzeitigen Geschlechtsumschlag, daß die somatische Entwicklung sich vollständig vollziehen konnte.

F. Therapie mit Sexualhormonen.

I. Die Keimdrüsenimplantation.

Die Implantation von Hodengewebe spielt auch heute noch in der Behandlung der Kastrationsfolgen und des Eunuchoidismus eine gewisse Rolle. Es sind eindeutige und über längere Jahre anhaltende Besserungen nach diesem Eingriff beobachtet worden. Die Überpflanzung erfolgt nach STEINACH und LICHTENSTEIN in eine vorbereitete, leicht skarifizierte Tasche des Musculus rectus. Als Material dient am besten ein kryptorcher Hoden, der relativ viele Zwischenzellen

aufweist. Die Erfolgsaussichten sind bei Totalkastraten am besten. Bei Eunuchoiden mit noch zum Teil funktionierenden eigenen Keimdrüsen waren die Resultate sehr viel weniger gut. Die Methode nach VORONOFF mit Implantation von Affenhoden hat keine allgemeine Anerkennung oder weitere Verbreitung gefunden.

In diesem Zusammenhang sei auch die Vasoligatur nach STEINACH zur Reaktivierung erwähnt. Die Ergebnisse dieser Methode sind sehr umstritten, der Kampf um ihren Wert oder Unwert ist leider nicht sehr sachlich geführt worden. Die Vasoligatur hat nach STEINACH eine Vermehrung der Zwischenzellen, die nach seiner Auffassung die Produktionsstätten des männlichen Sexualhormons sind, zur Folge. Eine eigentliche „Verjüngung“ bewirkt die Operation nicht, höchstens eine vorübergehende Reaktivierung in etwa der Hälfte der Fälle. Heute kommt ihr keine allzu große Bedeutung mehr zu.

Falls bei der Frau eine Kastration notwendig wird, ist es ein viel geübter Brauch, Teile des evtl. noch funktionstüchtigen Ovars in die Bauchdecke zu implantieren. Auch bei dieser Operation können die Erfolge gut sein. Das Vorgehen wird sich sicher in jedem Fall empfehlen, da die Operation als solche keinerlei nachteilige Folgen hat.

II. Die Therapie mit Sexualhormonen.

a) Physiologische Vorbemerkung.

Nachdem vor einigen Jahren durch die Aufklärung der chemischen Konstitution der Sexualhormone der Weg für ihre synthetische Gewinnung freigemacht wurde, dauerte es nicht lange, bis die Synthese gelang und damit der Therapie ein weites und neues Feld eröffnet wurde. Obwohl die therapeutischen Möglichkeiten noch nicht erschöpft sind und ein abschließendes Urteil über den Wert der Therapie mit den synthetischen Sexualhormonen noch nicht abgegeben werden kann, ist doch soviel deutlich, daß die Behandlung mit diesen Präparaten die Erwartungen nicht ganz erfüllt hat. Die vorher im Handel befindlichen, aus den Gesamtdrüsen hergestellten Organextrakte sind aus der Therapie nicht verschwunden und finden auch heute noch Anwendung, obwohl der Hormongehalt dieser Präparate, verglichen mit den reinen Sexualhormonen, verschwindend gering ist. Hier ist die Frage berechtigt, ob die Gesamtextrakte noch Begleitstoffe enthalten, die für ihre Wirkung verantwortlich gemacht werden können. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß es mit den chemisch reinen Sexualhormonen gelingt, beim kastrierten Tier wie auch beim menschlichen Kastraten die Keimdrüsentätigkeit voll zu ersetzen. Doch darf man nicht übersehen, daß in den meisten Fällen, in denen die Keimdrüsenhormone beim Menschen zur Anwendung gelangen, keine Kastrate vorliegen, sondern nur Patienten mit herabgesetzter bzw. gestörter Drüsenfunktion. Bei diesen ist bei unrichtiger Dosierung die Gefahr gegeben, daß die eigene Funktion der Drüse durch die Hormonbehandlung noch weiter geschädigt und schließlich ganz aufgehoben wird. Die Keimdrüsenhormone unterdrücken die Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens, so daß dieser die stimulierenden gonadotropen Hormone nicht mehr aussendet. Wir müssen uns daher immer darüber klar sein, daß wir durch eine Hormontherapie mit so großen Hormondosen, wie sie uns heute zur Verfügung stehen, das ganze Regulationssystem endokriner wie nervöser Art in Gang setzen. Hierdurch lassen sich durchaus unerwünschte Nebeneffekte auslösen. Die Gesamtextrakte aus den Keimdrüsen verhalten sich in dieser Hinsicht anders. Eine Schädigung ist nicht möglich. Eine Förderung der Eigentätigkeit, entweder durch die kleinen Dosen an Sexualhormonen, die sie enthalten, oder auch durch uns noch unbekannte Stoffe, ist auf Grund der klinischen Wirkungen sehr wahrscheinlich.

Tabelle 16. Handelspräparate.

Präparat	Herstellende Firma	Handelsform	Angেgebener Gehalt		
			1 ccm	1 Stück	
<i>I. Hergestellt aus der gesamten Drüse.</i>					
<i>a) Testes.</i>					
Androstina	Ciba A.G., Berlin-Wilmersdorf	Dragees		Wasser- und fettlöslicher Anteil aus 8 g Drüse	
		Ampullen 1,7 ccm	A wasserlös- licher, B fettlöslicher Anteil aus je 8 g Drüse		
Testifortan	Chem. Fabr. Promonta G.m.b.H., Hamburg	Dragees Ampullen	Testikel und akzessorische Drüsen mit Zusatz spezifisch wirksamer Pharmaca		
Testiglandol	F. Hoffmann, La Roche, Basel	Dragees Ampullen	4 g frische Drüse		
Testis Panhormon	Dr. G. Henning, Berlin-Tempelhof	Dragees Suppositorien Ampullen 2 ccm	1,5 HE.	3 HE. 3 HE.	
Testosan	Sanabo Chinoin, Wien	Tabletten Ampullen	1 g frische Drüse		
Testosan „forte“	Sanabo Chinoin, Wien	Tabletten Ampullen	10 g frische Drüse 2 HE.		
Testotrat	Nordmark-Werke, Hamburg	dragierte Granula Ampullen 1 ccm	10 g = 200 g frische Drüse		
Testowop	Degewop A.G., Berlin	Tabletten		Test. sicc. 0,05 g	
<i>b) Ovar.</i>					
Agomensin	Ciba A.G., Berlin-Wilmersdorf	Dragees Ampullen	0,04 g	Wasserlösliche Ovarial- substanz 0,02 g	
Glanduovin	Gedeon Richter, Budapest	Ampullen Tabletten	} 1,5 g Ovar. rec.		
Luteoglandol „Roche“	F. Hoffmann, La Roche, Basel	Dragees Ampullen		} Corpus luteum-Hormon 0,5 g frische Drüse	
Oestrucyl	Dtsch. Ges. f. Phar- macie und Kosmetik	Fläschchen zu 8 und 15 ccm	180 ME. 350 ME.		
Ovaraden	Knoll A.G., Ludwigshafen	Dragees		0,5 g frische Drüse	
Ovoglandol	F. Hoffmann, La Roche, Basel	Ampullen Tabletten	} 1 g frische Drüse		
Ovosan	Sanabo Chinoin G.m.b.H., Wien	Tabletten		} Follikelhormon mit frischer Ovarialsbstanz	
		Suppositorien	100 i.E. + 0,1 g 200 i.E. + 0,3 g 400 i.E. + 0,9 g 500 i.E. 1500 i.E.		
		Ampullen	100 i.E. + 1 g		
Ovowop	Degewop A.G., Berlin-Spandau	Dragees	Follikulin Menformon 10 i.E. Ovar sicc. 0,15 g pro dosi		

Tabelle 16 (Fortsetzung).

Präparat	Herstellende Firma	Handelsform	Angegebener Gehalt	
			1 ccm	1 Stück
<i>II. Synthetische Sexualhormone.</i>				
<i>a) Männliche Sexualhormone.</i>				
Anertan	C. F. Boehringer & Söhne, Mannheim-Waldhof	Ampullen 1 ccm (ölige Lösung)	Testosteronpropionat 5, 10, 25 mg ¹	
Erugon		„Bayer“ I. G. Farbenindustrie A.G., Leverkusen	Dragees Ampullen 1 ccm (ölige Lösung)	Standardisiertes Testikelhormon
Hombreol	Degewop A.G., Berlin	Ampullen 1 ccm (ölige Lösung)	2 HE.	
Perandren „Ciba“	Ciba A.G., Berlin-Wilmersdorf	Ampullen 1 ccm (ölige Lösung)	4, 20 HE.	
Proviron	Schering A.G., Berlin	Ampullen 1 ccm (ölige Lösung)	Synthetisches Testosteronpropionat 5, 10, 25 mg	
		Ampullen 1 ccm (ölige Lösung)	Krystallisiertes Androsteronbenzoat 5 mg	
Testoviron	Schering A.G., Berlin	Ampullen 1 ccm (ölige Lösung)	Krystallisiertes Testosteronpropionat 5, 10, 25 mg	
		Ampullen 1 ccm (ölige Lösung)		
<i>b) Weibliche Sexualhormone.</i>				
1. Follikelhormone.				
Menformon	Degewop A.G., Berlin-Spandau	Tropfglas zu 10 ccm	Dihydrofollikelhormon 0,1 mg ²	
		Dragees	1000, 3000, 10000 i.E.	
		Ampullen (ölige Lösung)	0,1 mg Dihydrofollikelhormonbenzoat	
		Fläschchen 5 ccm	2,5 mg ³	
„forte“		Salbe 20 g Suppositorien	1 g = 0,2 mg 0,1 mg	
		Ampullen (ölige Lösung)	Dihydrofollikelhormonbenzoat 5 mg	
Oestroglandol „Roche“	Hoffmann-La Roche, Basel	Tabletten	Krystallisiertes Follikelhormon 0,05 mg	
		Ampullen	0,1 mg	
		Salbe	0,1 mg	
Ovariumpanhormon	Dr. G. Henning, Berlin-Tempelhof	Dragees	1 ME. = 5 i.E., 100, 300, 1000, 10000 ME.	
		Ampullen 1 ccm (ölige Lösung)	10000, 50000, 100000 ME.	

¹ 1 mg = 5 HE. (Hahnenkamm-Einheiten).² 1 mg krystallisiertes Follikelhormon (Oestron = 10000 i.E.) (internationale Oestron-Einheit).³ 1 mg Dihydrofollikelhormonbenzoat = 10000 i.B.E. (internationale Benzoat-Einheiten).

Tabelle 16 (Fortsetzung).

Präparat	Herstellende Firma	Handelsform	Angesehener Gehalt	
			1 ccm	1 Stück
Perlatan „forte“ „extra stark“	C. F. Boehringer & Söhne, G.m.b.H., Mannheim-Waldhof	Tabletten	Krystallisiertes Follikelhormon	
		Tropfglas	0,008 mg	0,05, 0,1 mg
		Suppositorien		0,1 mg
		Ampullen	0,05 mg	
		Ampullen	0,1 mg	
Progynon	Schering A.G., Berlin	Dragees		100, 1000 i. E.
Progynon, stark		Dragees		10000 i.E.
Progynon, Salbe		Tube mit 20 g		
Progynon B oleosum „forte“		Ampullen 1 ccm	Dihydrofollikelhormonbenzoat in öliger Lösung 10000, 50000 i.B.E.	
Theelin	Parke Davis & Co., London	Ampullen	Krystallisiertes Follikelhormon 25, 50 Doisy R.E.	
Theelin in oil		Ampullen	1000, 2000, 10000 i.E.	
Unden	Bayer I. G. Farbenindustrie, Leverkusen		Reines Follikelhormon nach i.E. standardisiert	
		Dragees		1000 i.E.
		Ampullen (wäßrige Lösung)		
		1 ccm	100 i.E.	
		2 ccm	1000 i.E.	
Unden Kapseln	Bayer I. G. Farbenindustrie, Leverkusen		Reines Follikelhormon nach i.E. standardisiert	
		Zur rectalen Anwendung in Flaschen		1000 i.E.
		10 ccm (ölige Lösung)		
		1 ccm	10000 i.B.E.	
		2 ccm	50000 i.B.E.	
2. Corpus luteum-Hormon.				
Luteogen	Dr. G. Henning, Berlin-Tempelhof	Ampullen	1 u. 2. KE. ¹	
		Dragees		
Lutren	„Bayer“ I. G. Farbenindustrie A.G., Leverkusen	Ampullen zu 1 und 5 ccm	Synthetisches Progesteron 2, 5 mg	
Progestin	Degewop A.G., Berlin-Spandau	Ampullen 1 ccm	1 mg	
Prohuton	Schering A.G., Berlin		Krystallisiertes Corpus luteum-Hormon in öliger Lösung	
		Ampullen 1 ccm	0,5, 2, 5 mg	

Im Experiment lassen sich diese Verhältnisse schwer nachahmen. RÖSSLE und ZÄHLER haben kürzlich über Versuche an alten Hunden berichtet, in denen sie mit Hodenextrakten, in denen Testosteron praktisch nicht nachweisbar war, eine völlige Aktivierung erreichten. So gebührt den Gesamtextrakten aus den Sexualdrüsen auch heute noch, soweit keine absolute, sondern nur eine relative

¹ 1 mg Progesteron = 1 KE. (Kaninchen-Einheit).

Keimdrüseninsuffizienz vorliegt, ein Platz in dem Arzneischatz. In diesem Sinne hat sich auch kürzlich PREISSÄCKER bezüglich der Therapie mit Ovarialhormonen ausgesprochen.

Im folgenden soll nach diesen Vorbemerkungen die Therapie mit den chemisch reinen Keimdrüsenhormonen näher besprochen werden. Die Hormonpräparate kommen heute entweder in biologischen Einheiten oder in Milligramm Substanz deklariert zur oralen und zur Injektionsbehandlung in den Handel. Da es sich um Sterine handelt, ist das geeignete Lösungsmittel Öl. Die Injektionen werden intramuskulär verabfolgt. Auf oralem Wege ist nur mit einem Teil der Wirksamkeit zu rechnen. Als weitere Verabfolgungsform kommt auch die percutane Einreibung in einer Salbengrundlage in Frage. Die Resorption der Sexualhormone durch die Haut wurde im Tierversuch nachgewiesen (MOORE und Mitarbeiter).

Für die Therapie war die Feststellung von entscheidender Bedeutung, daß die Ester höherer Fettsäuren, insbesondere die Propionate und Benzoate, besser wirksam sind als die reinen Sterine (BUTENANDT). Aus diesem Grunde wurden das Oestronbenzoat, das Androsteronbenzoat und das Testosteronpropionat in die Therapie eingeführt. Die Ursache für die bessere Wirksamkeit dieser Verbindungen liegt in verschiedenen Faktoren, wie Resorbierbarkeit, Verteilung im Organismus, Verseifungsgeschwindigkeit und Überführbarkeit in harnfähige Formen (SCHOELLER), die alle dazu beitragen, daß sie zu einer langsamen und prozahierten Wirkung kommen. Die zuerst von PARKES und DEANESLY ausgeführte Implantation von Krystallen, wie sie später von SCHOELLER u. a. wiederholt wurde, bewies, daß die bessere Wirkung der Ester mit den oben genannten Faktoren zusammenhängt. Die Krystallimplantation zeigt eine eindeutige Überlegenheit der reinen Substanz gegenüber den Estern. So übertraf in den Versuchen von SCHOELLER und GEHRKE die Implantation von 1 mg Testosteron die Wirkung derselben Dosis durch Injektion um das 14fache. Auch die Wirkungs-dauer der Krystallimplantate ist erheblich länger, das Wirkungsmaximum tritt später ein. Aus diesen Versuchen ergibt sich eindeutig, daß die Überlegenheit der Ester nur in den anderen Resorptions- und Ausscheidungsbedingungen gelegen ist. BISHOP hat die entsprechenden Konsequenzen gezogen und die Implantation einer 14 mg Tablette Oestron bei Menopausebeschwerden durchgeführt. Er erzielte Beschwerdefreiheit während 4 Wochen. Es bleibt abzuwarten, ob diese Methode breitere Anwendung verdient.

GULDBERG und BUSCHBECK und HAUSKNECHT haben jetzt die ersten Berichte über die Wirkungen des Stilboestrols (s. S. 274) beim Menschen veröffentlicht, aus denen sich ergibt, daß dieser Körper auch beim Menschen die Wirkungen des Follikelhormons entfaltet. Doch kommt eine allgemeine Einführung in die Therapie noch nicht in Frage, da die Dosierung noch nicht hinreichend fest liegt und Stilboestrol im Tierversuch bei trächtigen Kaninchen zum Fruchttod geführt hat. Die Möglichkeit einer Schädigung ist also einstweilen noch nicht von der Hand zu weisen (s. Tabelle 16, S. 301—303).

b) Die Therapie mit männlichen Sexualhormonen.

Hier ergibt sich zunächst die Frage, ob man den Androsteron- oder den Testosteronpräparaten den Vorzug geben soll. Eine scharfe Abgrenzung der beiden männlichen Sexualhormone ist vom therapeutischen Gesichtspunkt aus noch nicht möglich. Testosteron wirkt offenbar stärker auf die Sexualsphäre. Steht eine Potenzschwäche im Vordergrund, so ist daher Testosteron vorzuziehen, handelt es sich mehr um die Behebung der sehr komplexen übrigen Ausfallserscheinungen, so wird man Androsteron vorziehen. Die Behandlung mit den in Frage kommenden Präparaten hat neben dem Einfluß auf die Sexualsphäre eine ganze Reihe von weiteren Wirkungen. In erster Linie bemerkt man eine allgemeine Tonisierung, besonders des alternden Menschen. Die Durchblutung des Gehirns wird gefördert und dadurch wohl ein günstiger Einfluß auf spastische

Zustände (Migräne, Angina pectoris) ausgeübt. Die bei Keimdrüsenunterfunktion vorhandene Kreatininausscheidung geht zurück. VELL und LIPPROS berichteten über eine günstige Beeinflussung des Altersdiabetes und stellten eine Tonisierung der Blasenmuskulatur fest. Alle diese Befunde weisen darauf hin, daß die therapeutischen Indikationen für die männlichen Sexualhormone sich nicht nur auf Störungen der Sexualität beschränken, sondern sehr viel universeller sind.

Bei *Kastration und Eunuchoidismus* ist die Therapie mit männlichen Prägangsstoffen die Therapie der Wahl. Doch muß man sich darüber klar sein, daß bei völligem Fehlen der Keimdrüse die Therapie nur dann einen Sinn hat, wenn man sich dazu entschließt, sie konsequent über Jahre hinaus durchzuführen. Dies kommt nur dann in Frage, wenn der Betreffende sehr unter seinem Zustand leidet und wirkliche Störungen aufweist. Über die erforderlichen Hormonmengen gibt eine Mitteilung von HAMILTON einen gewissen Aufschluß. Dieser Autor berichtete über die Behandlung eines Mannes, der nach der Pubertätszeit infolge einer Kriegsverletzung die Hoden verlor. Der Patient erhielt 550 mg Testosteron-Propionat auf 14 Injektionen 3mal wöchentlich verteilt. In 7 Tagen führte diese Therapie neben einer allgemeinen Tonisierung zu einer vollen sexuellen Funktion. Späterhin war eine Erhaltungsdosis von 14 mg wöchentlich erforderlich.

Bei Eunuchoidismus und Potenzschwäche, die nicht rein psychischer Natur sind, ist die erforderliche Dosis im allgemeinen geringer. Es werden hier z. B. von VENZMER 5—50 mg Testosteron-Propionat pro Dosis und insgesamt etwa 10 Injektionen empfohlen. Man beginnt mit kleinen Mengen und steigert die Dosen, wenn diese sich als unzureichend erweisen. In diesen Fällen wurde häufig ein Dauererfolg erzielt, d. h. ein Anhalten der Wirkung nach Absetzen der Therapie. Bei richtig gewählter Dosierung ist es also auch mit den reinen Sexualhormonen möglich, eine Stimulierung der Hormonbildung herbeizuführen.

Es darf aber nicht verschwiegen werden, daß sowohl in der Behandlung von Kastraten wie in der Behandlung der Potenzschwäche bzw. des Eunuchoidismus auch über völlige Versager wie über unangenehme Nebenwirkung in Form von erhöhter Reizbarkeit und Nervosität der Hormonbehandlung berichtet worden ist. Es entzieht sich einstweilen noch unserer Kenntnis, worin diese Versager begründet sind.

Eine weitere Indikation für männliche Sexualhormone ist die *Prostatahypertrophie*. Über die Zusammenhänge zwischen Prostatahypertrophie und Hormonen soll an anderer Stelle berichtet werden (s. S. 309). An einer günstigen Wirkung der Behandlung ist nicht mehr zu zweifeln, obwohl ein endgültiges Urteil über ihren Wert noch nicht abgegeben werden kann. POLLAK empfiehlt z. B., Dosen von 5 mg Testosteron-Präpionat täglich während 8—14 Tagen zu geben. Nach 3—6 Injektionen ist eine Besserung der Beschwerden deutlich. Palpatorisch läßt sich eine Verkleinerung der Prostata nicht feststellen. Besonders deutlich sind die Hebung des Allgemeinbefindens, das Auftreten erhöhter Spannkraft und des Gefühls körperlicher Frische. Eine Erotisierung tritt nicht auf. Diese Beobachtungen legen es nahe, überhaupt bei Altersbeschwerden und vorzeitigem Aufbrauch männliche Sexualhormone therapeutisch anzuwenden. Auch hier sind die Erfolge, über die berichtet wird, sehr gut.

III. Die Therapie mit weiblichem Sexualhormon.

a) Follikelhormontherapie.

Eine erfolgreiche Therapie mit weiblichem Sexualhormon (Follikelhormon und Gelbkörperhormon) setzt eine genaue Kenntnis der hormonalen Regulation voraus, deren Grundlage in dem vorhergehenden gegeben wurde. Follikel- und Gelbkörperhormon haben zwei völlig verschiedene Funktionen und daher auch

völlig verschiedene therapeutische Indikationen. Beide Hormone gehören ebenfalls zu den Sterinen und liegen zur Therapie in ölicher Lösung vor. Nur schwächere Konzentrationen des Oestrone sind noch wasserlöslich. Diese Präparate werden intramuskulär verabfolgt, aber auch die orale Gabe ist möglich, wiewohl mit einem Wirkungsverlust von $\frac{4}{5}$ gerechnet werden muß. Von der Erkenntnis ausgehend, daß sie am Orte ihrer Wirksamkeit sehr viel stärkere lokale Wirkungen auslösen als bei Injektionsbehandlung oder oraler Gabe, wurden die Hormone auch vaginal appliziert. Früher bestanden völlig falsche Vorstellungen über die erforderlichen Dosen. Hier ist der viel zitierte Versuch von KAUFMANN von grundlegender Bedeutung geworden. KAUFMANN benötigte bei einer klimakterischen Frau zur Auslösung einer Menstruation 320 000 ME. Follikelhormon und 90 KE. Gelbkörperhormon. Damit soll, wie auch KAUFMANN selbst betont, natürlich nicht gesagt werden, daß bei allen Fällen ovarieller Insuffizienz derartige Dosen erforderlich sind. Man wird sicher meistens mit sehr viel kleineren Mengen auskommen, doch können andererseits die hier benötigten Mengen als Richtschnur dienen und als Maßstab für die Hormonmengen, die von den Keimdrüsen selbst geliefert werden.

Die *primäre Amenorrhöe* spricht im allgemeinen nicht besonders gut auf die Hormontherapie an. Unter primärer Amenorrhöe verstehen wir eine Amenorrhöe bei Frauen, bei denen es in der Menarche nie zu einer Entwicklung eines regelrechten Zyklus gekommen ist. Bei diesen gelingt es wohl, Uterus und Mamma zur Entwicklung zu bringen, aber das erstrebenswerte Ziel, die Auslösung eines normalen Zyklus, wird nicht erreicht. Als sekundäre Amenorrhöe bezeichnen wir diejenigen Fälle, bei denen nach normaler Zyklustätigkeit infolge Versagens der Ovarien eine Amenorrhöe auftritt. Auf die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber den zahlreichen anderen Formen einer Amenorrhöe kann hier nicht eingegangen werden. Diese Form der ovariellen Insuffizienz spricht auf die Hormontherapie etwas besser an. Es gelingt in etwa $\frac{1}{4}$ der Fälle nach Aussetzen der Behandlung einen spontanen Zyklus zu erzielen, wenn die Amenorrhöe vorher höchstens 2 Jahre bestanden hat. CLAUER u. a. empfehlen eine Behandlung in Hormonstößen in 4wöchentlichen Abständen mit 100 000 bis 200 000 E. Follikelhormon. Sie gehen dabei von der Vorstellung aus, daß diese Hormonstoßtherapie die Vorderlappenfunktion wieder in Gang bringt. KAUFMANN schlägt bei noch normal großem Uterus vor, 20 Tage lang 250 000 i. E. Follikelhormon zu geben und dann eine Pause von 10 Tagen einzuschalten. Kommt es in dieser Zeit nicht zur Blutung, so werden an 3—5 Tagen 5—6 KE. Progesteron gegeben. Diese Kur wird mehrere Monate hintereinander wiederholt. Ist der Uterus bereits verkleinert, so muß eine Vorbehandlung mit wöchentlich 50 000 i. E. Follikelhormon während 6—8 Wochen durchgeführt werden.

Die relativ unbefriedigenden Erfolge haben sicherlich ihren Grund darin, daß die Zufuhr des Follikelhormons nur in seltenen Fällen in der Lage ist, als Stimulus auf die Tätigkeit des Ovars bzw. des Hypophysenvorderlappens zu wirken. Die Ergebnisse mit ausreichenden Mengen gonadotropen Hormons sind auch nicht besser. Es sei hier auch auf die Anwendung des gonadotropen Hormons in Form von Bluttransfusionen mit Schwangerenblut (EHRHARDT, HEIM u. a.) hingewiesen.

An weiteren Indikationen seien noch aufgeführt die *Dysmenorrhöe*, die häufig schon mit relativ kleinen Mengen von Follikelhormon gebessert werden kann, die Hypomenorrhöe, die allerdings nach KAUFMANN kaum einflußbar ist und die Tempoanomalien der Regel, die nach TRETZE durch Follikelhormon in der ersten Woche des Zyklus normalisiert werden können. Es genügt in diesen Fällen 4mal 1000 E. an den ersten Tagen der Regel zu geben. Auch eine *Sterilität* läßt sich, soweit ihre Ursachen in ovarieller Minderfunktion liegen, durch Follikelhormon beheben.

Besonders gute Erfolge erzielt die Hormonbehandlung bei den *ovariellen Ausfallserscheinungen*, seien diese nun Folge einer *Kastration* oder Folge des normalen Verlöschens der Keimdrüsentätigkeit im *Klimakterium*. Man kann hier durch Follikelhormonbehandlung schlechthin alle Krankheitszeichen beheben. Die Angaben über die Dosierung schwanken. KAUFMANN empfiehlt als obere Grenzdosis 300000 E. pro Monat in 6 Einzeldosen. Im allgemeinen wird man sicher mit kleineren Dosen auskommen können. Die Gesamtbehandlung soll während 6 Monaten mit langsam sinkenden Dosen durchgeführt werden. HAWKINSON empfiehlt in einer kürzlich erschienenen zusammenfassenden Darstellung 10000 E. jeden 3.—4. Tag, insgesamt etwa 12 Injektionen, dann Übergang zur oralen Therapie, wenn die Symptome gebessert sind (6000 E. täglich). Die Erhaltungsdosis ist etwa $\frac{1}{4}$ der Dosis, die erforderlich war, eine erste Besserung zu erzielen. Die Erhaltungsdosis soll 6—12 Monate gegeben werden.

Die *kindliche Gonorrhö* ist nach den ersten Mitteilungen von LEWIS ein weiteres Indikationsgebiet für die Follikelhormonbehandlung geworden. Die Erfolge erklären sich durch die Wirkungen des Follikulins auf die Schleimhaut der Vagina. Das Zylinderepithel der kindlichen Vagina wird in Plattenepithel umgewandelt, und das Vaginalsekret nimmt eine saure Reaktion an. Auch die Bakterienflora ändert sich in demselben Sinne wie bei der erwachsenen Frau. Es vollziehen sich also alle die Umwandlungen, die bei der erwachsenen Frau das Übergreifen der Gonorrhö auf die Scheidenschleimhaut verhindern. Folgende Dosen werden empfohlen (HOHORST und GASSMANN): Am 1. Tage 10000 E. i. m., an den folgenden 4 Tagen 4mal 1000 E. per os bis zum Negativwerden der Abstriche und dann während 3 Wochen 3mal täglich 1000 E. per os. Die evtl. auftretenden Änderungen am Genitale und an den Brüsten bilden sich später wieder zurück. Die Erfolge stellen sich mitunter bereits nach 8 Tagen ein. Nach 30 Tagen sind die Kinder geheilt, doch kann nicht verschwiegen werden, daß nach den ersten überaus günstigen Berichten, insbesondere amerikanischer Autoren, auch negative Beobachtungen bekannt wurden, in denen zum Ausdruck kam, daß die Behandlungserfolge nicht besser seien als früher und durch Auslösung einer sexuellen Frühreife seelische und körperliche Schädigungen befürchtet werden müssen (NABARRO und LIGNY, WILDE und WOLF u. a.).

b) Gelbkörperhormontherapie.

Für die *Therapie mit Progesteron* gibt es ein Hauptindikationsgebiet, das ist der habituelle Abort. Es ist möglich, durch Progesteron sowohl einen drohenden Abort aufzuhalten wie bei Neigung zu Abort durch Behandlung mit Progesteron in den ersten Schwangerschaftsmonaten vorbeugende Therapie zu treiben. Zur Behandlung des Abortus imminens werden 8—10 mg in Einzeldosen von 2—3 mg während 2—3 Tagen empfohlen, als prophylaktische Maßnahme bei Neigung zum Abort 2—4 mg 1—2mal wöchentlich während der ersten 3 bis 4 Monate. Auch Blutungen, die durch eine Überproduktion an Follikelhormon, bzw. fehlende Bildung von Gelbkörperhormon bedingt und besonders als jugendliche Blutung bekannt sind, sind ein dankbarer Gegenstand der Therapie mit Progesteron. KAUFMANN empfiehlt in diesen Fällen 5 Tage hintereinander täglich 10 mg zu injizieren. Nach Aussetzen der Behandlung tritt eine erneute Blutung auf, da nunmehr die in die sekretorische Phase übergeführte Schleimhaut abgestoßen wird.

HOHLWEG und INHOFFEN haben jetzt über einen neuen Körper berichtet, das Pregnenolon, der auch bei oraler Verabfolgung die Wirkungen des Corpus luteum-Hormons entfaltet. CLAUBERG hat die Wirkungen dieses Körpers auch beim Menschen sichergestellt.

c) Paradoxe Keimdrüsentherapie.

Als paradoxe Keimdrüsentherapie bezeichnet man die Behandlung von Frauen mit männlichem und die von Männern mit weiblichem Sexualhormon. A. A. LOESER berichtete über gute Erfolge der Behandlung von Metrorrhagien mit Testosteron-Propionat in einer Dosis von etwa 500 mg auf 10 Injektionen verteilt. Man bewirkt durch diese Therapie eine Unterdrückung der gonadotropen Funktion des Hypophysenvorderlappens, die dann ihrerseits eine vorübergehende Stilllegung der Ovarialtätigkeit zur Folge hat. Bei Verwendung von Follikulin hätte man die spezifischen Wirkungen dieses Hormons auf den Uterus und die Brüste mit in Kauf zu nehmen. In 2 Fällen von chronischer cystischer Mastitis, die auf Grund von Tierversuchen Folge einer zu starken Follikulinproduktion ist, ließ sich durch Testosteron-Propionat ein guter Erfolg erzielen. Auch in dem Klimakterium ist eine Unterdrückung der gonadotropen Funktion des Hypophysenvorderlappens erwünscht, gibt es doch eine Reihe von Autoren, die den Standpunkt vertreten, daß diese die Hauptursache der klimakterischen Beschwerden sei. Es wurde männliches Sexualhormon auch bei dieser Indikation mit Erfolg angewandt.

Beim Manne ist Oestron im Blut und im Harn ständig vorhanden. Die Behandlung des Mannes mit Oestron ist daher nicht so paradox, wie die der Frau mit männlichem Sexualhormon. Es liegen bisher Berichte über einige Geisteskrankheiten (BECK und SCHMITZ) und Morphinismus (PETTERSSON) vor, doch läßt sich hierüber noch nichts Abschließendes sagen. Eine breitere Anwendung fand das weibliche Sexualhormon in der Behandlung der essentiellen Hypertonie auch des Mannes durch FELLNER, STEINACH und Mitarbeiter. Diese Autoren gaben zuerst Androsteronbenzoat und sahen in fast allen Fällen eine subjektive Besserung und in etwa der Hälfte der Fälle ein Absinken des Blutdruckes. Diejenigen Patienten, bei denen der Blutdruck hoch blieb, wurden nunmehr mit Progynon behandelt, mit dem Ergebnis, daß bei diesen auch eine Besserung eintrat. Die alleinige Gabe von Progynon B-oleosum hatte keinen Erfolg.

E. Die Rolle der Keimdrüsen bei anderen Erkrankungen.

Die Keimdrüse ist diejenige inkretorische Drüse, die bei Allgemeinerkrankungen anderer Art zuerst eine Funktionseinschränkung erleidet. Damit ist aber nicht gesagt, daß die Keimdrüse mit diesen Erkrankungen in irgendeinem ursächlichen Zusammenhang steht, ein Fehlschluß, der oft gezogen wird. Teleologisch gedacht, ist diese Tatsache eine sehr zweckmäßige Reaktion des Organismus. In Zeiten, in denen es um die Erhaltung des einzelnen Individuums geht, wird die Funktion, die der Erhaltung der Art dient, zurückgestellt. Außerdem sei noch einmal auf die Vielfältigkeit der nervösen und humoralen Faktoren hingewiesen, die die Keimdrüse und alle mit der Sexualität im Zusammenhang stehenden Vorgänge steuert. Nicht jeder Funktionsausfall dieser Organe ist daher mit einer primären Keimdrüsenunterfunktion verbunden. Die Tatsache, daß gewisse Krankheiten bei einem Geschlecht häufiger sind als bei dem anderen oder Beziehungen zu den Rhythmen der weiblichen Sexualität haben, ist kein Beweis dafür, daß die Keimdrüsen und die Sexualhormone in der Genese derartigen Erkrankungen eine Rolle spielen. Man darf nie vergessen, daß es neben einer hormonalen auch eine zygotische Sexualität gibt. Aus diesem Grunde können und sollen nicht alle diejenigen Erkrankungen aufgezählt werden, bei denen derartige Zusammenhänge vorhanden sind, auch dann nicht, wenn sie

fälschlicherweise von verschiedenen Autoren ätiologisch mit einer Minderfunktion der Keimdrüsen in Zusammenhang gebracht worden sind.

Prostatahypertrophie. Die Prostatahypertrophie beruht auf einer Vergrößerung des kranialen Prostataabschnittes, der sich nahe dem Blasenhalss findet. Die übrigen Teile des Organs atrophieren. Dieser im Alter so häufige Vorgang ist in der letzten Zeit mit einer hormonalen Störung in Zusammenhang gebracht worden. Zunächst ist es nicht ganz verständlich, aus welchem Grunde im Alter, in dem mit einem Nachlassen der Hormonproduktion gerechnet werden muß, eine Vergrößerung der Prostata stattfindet, also ein Zustand auftritt, den wir vom Experiment her als Folge einer erhöhten Zufuhr von männlichem Sexualhormon kennen. Nun ist aber schon gesagt, daß die Hypertrophie nur einen Abschnitt der Drüse umfaßt und die eigentliche Prostata gemäß der theoretischen Erwartung eher kleiner wird. LAQUEUR und Mitarbeiter konnten im Tierversuch durch Follikelhormon eine Vergrößerung der Prostata kastrierter männlicher Tiere hervorrufen. Sie folgerten, daß bei dem alternden Manne das auch im männlichen Organismus vorhandene Follikelhormon das Übergewicht erhält. MOSZKOWICZ hat diese Auffassung durch die Feststellung ergänzt, daß diejenigen Abschnitte der Prostata, die bei der Erkrankung hypertrophieren, entwicklungs geschichtlich anderer Herkunft sind und aus einem bisexuellen Abschnitt stammen, der bei männlichen wie weiblichen Individuen in gleicher Weise angelegt wird. Beim alternden Manne spricht nun dieser Abschnitt infolge Nachlassens der männlichen Hormone auf das im Organismus vorhandene Follikelhormon an. Die Erfolge der Therapie der Erkrankung mit männlichem Sexualhormon lassen sich so unschwer erklären (s. S. 305).

Gelenkerkrankungen. MENGE hat als erster eine Arthropathia ovarioprivata beschrieben. Er verstand hierunter Fälle, in denen es zur Zeit des Klimakteriums zu einer Gelenkerkrankung kam, die sich vorwiegend in den Kniegelenken lokalisierte. Diese Erkrankung sah MENGE auch nach operativer oder Röntgenkastration, eine Beobachtung, die sehr für die Zusammenhänge mit der Keimdrüsentätigkeit spricht. Für diese Fälle ist es weiter charakteristisch, daß sich gleichzeitig mit dem Gelenkprozeß eine Fettsucht entwickelt. UMBER beschrieb als „Periarthritis destruens endocrina“ eine Gelenkerkrankung, die sich vorwiegend an den kleinen Gelenken lokalisiert und durch eine periartikuläre Schwellung zu spindelförmigen Auftreibungen führt. Röntgenologisch lassen sich Veränderungen nicht nachweisen. Auch diese Gelenkerkrankungen kamen vorwiegend zur Zeit des Klimakteriums zu Entwicklung. MUNK beschrieb eine „Polyarthritis sicca endocrina“, die ebenfalls Beziehungen zu der Ovarialtätigkeit aufweist. Sie führt zu einer Steifheit der Finger und Kniegelenke ohne Schmerzen mit knötchenförmigen Auftreibungen an den Gelenken, die auch röntgenologisch verändert sind. SCHITTENHELM machte darauf aufmerksam, daß der chronische Gelenkrheumatismus bei Frauen sehr viel häufiger ist als bei Männern und das 36.—55. Lebensjahr bevorzugt. Auch das *Malum coxae senile* ist eine Alterserscheinung, die mit der Menopause in Zusammenhang gebracht wird. Bei Männern sind Gelenkerkrankungen sehr viel seltener. Bei allen hier aufgeführten Krankheitsbildern ist der Zusammenhang zwischen dem Gelenkprozeß und der Ovarialtätigkeit nur so zu verstehen, daß die Änderungen in der Hormonproduktion und die Umstellungen im endokrinen System günstige Dispositionen für die Entwicklung der entsprechenden Gelenkerkrankungen schaffen. Für derartige Zusammenhänge sprechen auch die Beobachtungen über therapeutische Erfolge mit Follikelhormon, obwohl die Follikelhormontherapie nur eine zusätzliche Therapie ist, und man auf die übrigen Maßnahmen nicht verzichten kann.

Krankheiten des Blutsystems. Es war klinisch schon lange aufgefallen, daß bestimmte Erkrankungen des Blutes — Chlorose, Hämophilie und gewisse

hämorrhagische Diathesen — nur ein Geschlecht befallen bzw. Beziehungen zur Ovarialfunktion zeigen. Die Chlorose wurde nur bei weiblichen Individuen während der Pubertät beobachtet. Die Hämophilie ist bei Frauen nur latent und nie manifest vorhanden. Die thrombopenische Purpura zeigt häufig Beziehungen zu dem weiblichen Zyklus. Alle diese Tatsachen sprechen dafür, daß die Ovarialtätigkeit und damit das Follikelhormon mit diesen Krankheiten in einer Beziehung stehen können. Mehr läßt sich allerdings zur Zeit zu diesem Problem nicht sagen, und es verdiente wegen seiner hypothetischen Natur hier auch noch keine Erwähnung, wenn nicht sehr interessante Tierversuche von ARNOLD, HAMPEL, HOLTZ, JUNKMANN und MARX vorlägen, aus denen hervorgeht, daß chronische Behandlung von Hunden mit Follikelhormon zu einer tödlich endenden schweren hämorrhagischen Diathese führt. Diese Versuche sind immerhin ein gewisser Hinweis darauf, daß auch bei der thrombopenischen Purpura des Menschen ähnliche Umstände mitwirken können. Für das nur beim männlichen Geschlecht beobachtete Vorkommen der Hämophilie kann die Zellgeschlechtlichkeit ebensogut die Ursache sein wie die Hormongeschlechtlichkeit.

Maligne Tumoren. Über dieses Thema, das hier nur in aller Kürze berührt werden soll, ist in der letzten Zeit eine recht umfangreiche Literatur entstanden.

Einmal ist es eine unbestreitbare Tatsache, daß das Nachlassen der Keimdrüsenfunktion und die Tumorfrequenz zwei Dinge sind, die zeitlich zusammenfallen, woraus allerdings ein Kausalzusammenhang nicht mit Notwendigkeit folgt. Besondere Aufmerksamkeit erheischt aber dieses Thema durch die Befunde englischer Forscher. KENNEWAY und Mitarbeiter entdeckten als die cancerogene Substanz des Steinkohlenteers das Brenzpyren.

Das Brenzpyren ist der Ausgangspunkt für die weitere Erforschung der cancerogenen Substanzen geworden und, es hat sich gezeigt, daß eine ganze Reihe von Derivaten dieses Körpers ebenfalls cancerogen wirken. Zwischen diesen cancerogenen Substanzen und den Sexualhormonen besteht chemisch eine nahe Verwandtschaft. Nach BUTENANDT u. a. ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß bei gewissen Abwegigkeiten in der Synthese der Sexualhormone die cancerogenen Substanzen intermediär entstehen. Ein wirklich schlüssiger Beweis, der Nachweis derartiger Substanzen in dem Organismus von Tumorkranken, steht allerdings noch aus.

Die weiblichen Prägungstoffe selbst wirken nicht krebserregend, sollen aber vorhandene Tumoren in ihrem Wachstum fördern (RONDONI u. a.). Die spontane Bildung des Mamma-Adenoms bei Mäusen kann durch Kastration gehemmt werden. Es ist aber möglich, daß diese Hemmung Folge der vermehrten Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens nach der Kastration ist. Das gonadotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens bewirkt eine Hemmung des Tumorstadiums (REISS, DRUCKREY u. a.).

Die multiple Blutdrüsenklerose. (Pluriglanduläre Insuffizienz.)

Im Jahre 1912 beschrieb FALTA als anatomische Grundlage eines pluriglandulären Krankheitsbildes eine Sklerose und Verödung des gesamten inkretorischen Systems. Diese Krankheit hat bis auf den heutigen Tag die mannigfaltigsten Auslegungen und Deutungen erfahren, und die Diagnose pluriglanduläre Insuffizienz ist klinisch ein großer Sammeltopf für viele unklare endokrine Krankheitsbilder geworden. Infolge der Korrelationen im endokrinen System

ist jede endokrine Krankheit letzten Endes pluriglandulär. Ganz besonders gilt dies für die Krankheiten des Hypophysenvorderlappens. Es hat daher auch nicht an Stimmen gefehlt, die bezweifeln, daß es überhaupt eine pluriglanduläre Insuffizienz als gesondertes Krankheitsbild gibt. Die multiple Blutdrüsenklerose FALTAS ist kein klinischer, sondern ein anatomischer Krankheitsbegriff. Von dem pathologisch-anatomischen Standpunkt aus ist es berechtigt, eine „multiple Blutdrüsenatrophie“ (LINDEMANN) als besonders geartetes Krankheitsbild anzuerkennen. Die Befunde an den Drüsen lassen sich mit denen bei der SIMMONDSSchen Krankheit nicht vergleichen. Der pathologische Anatom hat bei der multiplen Blutdrüsenklerose durchaus den Eindruck eines koordinierten generalisierten Verödungsprozesses. Die Krankheit ist an sich selten. MEERWEIN hat jetzt aus den Jahren 1922—1937 20 Fälle aus der Literatur zusammengestellt, die einer Kritik standhalten.

Die *klinische Diagnose* ist auf Grund des bisherigen Beobachtungsmaterials schwer zu stellen. Die Tatsache, daß pluriglanduläre Symptome vorliegen, besagt nichts; denn es sind auch Fälle beschrieben, in denen von seiten des inkretorischen Systems kaum irgendwelche klinischen Symptome bestanden neben solchen, in denen eine Unterfunktion sämtlicher Drüsen vorlag. FALTA gibt an, daß sich die Symptome der Vorderlappeninsuffizienz mit dem des Myxödems und evtl. auch des Addison kombinieren. Die Krankheit entwickelt sich meist im mittleren Lebensalter und ist anscheinend bei Frauen etwas häufiger als bei Männern. Nicht immer sind sämtliche Drüsen in gleichem Maße befallen. Es gibt auch „biglanduläre Formen“; so beschrieb M. B. SCHMIDT einen thyreo-suprarenalen und BORCHARDT einen thyreosexuellen Typ. Abgesehen von den Zeichen der Unterfunktion der einzelnen Drüsen, die hier im einzelnen nicht mehr aufgezählt werden sollen, sind eine allgemeine große Hinfälligkeit und ein vorzeitiges Altern der Kranken charakteristisch. Wie die Hypophysenvorderlappeninsuffizienz entwickelt sich auch dieses Krankheitsbild gern im Anschluß an Geburten.

Pathologisch-anatomisch findet man eine hochgradige Atrophie, Verkleinerung und Bindegewebsvermehrung aller innersekretorischen Drüsen. Gegenüber der SIMMONDSSchen Krankheit ist der Schwund des spezifischen Drüsenepithels viel allgemeiner und hochgradiger als bei dieser. Über die Ursachen der Erkrankung sind viele Theorien geäußert worden, die hier im einzelnen nicht ausgeführt werden sollen. Sicher ist wohl nur so viel, daß irgendeine Noxe die Blutdrüsen gleichzeitig getroffen haben muß. Als derartige Noxen kommen in erster Linie die chronischen Infektionen, wie Lues und die Tuberkulose in Frage, die sich nicht selten klinisch oder pathologisch-anatomisch nachweisen lassen.

Es gibt auch Beobachtungen, die klinisch durchaus dem Krankheitsbild entsprechen, aber pathologisch-anatomisch keinen befriedigenden Befund ergeben. Zur Erklärung dieser Fälle hat man an eine Schädigung des Zwischenhirns gedacht. Theoretisch ist dies durchaus möglich, mit Sicherheit nachgewiesen worden sind derartige Veränderungen allerdings einstweilen noch nicht.

Die *Diagnose* der Erkrankung ist nach dem Gesagten schwierig, insbesondere die Abgrenzung gegenüber der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz und dem Morbus Addison. Die Tatsache, daß in 15 Jahren nur über 20 wirklich erwiesene Fälle berichtet wurde, mahnt den Kliniker zur größten Vorsicht. Wenn man den Krankheitsbegriff nicht wesentlich weiter und rein klinisch als „pluriglanduläre Insuffizienz“ fassen will, wogegen aber erhebliche Bedenken geäußert werden müssen, bleibt zur Sicherung der Diagnose nur das anatomische Substrat. So ist die multiple Blutdrüsenklerose heute kein klinischer, sondern ein pathologisch-anatomischer Begriff.

Ähnlich schwierig liegen die Verhältnisse auch für die *Therapie*. Von großen Dosen eines Hypophysenvorderlappenpräparates, das die glandotropen Hormone enthält, ist in therapeutischer Hinsicht am ehesten ein Erfolg zu erwarten.

Anhang.

a) Der Nachweis der Hormone in Körperflüssigkeiten.

Zusammenfassende Darstellungen über Methodiken des Hormonnachweises:

ABDERHALDEN: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. V, Teil 3B.

BOMSKOV, CHR.: Methodik der Hormonforschung, Bd. I. Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Nebennierenrinde, Nebennierenmark, Pankreas. Leipzig: Georg Thieme 1937. — Bd. II: Ovar (Follikelhormon, Gelbkörperhormon), Hoden, Hypophysenvorderlappen. Leipzig: Georg Thieme 1939.

BURN, J. H.: Biologische Auswertungsmethoden. Berlin: Julius Springer 1937.

REISS, M.: Die Hormonforschung und ihre Methoden. Wien: Urban & Schwarzenberg 1934.

Die innersekretorischen Krankheiten beruhen auf einer Fehlproduktion der Hormone. Aus diesem Grunde ist es naheliegend, in diagnostischer Hinsicht sich um den Nachweis der vermehrt oder vermindert produzierten Hormone zu bemühen. Wenn wir uns auf diesem Gebiet der Diagnostik der Krankheiten der Drüsen mit innerer Sekretion erst im Anfang befinden, so beruht dies auf den mannigfachen Schwierigkeiten, die dem Hormonnachweis in den Körperflüssigkeiten entgegenstehen. Die in Frage kommenden Methoden sind zum Teil erst in den letzten Jahren ausgebaut worden. Sie erfordern für ihre Durchführung besondere Erfahrung, die erst durch längere Arbeit auf dem Gebiet erworben werden kann. Des weiteren sind die Hormone zum Teil in den Körperflüssigkeiten nur in sehr geringen Mengen vorhanden, die unter der Empfindlichkeit des Testobjektes liegen. Daher sind zum Nachweis vieler Hormone besondere Anreicherungsverfahren erforderlich. Adrenalin und Insulin gehören z. B. zu den Hormonen, die in den Körperflüssigkeiten nicht stabil und daher dem Nachweis schwer zugänglich sind. Kommen die Hormone schon in der Norm in den zu prüfenden Körpersäften vor, so genügt nicht ein qualitativer Test, sondern es ist ein quantitativer Test erforderlich, der wiederum schwieriger durchzuführen ist. Auch die Tatsache, daß die zur Prüfung gelangenden Medien leicht unspezifische Reaktion auslösen können, bedarf einer Beachtung. Alle diese Gründe erschweren den Hormonnachweis sehr, trotzdem bleibt diese Methode im Grunde genommen die einzige, die uns wirklich einen unmittelbaren Einblick in das krankhafte Geschehen verschafft. Aus diesem Grunde sollen diejenigen Methoden, die relativ leicht und ohne allzu große Übung ausgeführt werden können und außerdem auf Grund der heute vorliegenden Literatur bereits diagnostische Bedeutung gewonnen haben, in Kürze hier besprochen werden. Für ein genaueres Studium sei auf die eingangs zitierten zusammenfassenden Darstellungen hingewiesen, insbesondere auf das Buch von BURN, das in präziser und kurzer Form alles Notwendige bringt.

1. Der Nachweis der Hypophysenhormone.

Die gonadotropen Hormone. Als Test für die gonadotropen Hormone [follikelstimulierendes Hormon (FSH.) und Luteinisierungshormon (LSH.)] dienen die infantile 6—8 g schwere weibliche Maus oder die infantile 30—35 g schwere weibliche Ratte. In der Reaktionsweise beider Tiere bestehen folgende Unterschiede: Die Ratten sind empfindlicher gegenüber den gonadotropen Hormonen des Schwangerenharns, die Mäuse gegenüber denjenigen der Hypophyse. Die Ratten eignen sich besser für quantitative Auswertungen. Für den Nachweis des LSH. kann auch das geschlechtsreife Kaninchen dienen. Bei diesem Tier erfolgt der Follikelsprung und die Luteinisierung durch die Ausschüttung des LSH. der Hypophyse nur nach der Begattung. Durch Injektion von LSH. läßt sich bei Tieren, die getrennt von Böcken gehalten werden, Follikelsprung und Luteinisierung künstlich auslösen.

Die Versuchsanordnung bei Ratten und Mäusen ist gleich. Für die Prüfung verwendet man jeweils Gruppen von 5—6 Tieren. Diese erhalten Injektionen von 0,2 ccm nach folgendem Schema:

1. Versuchstag: Injektion 10 und 16 Uhr, 2. Versuchstag: Injektion 10, 13 und 16 Uhr, 3. Versuchstag: Injektion 10 Uhr, 4. Versuchstag: Abstrich 10 und 16 Uhr, 5. Versuchstag: 14 Uhr töten.

Die Vornahme des Abstriches ist nur dann erforderlich, wenn die FSH.-Wirkung geprüft werden soll. Bei den Tieren werden folgende Reaktionen beobachtet: Öffnung der Vagina (die Vagina ist bei den infantilen Tieren noch geschlossen); Verhalten des Abstriches, Größe des Uterus, Verhalten des Ovars. Am Ovar müssen Zahl und Größe der Follikel und das Vorhandensein von Gelbkörpern oder Blutpunkten beachtet werden. Die Beurteilung kann der Geübte bei Lupenbetrachtung vornehmen, der Ungeübte schneidet die Ovarien und prüft sie histologisch: Öffnung der Vagina, Auftreten eines Schollenstadiums im Abstrich, Vergrößerung des Uterus und Zunahme der Zahl wie Vergrößerung der Follikel sind Folge der Stimulierung der Follikulinproduktion durch das FSH. Bildung von Blutungen in die Follikel und Bildung von Gelbkörpern sind Folge des LSH.

Der Kaninchentest nach FRIEDMANN wird wie folgt ausgeführt: Erwachsene weibliche Kaninchen im Gewicht von etwa 2000 g, die getrennt von Böcken gehalten werden, erhalten 10 ccm der zu prüfenden Lösung in die Ohrvene injiziert. 24—48 Stunden später wird ein kleiner Laparotomieschnitt angelegt, die Ovarien vorgezogen und inspiziert. Hat die zu prüfende Lösung LSH. enthalten, so sehen wir gesprungene Follikel mit Blutungen und Gelbkörperbildung. Die Laparotomiewunde wird wieder geschlossen. Nach 10 Tagen sind die Tiere zu einem weiteren Versuch brauchbar.

Sollen die gonadotropen Hormone *quantitativ* erfaßt werden, so ist die Methode nach LOESER¹ für die quantitative Auswertung der FSH.-Wirkung zu empfehlen. Als Einheit gilt diejenige minimale Dosis, die nach 6 subcutanen Injektionen, verteilt auf 3 Tage, bei 50% der Versuchstiere (Ratten) eine Brunst auslöst. Als Zeichen der Brunst gilt das Auftreten des Schollenstadiums im Vaginalabstrich (S. 320). Die Eichung des LSH. geschieht ebenfalls an infantilen Ratten, da diese sich für quantitative Auswertungen besser eignen als Mäuse. Als Einheit gilt die Dosis, die auf 6 subcutane Injektionen nach obigem Schema verteilt, nach 100 Stunden bei 50% der Tiere noch eben Gelbkörperbildung hervorruft.

Die gonadotropen Hormone kommen im Harn und Blut einer jeden geschlechtsreifen Frau und eines jeden geschlechtsreifen Mannes vor, aber in so geringen Mengen, daß sie bei Verwendung des nativen Materials nicht nachweisbar sind. In der Schwangerschaft wie in einer Reihe pathologischer Zustände sind die ausgeschiedenen Mengen jedoch so groß, daß die zu prüfende Körperflüssigkeit zu dem Hormonnachweis keiner besonderen Verarbeitung bedarf. Die folgende Tabelle gibt eine Zusammenstellung einiger diesbezüglicher Untersuchungsergebnisse, im wesentlichen gestützt auf die Angaben von ZONDEK². Die aufgeführten Zahlen geben größenordnungsmäßig einen zuverlässigen Anhaltspunkt für die im Harn, als dem wichtigsten Untersuchungsmedium, vorkommenden Hormonmengen. Wir dürfen also sagen, daß eine für FSH. und LSH. positive Reaktion mit nativem Harn für das Vorliegen folgender Zustände spricht: Gravidität, Chorionepitheliom, Granulosazelltumoren, Genitallcarcinome, Semineome oder Epitheliome des Hodens.

Für die Ausführung der Reaktion mit nativem Material (z. B. Schwangerschaftsreaktion) werden 30 ccm des Morgenharns filtriert, angesäuert und mit Äther im Scheidetrichter ausgeschüttelt. Der Harn wird abgelassen und kurze Zeit in offener Schale stehen gelassen zum Verdampfen des Äthers. Der so gewonnene Harn kann ohne weitere Verarbeitung bei Mäusen, Ratten oder Kaninchen injiziert werden. Eine Schwangerschaftsreaktion gilt dann als positiv, wenn bei infantilen Mäusen oder Ratten Gelbkörper und Blutpunkte auftreten bzw. beim Kaninchen Blutungen in die Follikel und beginnende Gelbkörperbildung nachgewiesen werden. Nur ein Follikelwachstum und eine Vergrößerung des Uterus ist kein Beweis für das Vorliegen einer Gravidität. Ergibt der native Harn eine negative Reaktion, so müssen die gonadotropen Hormone durch Fällungsmittel angereichert werden. Im wesentlichen kommen zwei Methoden in Frage, diejenige nach KATZMANN und DOISY³

¹ LOESER: Arch. f. exper. Path. **159**, 657 (1931).

² ZONDEK: Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Wien: Julius Springer 1935.

³ KATZMANN and DOISY: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 1188 (1932/33).

oder THOMSEN und PEDERSEN-BJERGAARD¹. Mit letzterer Methode habe ich immer gute Resultate erzielt. Die Autoren geben folgende Vorschrift:

Tabelle 17. Über das Vorkommen von FSH. und LSH. im Harn.

	Hormonmenge pro Liter	Autor
4—10 Jahre	—	KATZMANN u. DOISY ²
Pubertät.	14—28 ME. FSH.	KATZMANN u. DOISY ²
Geschlechtsreife Frau:		
Postmenstruum	5 RE. FSH.	ZONDEK
Intermenstruum	25 RE. FSH.	
Prägravid Phase	29 RE. FSH.	
Menstruation	25 RE. FSH.	
Gravidität:		
1.—8. Woche	3000—5000 ME. FSH. + LSH.	ZONDEK
3.—7. Monat	5000—16000 ME. FSH. + LSH.	
7.—10. Monat	4000—12000 ME. FSH. + LSH.	
Klimakterium	80—330 ME. FSH.	OESTERREICHER ³ , HAMBURGER ⁴
Erwachsener Mann	4—19 ME. pro Tag FSH.	KATZMANN u. DOISY ⁵
Älterer Mann	in 20% 37—90 ME. FSH.	HAMBURGER
Chorionepitheliom	5000—200000 ME. FSH. + LSH.	ZONDEK
Granulosazelltumoren	300—600 ME. FSH. + LSH.	ZONDEK
Genitalcarcinom	110—400 ME. FSH.	
Seminome des Hodens	50—400 ME. FSH.	HAMBURGER, BANG u. NIELSEN ⁶
Gemischtzellige Epitheliome des Hodens	50—150000 ME. FSH. + LSH.	HAMBURGER, BANG u. NIELSEN

„Die gesamte 24 Stunden-Harmmenge wird in einer etwa 1½ Liter fassenden, vorher mit etwas Antisepticum (1 ccm einer 10%igen wäßrigen Lösung von Brillantgrün) beschickten Flasche gesammelt. Es ist außerordentlich wichtig, daß dem Harn, um jegliches Bacteriumwachstum und jegliche Entwicklung toxischer Bakterienprodukte zu verhüten, sogleich ein Antisepticum beigemischt wird. 1 Liter des filtrierten Harns wird Essigsäure-Acetatpuffer bis p_{H} 4,7 zugesetzt und sodann 25 ccm einer frisch zubereiteten 10%igen Gerbsäurelösung. Das Gemisch wird über Nacht bei 0° stehen gelassen, wobei das nach und nach erscheinende Präcipitat sich als recht feiner Niederschlag ausfällt, der abzentrifugiert und in den Zentrifugiergläsern nach Entfernung der klaren Flüssigkeit 4mal mit Aceton gewaschen wird. Dadurch werden eventuell vorhandenes Östrin (das, wenn es im Präparat verbliebe, die Untersuchung vereiteln würde) und etwaige giftige Produkte entfernt.

Der ausgewaschene Bodensatz wird im Exsiccator getrocknet und mit einer bestimmten Menge destillierten Wassers, die nach der angenommenen Menge gonadotropen Hormons variiert, eluiert. Hält man diese Hormonmenge für sehr gering (ungefähr 1 RE. in der gesamten Harmmenge), so wird das getrocknete Präcipitat in 9 ccm Wasser gebracht und einer einzelnen Ratte in 3 × 3 (auf 3mal 24 Stunden nacheinander verteilte) Injektionen einverleibt. Schätzt man den Hormongehalt jedoch höher (mindestens 5 RE.), so wird mit einer größeren Menge, z. B. 45 ccm Wasser eluiert und, ebenfalls auf 3 Tage verteilt, einer Reihe Ratten mit fallenden Bruchteilen des Gesamtextraktes, z. B. 1/5, 1/10, 1/15, 1/25, injiziert. Die benutzte Skala ist tunlichst nach dem Niveau des als vorhanden angenommenen Hormon gehaltes einzurichten.“

Der Nachweis der gonadotropen Hormone im Blut ist praktisch von untergeordneter Bedeutung, da das Hormon in großen Mengen im Harn ausgeschieden wird. Tritt es vermehrt im Blut auf, so kann Blutserum direkt bzw. nach Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung zur Anwendung kommen. Ist der direkte Nachweis nicht möglich, so empfehle ich die Anreicherungsverfahren nach SALMON und FRANK⁷.

¹ THOMSEN and PEDERSEN-BJERGAARD: Z. Geburtsh. **112**, 202 (1935).

² KATZMANN and DOISY: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 1188 (1932/33).

³ OESTERREICHER: Klin. Wschr. **1932 I**, 813.

⁴ HAMBURGER: Klin. Wschr. **1933 I**, 934.

⁵ KATZMANN and DOISY: J. of biol. Chem. **106**, 125 (1934).

⁶ HAMBURGER, BANG u. NIELSEN: Acta path. scand. (Københ.) **13**, 75 (1936).

⁷ SALMON and FRANK: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 1236 (1935); **34**, 363 (1936).

Im *Liquor* ist der Nachweis der gonadotropen Hormone bei erhöhtem Gehalt des Blutes und Harns ebenfalls geglückt, praktisch aber von keiner Bedeutung. Praktische Bedeutung hat eventuell noch der Nachweis des Hormongehaltes von Tumoren bzw. Gewebstückchen, die durch Curettage gewonnen wurden (Chorionepitheliom). Die Organstückchen werden entweder direkt infantilen Mäusen in die Rückenmuskulatur oder in die Muskulatur des Oberschenkels implantiert. Nach ZONDEK ist aber die Toxizität derartiger Gewebstückchen sehr groß. Es empfiehlt sich daher die Organstückchen zu extrahieren. ZONDEK empfiehlt folgendes Vorgehen:

Die Gewebstückchen werden zerkleinert und 24 Stunden mit Äther oder Aceton behandelt, dann kann das Pulver entweder nach Entfernung des Äthers wiederum direkt implantiert werden oder es wird mit Sand unter Hinzufügung der 10fachen Menge destillierten Wassers zerrieben und 12 Stunden stehen lassen. Der Bodensatz wird abzentrifugiert und noch einmal gewaschen. Die so gewonnenen Lösungen werden vereint und zur Auswertung verwendet.

Das thyreotrope Hormon. Als Testtier dient nach JUNKMANN und SCHOELLER¹ am besten das 150—200 g schwere Meerschweinchen. Die Versuchstiere müssen vorher mindestens 8 Tage bei einer Ernährung gehalten werden, die aus Hafer, Weizen, Mais, gelben Rüben und Heu besteht. Die zu prüfenden Lösungen werden den Tieren an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vormittags intraperitoneal injiziert und die Tiere am 4. Tag getötet. Die Schilddrüsen werden herausgenommen und histologisch untersucht. Bei den Kontrolltieren müssen die Schilddrüsen das Bild der „ruhenden“ Drüse zeigen (s. Abb. 37, S. 119). Als Einheit gilt diejenige Dosis, die eben eine Aktivierung der Drüse auslöst (s. JUNKMANN u. SCHOELLER). Auch das Kaninchen wurde als Testtier von NIELSEN² und von GIEDOSZ³ benutzt. Die Tiere müssen bei gleicher Kost und gleicher Temperatur gehalten werden, und es ist erforderlich, daß man sich durch zahlreiche Kontrollen von dem Aktivitätsgrad der Schilddrüsen un behandelter Tiere überzeugt. NIELSEN und GIEDOSZ injizierten die zu prüfenden Lösungen in Mengen von 8 ccm 2mal im Abstand von 24 Stunden und töteten die Tiere nach weiteren 24 Stunden. Bezüglich der Auswertung siehe die Abbildungen in der Arbeit NIELSEN.

Mit beiden Methoden hat man sich um den Nachweis des thyreotropen Hormons im nativen Harn bemüht und von den verschiedensten Autoren ist über entsprechende Ergebnisse berichtet worden. Die Hauptschwierigkeit der Beurteilung der Ergebnisse liegt darin, daß die Reaktion nicht unbedingt spezifisch ist und daß es offenbar noch andere Stoffe in dem Harn gibt, die den Aktivitätsgrad der Schilddrüse beeinflussen (KROGH und OKKELS). Aus diesem Grunde können die Versuchsergebnisse, die allerdings übereinstimmend zeigten, daß in dem Harn von Kranken mit Hypothyreose das thyreotrope Hormon vermehrt und in dem mit Hyperthyreose vermindert vorkommt, nur mit Vorsicht gewertet werden. FELLINGER⁴ hat eine Methode zum Nachweis des Hormons im Blut angegeben. Er fand eine verminderte thyreotrope Aktivität seiner Blutextrakte bei Basedow und eine vermehrte bei Hypothyreosen, die von der Schilddrüse ausgingen⁵.

Das corticotrope Hormon. Zum Nachweis des corticotropen Hormons dient die Rindenverbreiterung der Nebenniere. A. JORES und BECK⁶ wählten folgendes Vorgehen: Etwa 10 ccm Serum werden durch Zufügen von Sulfosalicylsäure enteiweißt. Der Niederschlag wird abfiltriert und die so erhaltene klare Lösung neutralisiert, auf die Hälfte des Ausgangsvolumens gebracht und einer Gruppe von 5 infantilen Mäusen in einer Dosis von 0,05 ccm pro Gramm Tier subcutan, auf 2 Injektionen im Abstand von 6 Stunden verteilt, injiziert. 24 Stunden nach der ersten Injektion werden die Tiere getötet und die Nebennieren auf einer Mikrowaage gewogen. Nunmehr wird der Quotient $\frac{\text{Nebennierengewicht (mg)}}{\text{Körpergewicht (g)}} \times 100$ bestimmt. Dieser beträgt bei normalen Tieren 20—25. Es ist notwendig, soweit noch keine Erfahrung mit der Reaktion vorliegt, eine Gruppe von Kontrolltieren gleichzeitig zu untersuchen. Ein Anstieg des Quotienten im Gruppendurchschnitt auf über 28 wird als positiv gewertet. Bei Harn als Ausgangsmaterial ist es zweckmäßig, diesen vorher mit Tierkohle auszuschütteln. Ausschütteln mit Äther, wie für die Schwangerschaftsreaktion üblich,

¹ JUNKMANN u. SCHOELLER: Klin. Wschr. 1932 II, 1176.

² NIELSEN: Klin. Wschr. 1933 I, 508. ³ GIEDOSZ: Klin. Wschr. 1934 II, 1507.

⁴ FELLINGER: Wien. Arch. inn. Med. 29, 375 (1936).

⁵ Siehe auch BODART u. FELLINGER: Wien. klin. Wschr. 1936 II, 1286.

⁶ JORES, A. u. BECK: Z. exper. Med. 97, 322 (1936).

empfiehlt sich nicht (s. auch eine ähnliche Methode von MOON¹ an der 25 g schweren Ratte). Außer der Bestimmung des Gewichtes können auch die histologischen Änderungen als Testobjekt verwertet werden. Das Hormon bewirkt eine Verbreiterung der Zona fasciculata und einen verstärkten Lipoidgehalt. ANSELMINO und HOFFMANN haben die erwachsene männliche Maus als Testtier vorgeschlagen. Sie injizierten die zu prüfende Lösung an 3 Tagen 2mal täglich und untersuchten am 4. Tag die Nebennieren histologisch. Nach meinen Erfahrungen ist die 8—10 g schwere Maus sehr viel empfindlicher und es gelingt, bereits sehr viel kleinere Hormonmengen nachzuweisen als mit dem erwachsenen Tier. Vorbedingung ist nur, daß es sich um gesunde Tiere handelt und daß das Nebennierengewicht einer unbehandelten Tiergruppe feststeht.

Mit der oben beschriebenen Methode fand ich eine positive Reaktion bei einer großen Zahl von Kranken mit essentieller Hypertonie und regelmäßig bei Morbus Cushing. Zur Kritik der Methode ist zu sagen, daß es nicht als sicher gelten kann, ob der Stoff, der bei diesem Vorgehen eine Verbreiterung der Nebennierenrinde der infantilen Maus bewirkt, mit dem corticotropen Hormon identisch ist. Wie Kontrolluntersuchungen ergaben, ist er allerdings in dem Blut von Gesunden nicht vorhanden. Als weitgehend spezifischer ist sicher der Test von REISS² zu bezeichnen, der bei der hypophysektomierten Ratte durchgeführt wird. Nach eigenen Erfahrungen ist dieses Versuchstier wesentlich unempfindlicher als die infantile Maus, so daß ich bezweifle, ob es mit diesem Test überhaupt möglich ist, den corticotropen Stoff des Hypertonikerserums ohne weitere Verarbeitung nachzuweisen.

Die übrigen glandotropen Hormone und das Prolactin. Das pankreatrope Hormon wurde von ANSELMINO, HOFFMANN und HEROLD³ in großen Mengen in jedem Harn gefunden. Es ist aber bereits erwähnt, daß die Brauchbarkeit des Testes sehr in Zweifel gezogen wurde und daß die Existenz des pankreatropen, ebenso wie diejenige des parathyreotropen und des adrenaltropen Hormons durchaus noch nicht als gesichert gelten kann. Dasselbe gilt für das Fettstoffwechsel- und das Kohlehydratstoffwechselformon, das ANSELMINO und HOFFMANN⁴ im Blut und Harn nachweisen konnten.

Das Prolactin gewinnt immer mehr an Interesse und Bedeutung. Es ist im Harn laktierender Frauen nachgewiesen worden. Als Testmethode dient die Methode von RIDDLE⁵. Als Testtiere benutzt man junge Tauben im Alter von 6—10 Wochen. Ältere Tauben sind empfindlicher als junge, haben aber den Nachteil, daß es nicht unerhebliche Schwankungen in der Empfindlichkeit mit den Jahreszeiten gibt. Die Kropfdrüsen der Tiere, die außerhalb der Brutperiode kaum sichtbar sind, entwickeln sich unter dem Hormon zu deutlich sichtbaren Gebilden. Es hat sich gezeigt, daß die Empfindlichkeit des Testes durch subcutane Injektion, insbesondere dann, wenn sie unmittelbar über den Kropfdrüsen durchgeführt wird, ganz erheblich gesteigert wird und so den Nachweis des Hormons in den Körperflüssigkeiten ohne weitere Anreicherung gestattet⁶. Die Tauben werden an 4 Tagen mit je 0,5—1 ccm 2mal täglich injiziert und am 5. Tage getötet. Der Kropf wird eröffnet und die Drüse herausgeschnitten. Für eine qualitative Bestimmung genügt die Feststellung, daß überhaupt eine Vergrößerung der Kropfdrüse eingetreten ist, für eine quantitative müssen die Kropfdrüsen gewogen werden, der Gewichtsanstieg geht der Menge des injizierten Hormons parallel. Die Einheit, die RIDDLE definiert, ist im Vergleich mit einem Standardpräparat gewonnen.

Das Wachstumshormon. Der Nachweis des Wachstumshormons im Harn oder Blut ist noch nicht möglich. Schon die Auswertung der Drüsenextrakte stößt auf Schwierigkeiten. Mit Sicherheit läßt sich diese nur am hypophysektomierten Tier durchführen. Die Ausführung der Hypophysektomie an der Ratte erfordert aber besondere Übung und ein besonderes Einarbeiten in die Methode.

¹ MOON: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **35**, 649 (1936).

² REISS: Endok inol. **18**, 1 (1936).

³ ANSELMINO, HOFFMANN u. HEROLD: Klin. Wschr. **1933 II**, 1245, 1435.

⁴ ANSELMINO u. HOFFMANN: Endokrinol. **1917 I**, 1936. — Klin. Wschr. **1934 II**, 1048, 1052.

⁵ RIDDLE: Amer. J. Physiol. **105**, 191 (1933).

⁶ LYONS and PAGET: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 305 (1933/34).

Kürzlich wurde ein neuer Test von FREUD und LEVIE¹ mitgeteilt, der als Maßstab das Schwanzwachstum der Ratte wählt und sich vielleicht auch für den Nachweis des Hormons in den Körperflüssigkeiten eignet.

Das Melanophorenhormon. Der Nachweis des Melanophorenhormons (MH.) ist vielfach versucht worden. Zum Nachweis im Blut empfiehlt A. JORES folgendes Vorgehen: 10 ccm Blut werden durch Zusatz von Natriumoxalat ungerinnbar gemacht und dann unter Umschütteln in 90 ccm wasserfreies Aceton einlaufen lassen. Es entsteht eine braune Fällung, die sich leicht abfiltrieren läßt. Sie wird mit Aceton noch zweimal nachgewaschen. Diese Fällung wird getrocknet und mit 1/4%iger Essigsäure unter Aufkochen extrahiert. Dieser Extrakt wird vor der Testierung neutralisiert. Er kann beim Ganzfrosch oder an der isolierten Froschhaut geprüft werden. Da das Blut eines jeden Gesunden dieses Hormon enthält, lassen sich Angaben über pathologische Verhältnisse nur machen, wenn man versucht, es quantitativ zu erfassen. Nach dem Vorgehen von JORES ist dies möglich durch Vergleich mit einer Standardlösung. Es empfiehlt sich folgendes Verfahren: Ein am Fenster aufgehellter Frosch wird getötet und die Rückenhaut abgezogen, in fließendem Wasser kurz abgespült, auf ein Filtrierpapier aufgezogen und in etwa 0,5 qcm große Stückchen zerschnitten. Man stellt sich nunmehr Verdünnungsreihen der zu prüfenden Lösung und einer Standardlösung her. Die Standardlösung gewinnt man durch Aufkochen von VOEGTLIN-Standardpulver mit n/10-Natronlauge. Die Konzentration wird so gewählt, daß 0,5 mg Standardpulver 1 ccm Lösung entsprechen. Auch diese Lösung muß vor Gebrauch neutralisiert werden. Die Verdünnungen werden mit Frosch-Ringer hergestellt. Die Standardlösung enthält 2 Einheiten im Kubikzentimeter. Der normale Gehalt des Blutes schwankt zwischen 0,5 und 3 Einheiten pro 1000 ccm Blut. In den Sommermonaten ist die Empfindlichkeit der Versuchstiere meist so gering, daß man zu keinen verwertbaren Resultaten kommt. Der Nachweis im Harn ist verschiedentlich versucht worden, meist in der Form, daß der native Harn Fröschen in den Rückenlymphsack injiziert wurde. Unter diesen Bedingungen erzielt man vielfach Verdunkelungen, doch ist damit nicht gesagt, daß es sich um das MH. handelt.

Bezüglich der Bewertung einer positiven Melanophorenreaktion mit Material, das aus Blut oder Harn stammt, kann nicht genug betont werden, daß es sehr viele Stoffe gibt, die diese Reaktion auslösen, ohne mit dem MH. identisch zu sein. Dies gilt vor allem für den nativen Harn, der nach eigenen Untersuchungen² nur höchst selten MH. enthält. Zur Sicherung der Befunde ist es bei positivem Ausfall der Reaktion erforderlich, zu prüfen, ob sich die die Melanophoren zur Ausbreitung bringende Substanz in chemischer Hinsicht so verhält, wie das MH. Über die chemischen Eigenschaften ist folgendes bekannt: MH. wird durch UV.-Licht und durch Trypsinverdauung zerstört. Es wird an Tierkohle adsorbiert, ist beständig gegenüber Hitze, Säuren, Alkalien und Pepsinverdauung. Weit spezifischer ist der von ZONDEK angegebene Erythrophorentest an der Elritze. Die Frage, ob die mit der Erythrophorenreaktion erfaßte Substanz mit derjenigen, die die Melanophoren des Frosches zur Ausbreitung bringt, identisch ist, ist noch offen. Außerdem ist die Reaktion sehr viel weniger empfindlich, und es ist bis heute noch nicht gelungen, außer in der Hypophyse und im Zwischenhirn, mit dieser Reaktion das Hormon in irgendwelchen anderen Körperflüssigkeiten bzw. Organen nachzuweisen. Die in Frage kommenden Methoden finden sich beschrieben bei ZONDEK und KROHN³ und bei BÖTTGER⁴, der im Gegensatz zu ZONDEK und KROHN an der isolierten Elritzenflosse als Testobjekt arbeitet.

Die Hinterlappenhormone. Der Nachweis der Hinterlappenhormone (Blutdruck, Uterus und Diurese wirksames Prinzip) ist von den verschiedensten Autoren immer wieder versucht worden. Es erübrigt sich eine Darstellung im einzelnen, da diese Untersuchungen zu keinem Ergebnis geführt haben, das heute schon den Nachweis dieser Hormone in einem größeren Umfange an klinischem Material gestattet. Der Grund liegt darin, daß natives Material zum Prüfen ungeeignet ist, da Harn, Blut und Liquor unspezifisch wirksame Substanzen enthalten. Im Blut werden diese Hormone außerordentlich rasch adsorbiert, ob sie mit dem Harn überhaupt ausgeschieden werden, ist fraglich. Im Cisternenliquor ist der Nachweis von Substanzen gelungen, die ähnliche pharmakologische Wirkungen auslösen.

¹ FREUD u. LEVIE: Arch. internat. Pharmacodynamie 59, 232 (1938).

² JORES, A.: Klin. Wschr. 1936 II, 1433.

³ ZONDEK u. KROHN: Klin. Wschr. 1932 I, 405.

⁴ BÖTTGER: Z. vergl. Physiol. 21, 415 (1935).

2. Der Nachweis des Thyroxins.

Eine direkte Bestimmungsmethode für das Thyroxin im Blut oder Harn gibt es nicht. Zwei Testverfahren, die Acetonitrilresistenz der Maus (REIT-HUNTSCHE Reaktion RHR.) und die Bestimmung der Sauerstoffempfindlichkeit nach ASCHER und DURAN¹ wurden im wesentlichen angewandt, um Thyroxin im Blut nachzuweisen. Die RHR. mit Blut ist bei ausgesprochener BASEDOWScher Krankheit immer positiv. Außer der BASEDOWSchen Krankheit ergibt nur Blut von Urämikern einen positiven Ausfall. v. BERGMANN und Mitarbeiter² fanden, daß auch etwa $\frac{2}{3}$ der Individuen mit thyreotischer Konstitution eine positive RHR. ergeben. Besonders eingehend haben sich OEHME und Mitarbeiter³ mit dieser Reaktion beschäftigt. Sie fanden, daß das thyreotrope Hormon ebenso wie eine Substanz aus dem Hypophysenvorderlappen, die mit diesem Hormon nicht identisch ist, eine positive Reaktion ergeben. Adrenalin, Follikulin und eine Reihe von Schwangerenhampräparaten (z. B. Prähormon) wirken ebenfalls resistenzsteigernd. Aus diesen Befunden ergibt sich, daß eine positive RHR. mit Blut nicht unbedingt für die Anwesenheit von Thyroxin spricht. „Die RHR. charakterisiert also ein negativ endokrines Verhalten, das der Schilddrüse nur symptomatisch angegliedert, aber nicht eindeutig zugesprochen werden kann“ (OEHME und Mitarbeiter).

Mit Thyroxin vorbehandelte Tiere sind gegen Sauerstoffmangel sehr empfindlich. Normale Ratten zeigen bei einem Unterdruck von 300 mm Hg Krämpfe, denen als Folge des Sauerstoffmangels der Tod folgt. Mit Thyroxin oder Blut von Basedow-Kranken intraperitoneal gespritzte Ratten zeigen dieselbe Erscheinung bereits bei einem Druck von 450—500 mm Hg. Diese Methode wurde von HARA⁴, HARA und BRANOVACKY⁵ zur Bestimmung des Thyroxingehaltes des Blutes von Kranken mit Schilddrüsenstörungen angewandt. Das Blut von Basedowikern setzt die Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoffmangel herauf, das von Myxödematösen bzw. Kropfkranken hat keinen Einfluß.

Setzt man dem Wasser, in dem Kaulquappen gehalten werden, Thyroxin zu, so zeigen die Tiere eine beschleunigte Metamorphose. Blut schützt vor den Wirkungen des Thyroxins. Das Blut von Basedowikern enthält diesen Schutzstoff nicht. Er fehlt auch in dem Blut von Schwangeren. Mit diesem Test hat EUFINGER⁶ eine große Zahl von Untersuchungen durchgeführt. Er dient nur zur Feststellung der Schutzstoffe (s. S. 311), nicht zur Feststellung eines etwaigen Thyroxingehaltes.

3. Der Nachweis des Parathormons.

Der Nachweis des Parathormons in Blut und Harn von Gesunden ist bis heute noch nicht geführt worden. Nach HOFFMANN⁷ ist in den letzten Schwangerschaftsmonaten Parathormon vermehrt im Blute vorhanden. HOFFMANN fand 1 E. in 20 ccm Plasma. Auch im Schwangerenarn ließ sich eine Substanz nachweisen, die den Blutkalk erhöhte. Als Test für die Auswertung von Extrakten aus den Drüsen dient die Methode am Hund nach COLLIP⁸.

VON SPRAETER⁹ gab eine neue Testmethode an, die die Dentinablagerungen des Nagelzahnes der parathyreidektomierten Ratte zur Grundlage hat. Ob die Empfindlichkeit beider Testmethoden zum Nachweis der in dem Blut und eventuell auch im Harn vorhandenen Hormonmengen ausreicht, ist fraglich.

4. Der Nachweis des Insulins.

Der Nachweis des Insulins in Körperflüssigkeiten ist sehr schwer zu erbringen, da das Insulin im Blut instabil ist und rasch aus dem Blut verschwindet. ZUNZ und LA BARRE haben den Insulingehalt des Hundeblasses dadurch nachgewiesen, daß sie durch eine Gefäßanastomose das Blut des Versuchstieres einem zweiten Hund als Testtier zugeführt haben. Der Zuckergehalt des Blutes des Testtieres galt als Maßstab für die Menge des Insulins. Mit Menschenblut hat BRUGSCH¹⁰ den Insulinnachweis durch intraperitoneale Injektion bei Mäusen versucht. Als Kriterium für die Anwesenheit von Insulin galt das Auftreten von

¹ ASCHER u. DURAN: Biochem. Z. **106**, 254 (1920).

² BERGMANN, v. u. Mitarb.: Z. klin. Med. **108**, 100 (1928).

³ OEHME u. Mitarb.: Erg. inn. Med. **44**, 214 (1932). — Klin. Wschr. **1932** II, 1449.

⁴ HARA: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **36**, 537 (1923).

⁵ HARA u. BRANOVACKY: Arch. f. exper. Path. **15**, 378 (1922).

⁶ EUFINGER: Arch. Gynäk. **143**, 338 (1932). ⁷ HOFFMANN: Arch. Gyn. **193**, 181 (1933).

⁸ COLLIP: Darstellung und Auswertung des Hormons der Schilddrüsen. ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. V, Teil 3 B, 1. Hälfte, S. 804.

⁹ SPRAETER, VON: Dtsch. Zahnheilk. **3**, 318 (1936).

¹⁰ BRUGSCH: Arch. f. exper. Path. **148**, 306 (1930).

Krämpfen und die Höhe des Blutzuckers der Testtiere, 2 Stunden nach der Injektion. Das Blut wurde durch Dekapitieren der Testtiere gewonnen.

5. Der Nachweis des Nebennierenrindenhormons.

Um den Nachweis des Adrenalins im Blut haben sich sehr viele Autoren bemüht¹. Mit den in Frage kommenden Methoden gelingt der Nachweis des Adrenalins im Blut Gesunder in der Ruhe nicht. Nur VON EULER², dessen Methode darauf beruht, daß Adrenalin die Oxydation in fein verteiltem Muskelgewebe fördert, konnte den Adrenalinegehalt des Blutes auch in der Ruhe ermitteln. Die übrigen Autoren wandten eine der bekannten biologischen Methoden an, in erster Linie das Froschgefäßpräparat nach LAEWEN und TREDELENBURG und das isolierte Kaninchenohr nach KRAWKOW PISSEMSKI. Beide Methoden haben sehr viele Variationen erfahren³. Abgesehen davon, daß beide Methoden ein längeres Einarbeiten erfordern und daß die Froschmethode meistens nicht empfindlich genug ist, bestehen folgende zwei Hauptschwierigkeiten. Das Adrenalin ist eine sehr labile Substanz, die durch Sauerstoff und Alkali rasch zerstört wird und daher im Blut sehr instabil ist. Es ist möglich, daß Adrenalin im Blut nur an Lipide gebunden vorkommt. Außerdem reagieren die überlebenden Gefäße des Kaninchenohres und die Froschaorta sehr stark auch auf eine Reihe anderer vasokonstriktorischer Stoffe, die im Blut vorhanden sein können und mit dem Adrenalin größte Ähnlichkeit aufweisen. Sie werden als „Konstriktine“ bezeichnet. Aus diesem Grunde müssen die mit den Methoden erzielten Resultate mit größter Vorsicht gewertet werden und außer dem Nachweis einer vasokonstriktorischen Substanz sind noch weitere Proben erforderlich, die es wahrscheinlich machen, daß Adrenalin und nicht eine andere vasokonstriktorische Substanz vorliegt (als Kriterium gelten das Verhalten gegen Sauerstoff und Alkali, die Aufhebbarkeit der Adrenalinwirkung durch Ergotamin und Atropin, das Verhalten anderer überlebender Organe wie Gallenblase, Darm, Uterus usw. gegenüber der zu prüfenden Substanz).

Auch für die *Nebennierenrindensstoffe* ist der Nachweis im Blut oder Harn noch nicht erbracht. Die uns zur Verfügung stehenden Methoden sind alle recht unempfindlich. Die eventuell in den Körperflüssigkeiten vorhandenen Hormonmengen liegen wahrscheinlich außerhalb der Empfindlichkeit dieser Methoden. Kürzlich haben allerdings ANDERSON und HAYMAKER⁴ darüber berichtet, daß die Überlebenszeit infantiler nebennierenloser Ratten nach Injektion von Harn und Blut von Kranken mit Morbus Cushing deutlich verlängert wurde und sie haben aus diesem Versuchsausfall auf die Anwesenheit des Überlebenshormons der Nebennierenrinde im Harn geschlossen.

6. Der Nachweis der Sexualhormone.

In den entsprechenden Abschnitten dieses Buches wurde bereits darauf hingewiesen, daß es eine ganze Zahl von zum Teil auch in unserem Organismus vorkommenden Stoffen gibt, welche die Wirkungen der Sexualhormone entfalten. Wir sprechen von männlichen und weiblichen Prägangsstoffen bzw. androgenen und oestrogenen Substanzen. Eine genauere Differenzierung, um welche Körper es sich chemisch handelt, ist bei dem Nachweis dieser Stoffe in den Körperflüssigkeiten nur auf chemischem nicht auf biologischem Wege möglich.

In der letzten Zeit haben sich verschiedene Autoren darum bemüht, auch chemische Reaktionen zu finden, mit deren Hilfe es möglich ist, die oestrogenen bzw. androgenen Substanzen im Harn und Blut nachzuweisen. Wie weit diese Methoden wirklich zuverlässige Werte liefern, ist zur Zeit noch nicht zu entscheiden. Eine Zusammenstellung der Methoden findet sich bei ZIMMERMANN⁵.

Als Testtier für den *Nachweis androgener Substanzen* dient der Kapaun. Am meisten empfohlen werden braune Leghornhähne oder kleine englische Zwerghähne (Old English

¹ BAYER, v. D. WENSE: Physiologie des Nebennierenmarkes. Bd. 6 der zwanglosen Abhandlungen aus dem Gebiet der inneren Sekretion. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938.

² EULER, VON: Arch. f. exper. Path. 171, 186 (1933).

³ Näheres s. E. GELHORN: Methoden zum Nachweis des Adrenalins. ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. V, Teil 3 B, 1. Hälfte, S. 269. — BOMSKOV: Methodik der Hormonforschung, Bd. 1, S. 578.

⁴ ANDERSON and HAYMAKER: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 38, 610 (1938).

⁵ ZIMMERMANN: Klin. Wschr. 1938 II, 1103.

Game Bantam). Wichtig ist, daß alle Untersuchungen an derselben Rasse ausgeführt werden. Das Kapaunisieren der Hähne wird im Alter von 1—2 Monaten wie folgt vorgenommen:

Man benutzt am besten ein Kapaunisierungsbesteck wie es in der Geflügelzucht Verwendung findet. Das Tier wird in Seitenlage auf einen Tisch gelegt und die Flügel nach oben, die Läufe nach hinten unten durch eine Schlinge, an der ein Gewicht befestigt ist, das von dem Tisch herunter hängt, fixiert. Eine Narkose wird am besten mit Äther durchgeführt. Die Federn werden am unteren Rand des Rippenbogens gerupft und man legt dann einen etwa 2 cm langen Schnitt zwischen den beiden letzten Rippen. Das Peritoneum wird mit einem Häkchen auseinandergezogen und der Wundspretzer eingesetzt. Dann sieht man (evtl. mit Stirnlampe) die Hoden etwa in der Mittellinie als längliches, 1—1,5 cm langes gelbliches Gebilde. Sie werden mit der Faßzange gefaßt und durch Drehen abgelöst. Die Haut wird durch eine Naht wieder verschlossen. Die Vollständigkeit der Operation zeigt sich in dem Ausbleiben des Kammwachstums. Sind die Kämme nur noch als kleine, blaßrote Gebilde vorhanden, so sind die Tiere im 6. Lebensmonat versuchsfertig. Die zu prüfenden Lösungen werden entweder einmal täglich in 0,2 ccm Olivenöl gelöst, in den Brustmuskel injiziert oder nach dem Vorgehen von FUSSGÄNGER¹ direkt auf den Kamm aufgepinselt. Letzteres Vorgehen hat den Vorteil, daß der 50. Teil der Mengen, die bei intramuskulärer Injektion noch nachweisbar sind, erfaßt werden kann. Die zu prüfenden Lösungen werden an fünf aufeinanderfolgenden Tagen injiziert bzw. aufgepinselt und am 7. Tage wird die Zunahme des Kammwachstums gemessen. Zum Messen des Kamms wurden verschiedene Methoden angegeben. Am einfachsten ist die Messung der größten Länge und Höhe mit einem Zirkel. genauer ist die planimetrische Ausmessung des Schattenbildes des Kamms. Um letzteres zu erhalten wird der Kamm zwischen zwei Cellophanscheiben gelegt und sein Schatten auf photographisches Papier geworfen. Man achte darauf, daß die Lichtquelle möglichst parallele Strahlen entsendet und daß die Aufnahmebedingungen zu Beginn und am Ende des Versuches genau gleich sind. Die Zunahme des Kammwachstums gilt als Maßstab für die Wirkung. Die Definition der Einheit ist verschieden. Meist wird als Einheit eine Zunahme von 30% gerechnet. Am besten ist es aber, man vergleicht mit einem Standard bzw. mit einem der synthetisch hergestellten Androsteronpräparate mit bekanntem Gehalt. Man benötigt für eine Auswertung 3 Gruppen mit je 5 Tieren. 2 Gruppen erhalten den Standard, und zwar Gruppe 1 die doppelte Dosis der Gruppe 2. Die Injektion von 2—4 KE. (Kapaunen-Einheiten) täglich führt zu einer deutlichen Zunahme des Kammwachstums. Die zu prüfende Substanz wird der 3. Gruppe gegeben. Mit Hilfe der Standardwerte zeichnet man sich eine Dosiswirkungskurve (Abszisse: Logarithmus der Dosis, Ordinate Kammvergrößerung). Man sucht sich dann die Kammvergrößerung des unbekanntes Extraktes und liest den Logarithmus der Dosis des Standardpräparates, das dieselbe Wirkung hervorgerufen haben würde, aus der Kurve ab.

Als *Testverfahren* für den Nachweis *oestrogener Substanzen* dient die weibliche kastrierte Maus oder Ratte nach dem von ALLEN und DOISY angegebenen Verfahren. Zu diesem Zwecke werden erwachsene weibliche Mäuse kastriert. Die Tiere werden auf ein Operationsbrett aufgespannt und mit Äther narkotisiert. Durch zwei etwa 1 cm von der Wirbelsäule entfernte Schnitte caudalwärts vom unteren Rand des Rippenbogens wird die Bauchhöhle eröffnet. Das vorliegende Fett wird mit der Pinzette herausgezogen. In diesem Fett findet sich das kraniale Ende des Uterushornes mit Tube und Ovar. Das Ovar wird abgebunden und entfernt, die Muskulatur und Haut werden wieder genäht. Nach der Kastration unterbleibt der Zyklus, der durch Anfertigung von Abstrichen kontrolliert wird. Die Abstriche werden mit einem mit Watte umwickelten schmalen Metallspatel oder Holzstab vorgenommen. Das an der Watte haftende Vaginalsekret wird auf einen Objektträger ausgestrichen, der Ausstrich in der Flamme fixiert und mit Methylenblau oder Hämatoxylin gefärbt. Im Abstrich kastrierter Tiere finden sich Leukocyten und einige kernhaltige Zellen. Vor dem Oestrus enthält der Abstrich überwiegend kernhaltige Zellen und im Oestrus kernlose Schollen. Nach dem Oestrus treten wieder Leukocyten auf. Die Beurteilung der Abstriche erfordert einige Übung, die man sich am besten durch laufende Kontrolle normaler weiblicher Tiere während 8—14 Tagen aneignet. Als Zeichen der Brunst gilt das Auftreten des Schollenstadiums. Die Tiere erhalten ölige Lösungen als 1malige Injektion und wäßrige Lösungen als 3malige Injektion im Abstand von 4 Stunden. Dann werden die Abstriche 3mal am 3. Tag nach der Injektion und evtl. auch noch am 4. Tag kontrolliert. Häufig wird nicht das reine Schollenstadium erreicht bzw. nicht im richtigen Augenblick der Abstrich vorgenommen. Neben den Schollen gilt besonders das Verschwinden der Leukocyten als wichtiges Kriterium. Nach BURN benötigt man für eine Auswertung 40 Tiere, die in zwei Gruppen von je 20 Tieren geteilt werden. Die Einteilung ist so vorzunehmen, daß möglichst in beiden Gruppen gleich schwere Tiere sind. Die eine Gruppe erhält den Standard, die 2. Gruppe den zu prüfenden

¹ FUSSGÄNGER: Medizin und Chemie II, S. 194. Leverkusen 1934.

Extrakt. Es wird dann festgestellt, bei wieviel Prozent der Tiere eine positive Reaktion auftritt. Nach dem Vorschlag von LAQUEUR ist es zweckmäßig, nach 8 Tagen den Test bei denselben Tieren nur mit vertauschten Gruppen zu wiederholen. Zur Ermittlung des Gehaltes der unbekanntes Lösung bedarf man wieder einer Dosiswirkungskurve.

Die folgende Tabelle 18 zeigt die Mengen oestrogenen bzw. androgenen Substanzen, die im Harn vorkommen.

Tabelle 18.

Art des Materials	Androgene Substanz int. E. pro Tag	Oestrogene Substanz int. E. pro Tag
Männerharn ¹	63—68	9—12
Frauenharn ¹	42—56	18—36
Gravidität	—	10—15000 ME.
Genito-adrenales Syndrom ² . . .	5—34	600 ME. pro Liter Blut
	„freies Hormon“	24—192 RE.
Arrhenoblastom ³	25—30 RE.	∅

Abgesehen von pathologischen Zuständen und der Gravidität sind diese Mengen so klein, daß sie mit dem nativen Material nicht nachweisbar sind. Über die in dem Harn gesunder Männer und Frauen vorkommenden Hormonmengen liegen eine große Zahl von Mitteilungen in der Literatur vor, die aber zum größten Teil deswegen nicht verwertbar sind, weil sich die verschiedenen Autoren nicht des internationalen Standards zum Vergleich bedient haben, sondern mehr oder weniger willkürlich eigene Einheiten wählten. Bei allen derartigen Untersuchungen müssen wir heute, um Vergleichsmöglichkeiten zu haben, unbedingt die Angaben in internationalen Einheiten fordern. Es ist sicher anzunehmen, daß viele endokrine Störungen, Zyklusanomalien usw. durch Bestimmung der mit dem Harn ausgeschiedenen Hormonmengen diagnostiziert bzw. in ihrem Wesen erkannt werden können. Für den Nachweis muß der Harn aber weiter verarbeitet werden. Es hat sich gezeigt, daß die Sexualhormone zum Teil im Harn nicht in freier, sondern in gebundener Form vorhanden sind. Nach saurer Hydrolyse, die aber nicht über zu lange Zeit ausgedehnt werden darf, finden sich weit höhere Hormonmengen. Alle für die Verarbeitung des Harns angegebenen Verfahren enthalten zwei Prinzipien, die Behandlung mit Säure und die Extraktion der Hormone mit organischen Lösungsmitteln. Von den zahlreich angegebenen Verfahren⁴ möchte ich am meisten das von GALLAGHER, KOCH und DORFMAN⁵ empfehlen.

Der Harn wird nach Zusatz von 100 ccm konzentrierter Salzsäure pro Liter 2 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach einer neueren Mitteilung von KOCH⁶ genügen 15 Minuten, da nach längerem Kochen bei der androgenen Substanz bereits Verluste auftreten. Dann wird der Harn für 2 Stunden mit Benzol extrahiert. Für diesen Zweck haben GALLAGHER und Mitarbeiter eine besondere Apparatur angegeben, deren Einzelheiten im Original eingesehen werden müssen. Das Benzol wird verdampft und der Rückstand in Äther aufgenommen und mit gesättigter, wäßriger Natriumbicarbonatlösung so lange geschüttelt, bis keine Reaktion mehr auftritt. Dann wird der Äther verdampft und der Rückstand in Öl aufgenommen. Sollen männliches und weibliches Hormon getrennt werden, so wird die Ätherlösung 10mal mit Natronlauge (10%) geschüttelt. Man nimmt 50 ccm Lauge auf 75 ccm Äther. Die Alkalibehandlung entfernt etwa 95% der oestrogenen Substanz. Der Äther enthält die androgene Substanz, er wird mit Wasser gewaschen und in Öl aufgenommen.

¹ KOCH: Ann. int. Med. **11**, 297 (1937).

² PATTERSON and GREENWOOD: In "The adrenal cortex and Intersexuality". London 1938.

³ SZATHMÁRY, v.: Arch. Gyn. **164**, 478 (1937).

⁴ Siehe zum Beispiel FRANK: Amer. J. Obstetr. **35**, 115 (1938). — SIEBKE: Z. Gynäk. **54**, 1604, 1735 (1935) u. a.

⁵ GALLAGHER, KOCH and DORFMAN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **33**, 440 (1935).

⁶ KOCH: Arch. int. Med. **11**, 297 (1937).

Die Natronlauge wird vereint und nach Ansäuern mit der 3fachen Menge Äther 3mal ausgeschüttelt. Der Äther wird gewaschen und ebenfalls in Öl aufgenommen.

Zur Gewinnung des männlichen Hormons geben die Autoren noch folgende einfache Methode an. Nach der sauren Hydrolyse während 15 Minuten wird der Harn mit Diathomeenerde geschüttelt. Man nimmt 100 g Dicalite oder Superaid pro Liter Harn. Der Säuregrad hat keinen Einfluß auf die Adsorption, hingegen wird das Hormon im alkalischen nicht adsorbiert. Die Erde wird abfiltriert und kann bis zu einem Jahr aufgehoben werden, ohne daß das Hormon geschädigt wird. Die Elution wird durch 3maliges Aufkochen mit 95% Alkohol (1 l pro 500 g) vorgenommen. Die alkoholischen Lösungen werden gesammelt, der Alkohol verjagt, der Rückstand in Äther aufgenommen, die ätherischen Lösungen mit Natriumbicarbonat wie oben behandelt. Die oestrogenen Substanzen werden nicht adsorbiert.

Für die Verarbeitung des Blutes auf oestrogene Substanz wird die Methode nach FRANK und GOLDBERGER¹ oder die Modifikation nach TH. NEUSTAEDTER² empfohlen.

Die ABDERHALDENSche Reaktion.

ABDERHALDEN hat gefunden, daß in jedem Serum Fermente vorhanden sind, die in äußerst spezifischer Weise die Eiweißkörper der verschiedenen Inkretdrüsen abbauen. Bei innersekretorischen Krankheiten sind diese Fermente vermehrt oder vermindert und es ergeben sich so Hinweise auf die jeweils erkrankte Drüse. Durch den fermentativen Abbau entstehen wasserlösliche Abbauprodukte. Die Konzentration der Lösungen steigt dementsprechend an. Die Reaktion wird so durchgeführt, daß man das zu prüfende Serum auf eine genau abgewogene Menge eines Organsubstrates 24 Stunden im Brutschrank einwirken läßt. Die Konzentrationssteigerung mißt man am zweckmäßigsten durch das Interferometer. Aus diesem Grunde wird die Reaktion heute auch kurz als Interferometrie bezeichnet. Durch Schaffung besonders fein und gleichmäßig verteilter Organsubstrate (Organognoste) konnte WADEL die Methode in technischer Hinsicht wesentlich verbessern. Durch Untersuchungen einer größeren Zahl von Seren Gesunder wurden die normalen Abbauwerte für die einzelnen Inkretdrüsen festgelegt. Bei Erkrankungen der Inkretdrüsen findet man vermehrte oder verminderten Abbau, ohne daß man hieraus den Schluß auf eine vermehrte bzw. verminderte Drüsentätigkeit ziehen darf. Die Deutung der Abbaukurven ist äußerst schwierig und verlangt eine große Erfahrung. Sie ist nur im Zusammenhang mit dem klinischen Bild möglich. Es gibt keine typischen Abbaukurven, die typischen Krankheiten zugeordnet werden können. Meist findet sich der fermentative Abbau einer Mehrzahl von Drüsensubstraten gestört, so daß sich über den primären Sitz der Störung auf Grund der erhaltenen Kurven keine sicheren Angaben machen lassen. Die Publikationen der letzten Jahre lassen erkennen, daß die Reaktion wertvolle Hinweise in diagnostischer und therapeutischer Hinsicht geben kann, doch ist ein endgültiges Urteil über ihre Brauchbarkeit noch nicht möglich.

b) Historische Tabelle über die Entwicklung der Endokrinologie.

Allgemeines.

- 1830 JOHANNES MÜLLER unterscheidet zwischen Sekreten und Exkreten und zwischen Drüsen mit und ohne Ausführungsgang. Letztere bezeichnet er als „Blutgefäßdrüsen“.
- 1849 ARNOLD ADOLF BERTHOLD findet, daß kastrierte Hähne ihren Geschlechtscharakter behalten, wenn die Hoden wieder implantiert werden.
- 1852 A. ECKER schildert im Handwörterbuch der Physiologie von R. WAGNER: Schilddrüse Nebenniere, Thymusdrüse und Hirnanhang als Blutdrüsen.
- 1855 CLAUDE BERNARD prägt den Begriff „Innere Sekretion“. Alle Organe greifen durch Abgabe von Stoffen an das Blut regulierend ein.
- 1856 CHARLES EDOUARD BROWN-SÉQUARD findet, daß die Entfernung der Nebennieren den Tod der Tiere zur Folge hat. Die Drüsen geben lebenswichtige Stoffe an das Blut ab.

¹ FRANK and GOLDBERGER: J. amer. med. Assoc. **90**, 376 (1928).

² NEUSTAEDTER, TH.: Endokrinol. **20**, 639 (1936).

- 1889 BROWN SÉQUARD spritzte sich als 72jähriger Hodenextrakt ein und berichtete über eine verjüngende Wirkung. Begründer der Organotherapie!
 1902 W. BAYLISS und E. H. STARLING sprechen von dem Sekretin als einem „Hormon“ und W. B. HARDY von „Chemical messengers“.
 1906 W. BAYLISS und E. H. STARLING schlagen für Stoffe von der Art des Sekretins die Bezeichnung Hormon vor. ROUX und ABDERHALDEN sprechen von „Inkreten“.

Hypophyse.

- 1543 VESAL beschreibt die Hypophyse als Glandula pituitaria und sieht in ihr den Abfuhrweg für den „Rotz des Hirnes“.
 1660 CONRAD VICTOR SCHNEIDER widerlegt die Ansicht, daß die Glandula pituitaria Schleim absondert.
 1699—1760 J. B. WINSLOW entdeckt den Vorder- und den Hinterlappen.
 1886 HORSLEY versucht die ersten Hypophysenexstirpationen.
 1905 FISCHERA findet histologische Änderungen nach Kastration.
 1906 PAULESCO gibt eine erste brauchbare Methode zur Hypophysenentfernung beim Hund an. Da alle Versuchstiere starben, hält er die Hypophyse für ein lebenswichtiges Organ.
 1908 ERDHEIM und STUMME beschreiben die Schwangerschaftszellen.
 1909 ASCHNER entfernt auf buccalem Wege bei jungen Hunden die Hypophyse und beschreibt die Wachstumsstörungen. Die Versuchstiere überleben längere Zeit.
 1909—1912 Erfolgreiche Hypophysektomien durch BIEDL und CUSHING.
 1914 ADLER führt Hypophysektomien bei Kaulquappen aus.
 1916—1921 P. E. SMITH führt Zerstörungen der Hypophysenanlage bei Froschembryonen und jungen Kaulquappen durch und beschreibt den Einfluß des Eingriffes auf Wachstum, Metamorphose, inkretorisches System und den Farbwechsel.
 1927—1930 P. E. SMITH gibt die heute am meisten geübte Methode der Hypophysektomie bei der Ratte an und studiert die auftretenden Ausfallserscheinungen und die Wirkungen von Hypophysenimplantaten.

Hypophysenhormone (s. Tabelle S. 25/26).

Akromegalie.

- 1864 WERGA teilt mit, daß die Hypophyse bei Akromegalie nicht normal ist.
 1886 PIERRE MARIE beschreibt die Akromegalie und spricht sie als Folge einer Unterfunktion der Hypophyse an.
 1900 BENDA findet bei Akromegalie Hypophysentumoren mit starken lichtbrechenden Granula in den Zellen.
 1901 BENDA erkennt die Bedeutung des eosinophilen Adenoms für die Entstehung der Krankheit.
 1908 J. HOCHENEGG gelingt es zum ersten Male 2 Fälle von Akromegalie durch Operation zu heilen.
 1910 B. FISCHER sagt, daß zwischen den eosinophilen Tumoren und der Akromegalie „ziemlich enge und direkte Beziehungen vorliegen müssen“.
 1928 PUTNAM und BENEDIKT und TEEL gelingt die Erzeugung der Akromegalie beim Hund durch Injektion von Wachstumshormon.

Zwergwuchs.

- 1891 PALTAUF berichtet in einer Sitzung der Wiener medizinischen Gesellschaft über den Zwergwuchs.
 1900 BENDA beschreibt Fälle von Zwergwuchs mit Geschwulstbildung in der Hypophyse.
 1909 ASCHNER, CUSHING und BIEDL beobachten Zwergwuchs beim jugendlichen hypophysektomierten Hund.
 1916 ERDHEIM beschreibt die „Nanosomia pituitaria“.

Riesenzwuchs.

- 1872 LANGER beschreibt den Riesenzwuchs und berichtet, daß er die Sella turcica sehr häufig verändert gefunden habe.
 1895 STERNBERG findet, daß etwa 40% aller Riesen akromegale Züge aufweisen.
 1895 BRISSAUD und MEIGE erkennen die Beziehungen zur Hypophyse und zur Akromegalie, die von PIERRE MARIE nicht anerkannt wurde.

Dystrophia adiposogenitalis.

- 1900 BABINSKI beschreibt einen Fall von starker Fettsucht mit Amenorrhöe, bei dem er einen der Hypophyse aufsitzenden Tumor fand.
 1901 FRÖHLICH beschreibt das Krankheitsbild und erkennt seine hypophysär mesencephale Genese.

- 1904 MARBURG sagt, daß teilweiser Ausfall der Hypophyse zur FRÖHLICHschen Krankheit führt.
 1906 BARTELS bezeichnet die Krankheit als Dystrophia adiposogenitalis.
 1907 v. EISELSBERG entfernt operativ einen Hypophysentumor bei dem Fall, den FRÖHLICH beschrieben hatte.

Hypophysäre Kachexie.

- 1904 MARBURG sagt, daß völliger Ausfall der Hypophyse eine Kachexie zur Folge hat.
 1913 FALTA spricht von einer hypophysären Dystrophie mit Kachexie.
 1913 SLMMONDS berichtet in einer Sitzung des Hamburger ärztlichen Vereins über das heute nach ihm benannte Krankheitsbild und erkennt den Zusammenhang mit dem Schwund des Hypophysenvorderlappens.

Hypophysärer Basophilismus.

- 1895 ASKANAZY beschreibt die Adipositas osteoporotica endocrina (osteoporotische Fettsucht).
 1912—1932 Beschreibung zahlreicher Fälle, die als pluriglanduläre Störung, Nebennierenadenom oder Dystrophia adiposogenitalis aufgefaßt werden.
 1932 CUSHING beschreibt, das heute nach ihm benannte Krankheitsbild und erkennt dessen Zusammenhang mit einem basophilen Adenom der Hypophyse.

Diabetes insipidus.

- 1674 THOMAS WILLI unterscheidet 2 Formen der Harnruhr, die süße und die nicht schmeckende.
 1794 PETER FRANK erkannte die prinzipielle Verschiedenheit dieser beiden Formen der Harnruhr.
 1904 ERDHEIM sieht die Ursache der Erkrankung in einer Hirnschädigung.
 1912 E. FRANK beobachtet eine Schußverletzung der Hypophyse mit Diabetes insipidus und erkennt den Kausalzusammenhang.
 1913 VAN DEN VELDEN erkennt die diuresehemmende Wirkung der Hinterlappenextrakte beim Diabetes insipidus. Man hatte bis dahin auf Grund der Beobachtungen von MAGNUS und SCHÄFER (1901) beim narkotisierten Tier eine Diurese Förderung dieser Extrakte angenommen.
 1913 CAMUS und ROUSSY gelingt durch Verletzung des Tuber cinereum die experimentelle Erzeugung des Diabetes insipidus.

Zirbel.

Die Zirbel war schon GALEN bekannt. DESCARTES verlegte den Sitz der Seele in dieses Organ.

- 1899 OGGLE findet bei einem Knaben mit vorzeitiger sexueller Entwicklung eine Epiphysengeschwulst.
 1903 v. CYON berichtet über die ersten Versuche mit Freilegung der Zirbel.
 1908 MARBURG vermutet, daß die Zirbel eine innersekretorische Funktion habe und die sexuelle Entwicklung beeinflusse.
 1909 FRANKL-HOCHWART erklärt gewisse Formen von Pubertas praecox als Folge des Ausfalles der Epiphysenfunktion.
 1910 PELLICI beschreibt die „Makrogenitosomia praecox“.
 1912 FOÀ berichtet über die ersten Exstirpationsversuche bei Hähnen, bei denen er eine sexuelle Frühreife beobachtete.

Schilddrüse. Anatomie und Physiologie.

- 1656 Erste anatomische Beschreibung der Schilddrüse durch WHARTON.
 1771 MORGAGNI beschreibt das Kolloid in der Schilddrüse.
 1856—1857 Erste Schilddrüsenentfernung beim Tier durch Schiff, die jedoch infolge der gleichzeitigen Entfernung der Nebenschilddrüsen keine klaren Ergebnisse brachte.
 1882 KOCHER und J. REVERDIN beschreiben die Ausfallserscheinungen nach Strumektomie „Kachexia thyreopriva“.
 1883 KOCHER vermutet Jod in der Schilddrüse.
 1890 VASSALE behandelt schilddrüsenlose Tiere mit Schilddrüsenextrakt.
 1891 GLEY findet, daß die Krampferscheinungen nach Thyreoidektomie Folge des Nebenschilddrüsenausfalls sind.
 1893 MENDEL findet die Erhöhung des Eiweißstoffwechsels nach Schilddrüsenfütterung.
 1893—1894 HOFMEISTER und v. EISELSBERG finden die Wachstumshemmung bei thyreoidektomierten Tieren.
 1895 wird von BAUMANN Jod in der Schilddrüse nachgewiesen.
 1895 MAGNUS LEVY findet den vermehrten Sauerstoffverbrauch bei Thyreotoxikosen und den verminderten bei Myxödem.

- 1895 DRECHSEL findet in einer Koralle Dijodthyrosin.
 1901 OSWALD isoliert ein Thyreoglobulin aus der Schilddrüse.
 1913 GUDERNATSCHE findet die Wirkung der Schilddrüse auf die Metamorphose.
 1914—1919 KENDALL isoliert eine Substanz aus der Schilddrüse, die alle Eigenschaften der gesamten Drüse entfaltet und die er Thyroxin nennt.
 1926 HARRINGTON ermittelt die Konstitution des Thyroxins.
 1927 HARRINGTON und BARGER stellen Thyroxin synthetisch dar.

Thyreotoxikose.

- 1835 Beschreibung einer mit Tachykardie, Exophthalmus und Schilddrüsenvergrößerung einhergehenden Krankheit durch GRAVE und
 1840 durch BASEDOW. Der Zusammenhang mit einer Erkrankung der Schilddrüse wird von beiden nicht erkannt.
 1863 TROUSSEAU gibt bei einem entsprechenden Fall Jod.
 1880 beschreibt TILLAUX und
 1884 REHN, daß die Krankheit nach Entfernung der Schilddrüse heilt.
 1886 MOEBIUS erkennt, daß die BASEDOWSCHE Krankheit auf einer Hyper- und das Myxödem auf einer Hypofunktion der Schilddrüse beruhen.
 1893 FR. v. MÜLLER findet den erhöhten Sauerstoffverbrauch bei BASEDOWSCHEM Krankheit.
 1920 NEISSER führt die Jodbehandlung in kleinen Dosen ein, nachdem die Jodtherapie des BASEDOW vorher wegen der Schäden in Verruf geraten war.

Myxödem.

- 1873 GULL beschreibt eine „cretinoid affection in adult women“.
 1878 W. N. ORD gibt der Krankheit die Bezeichnung Myxödem und vermutet Zusammenhang mit der Schilddrüse.
 1890 BETTENCOURT & SERRANO behandeln Myxödem durch Schilddrüsenimplantation.
 1891 MURRAY behandelt das Myxödem durch Extraktinjektionen und später durch orale Gabe von Schilddrüsensubstanz.
 1893 HOWITZ und VERMEHREN wenden die orale Schilddrüsenentherapie bei Myxödem an.
 1893—1894 Bei thyreoidektomierten Ziegen findet KOCHER einen dem menschlichen Myxödem bzw. Kretinismus vergleichbaren Zustand.
 1894 LEICHTENSTERN wendet die Schilddrüsenbehandlung zur Entfettung an.

Kretinismus und Kropf.

- Kretins waren schon im Altertum bekannt. Von ärztlicher Seite beschrieben wurden sie zuerst durch Paracelsus. Weiter erwähnt finden sie sich bei FELIX PLATTER (1614), bei dem Geschichtsschreiber JOSIAS SIMMLER (1547) und bei PETER FOREEST (1597).
 1280 VILLANOVANUS erwähnt die Behandlung des Kropfes mit veraschtem Schwamm.
 1788 MALACARNE beschreibt die ersten Kretinenschädel.
 1790 ACKERMANN gibt ein Buch heraus: „Über die Kretinen, eine besondere Menschenabart in den Alpen.“
 1792 FODÉRE ausführliche Beschreibung des Kretinismus.
 1802 JOSEPH und KARL WENZEL beschreiben den Kretinenschädel.
 1818 Erste Jodbehandlung des Kropfes durch Coindet. (Jod war 1812 durch COURTOIS entdeckt worden.)
 1841 GUGGENBUHL gründet die erste Heilanstalt für Kretine.
 1844 Veröffentlichungen durch MAFFEI und RÖSCH.
 1850—1860 CHATIN stellt als erster die Jodmangeltheorie des Kropfes auf.
 1851—1873 Bearbeitung des Kropfproblems durch französische Autoren wie NIÈCE, FABRE, MOREL, ST. LAGER BAILLARGER u. a.
 1856—1862 VIRCHOW studiert den Kretinismus in Franken.
 1885 R. GRUNDLER vermutet Beziehungen zwischen Kretinismus und Schilddrüse.
 1893 KOCHER zieht die Parallele zwischen der Kachexia thyreopriva und dem Kretinismus.
 19. Jahrhundert 1. Hälfte: Zahlreiche Arbeiten über Kretinismus und Behandlung des Themas in wissenschaftlichen Gesellschaften.

Epithelkörperchen.

- ROMAK und VIRCHOW sehen sie als akzessorische Schilddrüse an.
 1880 Erste ausführliche Beschreibung durch SANDSTRÖM, der sie als besondere Gebilde auffaßte.
 Unabhängig von SANDSTRÖM beschrieben WÖFLER 1880—1881, DABER 1891, HORSLEY 1885, ROGOWITSCH 1888 und GLEY 1891 die Nebenschilddrüsen bei verschiedenen Tieren.

- 1891 Wiederentdeckung durch GLEY, der die ersten Exstirpationsversuche durchführte aber nur bei gleichzeitiger Mitentfernung der Schilddrüse Ausfallerscheinungen sah und die Nebenschilddrüsen als embryonales Schilddrüsengewebe anspricht.
- 1892 MOUSSU schreibt den Epithelkörperchen eine besondere Funktion zu.
- 1895—1896 Exakte anatomische Beschreibung durch KOHN, der die von MAURER stammende Bezeichnung Epithelkörperchen vorschlägt.
- 1896 VASSALE und GENERALI finden nach Entfernung aller vier Epithelkörperchen beim Hund eine tödliche Tetanie und bringen diese Erscheinungen mit den Epithelkörperchen und nicht mit der Schilddrüse in Beziehung.
- 1904 LUNDBORG führt als Unterfunktionszustand Paralysis agitans, Tetanie, Myoklonie und Epilepsie als Überfunktionszustand Myasthenie und Myatonie auf.
- 1909 PARHON und URECHIA und McCALLUM und VOEGTLIN finden, daß das Auftreten von tetanischen Krämpfen mit einem Abfall des Serum Ca unter 10 mg-% verbunden ist.
- 1924 COLLIP stellt das Hormon der Nebenschilddrüse dar, das er als „Parathormon“ bezeichnet.

Tetanie. Historisches.

- 1830 STEINHEIM, Arzt in Altona, beschreibt das Krankheitsbild als erster.
- 1831 DANCE beschreibt unabhängig von STEINHEIM das Krankheitsbild als Kontraktur der Extremitäten.
- 1831 MARSHALL HALL entdeckt die Zusammengehörigkeit von Kontrakturen an Händen und Füßen, dem Stimmritzenkrampf und dem Tetanus apnoicus bei Kindern.
- 1848 TROUSSEAU beschreibt die Krämpfe kleiner Kinder und das nach ihm genannte Phänomen.
- 1852 CORVISART prägt den Namen Tetanie.
- 1854 TROUSSEAU bezeichnet die Krankheit als „Maladie des nourrices“ und beobachtet das nach ihm genannte Phänomen.
- 1874 ERB beschreibt das Verhalten der elektrischen Erregbarkeit der Nerven („ERBSches Phänomen“).
- 1876—1879 Bearbeitung der Tetanie durch CHVOSTEK. Beschreibung des CHVOSTEKschen Phänomens.
- 1880 WEISS beschreibt den ersten Fall von Tetanie nach Kropfoperation.
- 1881 ABERCROMBIE und CHEADLE erkennen, daß Laryngospasmus Krämpfe und Tetanie Krankheiten derselben Konstitution sind.
- 1891 LOSS und ESCHERICH ziehen auf Grund des Verhaltens der elektrischen Erregbarkeit den Schluß, daß Laryngospasmus und Tetanie identische Krankheitsbilder sind.
- 1907 PARHON findet, daß sich die Tetanie der Nebenschilddrüsenlosen Hunde durch Injektion von Calciumsalzen beheben läßt.
- 1908 FÜHNER hält das Guanidin für das Krampfgift der Tetanie.
- 1931 ROMINGER klärt den Zusammenhang zwischen Rachitis und Spasmophilie dahin auf, daß die Spasmophilie als „Heilkrise“ der Rachitis zu betrachten ist.
- 1933 HOLTZ führt den „antitetanischen Faktor 10“ in die Therapie der Tetanie ein.

Ostitis fibrosa generalisata.

- 1864 ENGEL beschreibt einen Fall von cystoider Entartung des gesamten Skeletes.
- 1891 v. RECKLINGHAUSEN beschreibt die Erkrankung und bezeichnet sie als Ostitis fibrosa cystica generalisata. Er glaubt, daß es nur eine andere Erscheinungsform der 1876 von PAGET beschriebenen Ostitis deformans sei.
- 1901 ASKANAZY beschreibt einen Fall von „progressiver Knochenatrophie“ mit Epithelkörperchenadenom. Er hält letzteres mehr für eine Folge als für die Ursache der Erkrankung.
- 1907 ERDHEIM findet eine Hypertrophie der Epithelkörperchen.
- 1912 SCHROTT berichtet über die erste Kalkbilanz.
- 1915 SCHLAGENHAUFER glaubt an einen Kausalzusammenhang zwischen Epithelkörperchenvergrößerung und RECKLINGHAUSENScher Krankheit.
- 1926 MANDL führt die erste erfolgreiche Exstirpation eines Epithelkörperchenadenoms aus, nachdem er vorher von der Vorstellung einer Hypofunktion ausgehend Implantationen versucht hatte, die eine Verschlechterung herbeiführten.
- 1930 JAFFÉ, BODANSKI und BLAIR gelingt die experimentelle Erzeugung des Krankheitsbildes.

Inselzellen des Pankreas und Diabetes mellitus.

- 1674 WILLIS findet, daß der Harn von Kranken mit Harnruhr süß schmeckt.
- 1688 BRUNNER beschreibt bei Hunden, denen er das Pankreas entfernt hatte, starken Durst und Hunger.
- 1788 CAWLEY findet bei einem Diabetiker ein verkleinertes, verhärtetes und mit Steinen gefülltes Pankreas.

- 1815 CHEVREUL erkannte, daß der süße Geschmack des Harnes von Diabetikern durch Traubenzucker bedingt ist.
- 1835 AMBROSIANI findet, daß das Blut der Diabetiker mehr Zucker enthält als das Gesunder.
- 1846 BOUCHARDAT hält es für wahrscheinlich, daß zwischen Diabetes und Pankreaserkrankungen ein Zusammenhang besteht.
- 1869 Entdeckung der Inseln im Pankreas durch LANGERHANS.
- 1877 LANCERAUX weist erneut auf die Zusammenhänge zwischen Pankreas und Diabetes hin, den er direkt als „Pankreasdiabetes“ bezeichnete.
- 1889 MINKOWSKI und MEHRING entdecken den Pankreasdiabetes des Hundes und sprechen die Vermutung aus, daß hier eine „innere Sekretion“ vorliegt.
- 1892 MINKOWSKI zeigt, daß die Implantation eines Pankreasstückes unter die Haut das Auftreten des Diabetes verhindert solange es am Leben bleibt.
- 1893 LAGUESSE vermutet, daß das Hormon des Pankreas in den LANGERHANSschen Inseln gebildet wird.
- 1905 GLEY und 1907 ZÜLZER stellen wirksame Pankreasextrakte dar, mit denen hypoglykämische Erscheinungen erzielt wurden, die wegen des Fehlens einer brauchbaren Methode zur Blutzuckerbestimmung nicht richtig gedeutet wurden.
- 1920 Entdeckung des Insulins durch BANTING und BEST.
- 1922 Beschreibung der Insulinhypoglykämie durch BANTING, BEST und COLLIP.
- 1927 WILDER beschreibt die „Zuckermangelkrankheit“.
- 1936 Einführung des Protamininsulins durch HAGEDORN.

Die Nebennieren.

- 1513 BARTHOLOMÄUS EUSTACHIUS gibt die erste genaue Beschreibung der „Glandulae renibus incumbentes“.
- 1716 Preisfrage der Akademie der Wissenschaften zu Bordeaux über die Funktion der Nebennieren. MONTESQUIEU findet keine der eingesandten Arbeiten befriedigend.
- 1809 CUVIER beschreibt das Fehlen der Nebennieren bei Anencephalen.
- 1839 BERGMANN findet die Beziehungen der Nebennieren zu dem Nervensystem.
- 1846 ECKER erkennt die drüsige Natur der Nebennieren.
- 1854 KÖLLICKER gibt in seiner „Mikroskopischen Anatomie oder Gewebelehre“ eine ausführliche anatomische Beschreibung.
- 1855 ADDISON beschreibt die heute nach ihm benannte Krankheit und erkennt den Zusammenhang mit den Nebennieren.
- 1856 BROWN SÉQUARD führt die erste Nebennierenexstirpation aus.
- 1856 VULPIAN beschreibt die Grünfärbung des Markes mit Eisenchlorid.
- 1866 ARNOLD führt die Trennung in Rinden- und Markzone ein.
- 1891 ABELONS und LANGLOIS bestätigen die Angaben BROWN-SÉQUARDS, daß die Nebennieren ein lebenswichtiges Organ sind. Sie bereiten auch die ersten aber noch unwirksamen Extrakte.
- 1894 OLIVER und SCHÄFER und unabhängig von ihnen SZYMONOWICZ erkennen die vasopressorische Wirkung von Nebennierenmarkextrakten.
- 1898 LEWANDOWSKY und 1901 LANGLEY erkennen die Gleichheit der Reaktionen nach Injektion von Epinephrin und nach Sympathicusreizung.
- 1901 ALDRICH und TAKAMINE isolieren Epinephrin als freie Base.
- 1901—1904 Konstitutionsaufklärung des Adrenalins durch ALDRICH, JOWETT, FRIEDMANN und PAULY.
- 1904 STOLZ führt die erste Adrenalinsynthese durch.
- 1928 HARTMANN und
- 1931 SWINGLE und PFIFFNER stellen Rindenextrakte dar, mit denen es zum ersten Male gelingt, nebennierenlose Tiere am Leben zu erhalten.
- 1935 REICHSTEIN isoliert aus Nebennierenextrakten eine größere Zahl von Sterinen.
- 1936 REICHSTEIN isoliert als wirksamste Substanz das Corticosteron, dessen Konstitution aufgeklärt wird.

Das adreno-genitale Syndrom.

- 1756 COOK beschreibt eine Kombination von Fettsucht mit Hirsutismus bei Nebennierentumor.
- 1905 BULLOCK und SEQUIRA berichten über 11 Fälle von Vermännlichung bei Kindern.
- 1910 APERT bezeichnet die Krankheit als Syndrome — genito — surrénal.
- 1933 VINES beschreibt die „fuchsinophile Reaktion“ der Nebenniere bei adreno-genitalem Syndrom.
- 1935 REICHSTEIN isoliert das Andrenosteron.
- 1937 MARRIAN und BUTLER weisen in dem Harn von Kranken mit genito-adrenalem Syndrom einen männlichen Prägestoff nach.

Keimdrüsen.

Allgemeine Entwicklung.

- 1849 BERTHOLD kastriert Hähne, denen er die Hoden wieder in die Bauchhöhle implantiert und findet, daß dadurch die Ausfallserscheinungen wieder behoben werden.
- 1889 BROWN SÉQUARD berichtet über eine „dynamische“ Wirkung einer (!) Injektion eines wäßrigen Hodenextraktes, die er sich als 72jähriger gemacht hat und die einen „radikal-umschwung“ bewirkte.
- 1895 KNAUER überpflanzt Ovarien in Tierc und
- 1895 MORRIS versucht dasselbe beim Menschen.
- 1906 MARSHALL findet, daß der Auszug aus dem Ovar einer brünstigen Hündin eine andere Hündin in Brunst versetzt.
- 1910 GUTHRIE und PÉZARD berichten über erfolgreiche Autotransplantationen von Hoden bei Hähnen.
- 1910 STEINACH und SAND führen erfolgreich Hodentransplantationen bei Ratten aus.
- 1913 Erste Hodentransplantation beim Menschen durch LESPINASSE.
- 1913 FELLNER und ISOVESCO (1912) finden, daß Lipoidauszüge aus Ovarien dieselbe Wirkung entfalten wie die Transplantation und das Wachstum von Uterus und Vagina fördern.
- 1920 STEINACH berichtet über seine ersten „Verjüngungsversuche“ durch Überpflanzen von Ovarien.

Aufklärung der chemischen Konstitution der weiblichen Sexualhormone.

- 1923 ALLEN und DOISY und LAQUEUR (1926) versuchen die Isolierung des Follikelhormons aus Follikelsaft von Schweinen.
- 1925 LOEWE stellt fest, daß Blut und Harn von Frauen Follikulinwirkungen entfalten.
- 1927 ASCHHEIM und B. ZONDEK und M. SMITH finden im Blut und Harn von schwangeren Frauen große Mengen Follikelhormon.
- 1929 Darstellung des krystallisierten Follikelhormons durch DOISY, BUTENANDT und LAQUEUR unabhängig voneinander.
- 1929—1934 Konstitutionsaufklärung und Synthese des Oestrone durch die oben genannten Forscher, die aber erst nach Aufklärung des Sterinskeletes durch DIELS, BERNAL, ROSENHEIM und KING und WIELAND (1932) möglich waren.
- 1930 B. ZONDEK findet den reichen Follikulingehalt des Harnes trächtiger Stuten.
- 1930 MARRIAN isoliert aus Schwangerenarn Krystalle, die sich später als Follikelhormonhydrat (Oestriol) erwiesen.

Aufklärung der chemischen Konstitution des Gelbkörperhormons.

- 1902 L. FRAENKEL erkennt, daß die Entfernung des Gelbkörpers beim Kaninchen nach der Befruchtung ein Ausbleiben der Schwangerschaft zur Folge hat.
- 1908 LOEB findet, daß Zerstörung des Gelbkörpers in der ersten Hälfte der Schwangerschaft einen Abort zur Folge hat.
- 1929 CORNER und ALLEN zeigen, daß die Schwangerschaft nach Entfernung des Gelbkörpers durch Injektion von Gelbkörperextrakt aufrecht erhalten werden kann.
- 1931—1932 Darstellung der ersten Krystalle aus Gelbkörperextrakten von ALLEN und CORNER, FEVOLD und HISAW, FELS und SLOTTA.
- 1934 Reindarstellung des Gelbkörperhormons unabhängig voneinander durch BUTENANDT und WESTPHAL; SLOTTA, RUSHING und FELS, ALLEN und WINTERSTEINER, HARTMANN und WETTSTEIN.
- 1934 Aufklärung der chemischen Struktur des Progesterons durch BUTENANDT und FERNHOLZ unabhängig voneinander.
- 1935—1937 Synthese des Progesterons durch DIRSCHERL und HANUSCH.

Aufklärung der chemischen Konstitution
der männlichen Sexualhormone.

- 1928 LOEWE und VOSS sowie FUNK finden die Wirkung des Männerharns auf die akzessorischen Geschlechtsdrüsen.
- 1929 MOORE, GALLAGHER und KOCH finden die Wirkungen von Hodenextrakten auf den Kapaunenkamm und arbeiten die entsprechende Testmethode aus.
- 1931 BUTENANDT und TSCHERNING isolieren aus Männerharn Androsteron.
- 1934 RUZICKA gelingt die Synthese und endgültige Konstitutionsermittlung des Androsterons.
- 1935 LAQUEUR, DAVID, DINGEMANSE und FREUD isolieren aus Hoden eine neue krystallisierte Substanz, das Testosteron.
- 1935 Konstitutionsaufklärung des Testosterons durch BUTENANDT und RUZICKA.

Literaturverzeichnis.

Zusammenfassende Darstellungen des ganzen Gebietes.

- Handbuch der Neurologie, herausgeg. von O. BUMKE u. O. FOERSTER. Endokrine Störungen, bearb. von A. JORES u. M. NOTHMANN, Bd. 15. Berlin: Julius Springer 1937.
- Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, herausgeg. von BETHE u. v. BERGMANN, Bd. 16, 1. Hälfte, Correlationen II/1. Berlin: Julius Springer 1930.
- Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von MOHR u. STAEHELIN, 2. Aufl., Bd. 4, Teil 2. W. FALTA: Die Erkrankungen der Blutdrüsen, S. 1035. Berlin: Julius Springer 1927.
- Handbuch der inneren Sekretion, herausgeg. von M. HIRSCH. Leipzig: Curt Kabitzsch 1929.
- Die Drüsen mit innerer Sekretion. (Glandular Physiology and Therapy.) A Symposium Prepared Under the Auspices of the Council on Pharmacy and Chemistry of the American Medical Association. Herausgeg. von W. RAAB. Wien u. Leipzig 1937.
- AMMON, R. u. W. DIRSCHERL: Fermente, Hormone, Vitamine. Leipzig: Georg Thieme 1938.
- ASCHER, L.: Physiologie der inneren Sekretion. Leipzig u. Wien 1936.
- BAUER, J.: Innere Sekretion. Berlin u. Wien: Julius Springer 1927.
- BIEDL, A.: Innere Sekretion, 4. Aufl. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1922.
- BREDERECK, H. u. R. MITTAG: Ergebnisse der Vitamin- und Hormonforschung. Vitamine und Hormone und ihre technische Darstellung, Teil 1, 2. Aufl. Leipzig: S. Hirzel 1938.
- CURSCHMANN, HANS: Endokrine Krankheiten. Medizinische Praxis, 2. Aufl., Bd. 1. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1936.
- HANKE, H.: Innere Sekretion und Chirurgie. Berlin: Julius Springer 1937.
- JAGIĆ, N. v. u. K. FELLINGER: Die endokrinen Erkrankungen, ihre Pathologie und Therapie. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1938.
- KEMP, T. u. H. OKKELS: Lehrbuch der Endokrinologie. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1936.
- LAQUER, F.: Hormone und innere Sekretion. Dresden: Theodor Steinkopff 1934.
- NOBEL, E., W. KORNFELD, A. RONALD u. R. WAGNER: Innere Sekretion und Konstitution im Kindesalter. Wien: Wilhelm Maudrich 1937.
- RIVOIR, R.: Les acquisitions nouvelles de l'Endocrinologie. Paris: Masson & Cie. 1937.
- ROGER, G. H.: Traité de Physiologie normale et pathologique, Tome IV. Paris: Masson & Cie. 1928.
- SAINTON, P., H. SIMONNET et L. BROUHA: Endocrinologie clinique, thérapeutique et expérimentale. Paris: Masson & Cie. 1937.
- TRENDELENBURG, P.: Die Hormone, ihre Physiologie und Pharmakologie, Bd. 1. Berlin: Julius Springer 1929; Bd. 2, herausgeg. v. KRAYER. Berlin 1934.
- VINCKE, E.: Darstellung von Hormonpräparaten (außer Sexualhormonpräparaten). Vitamine und Hormone und ihre technische Darstellung, Teil III. Leipzig: S. Hirzel 1938.
- ZONDEK, H.: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen. Berlin: Julius Springer 1926.

Hormone und Inkrete.

- ABDERHALDEN, E.: Wechselbeziehungen zwischen Hormonen und Vitaminen. Med. Welt 1937, Nr 5. — BERLINGER, W.: Allgemeiner Teil der Inkretologie, Handbuch der Gynäkologie, Bd. 9. 1936. — BLOTEVOGEL, W.: Zusammenwirken der Inkrete. Verh. anat. Ges., 40. Tagg Breslau, 10. April 1931. — BROCKMANN, H. u. K. MAIER: Chemie der Vitamine und Hormone. Erg. Hyg. 20, 156 (1937). — COLLIP, J. B.: Hormones. Sci. Monthly 43, 411 (1936). — DODDS E. C.: The Hormones and their Chemical Relations. Lancet 1934 II, 981, 987, 1048. — DRUCKREY, H.: Hormone. Med. Welt 1937, Nr 5. — EULER, H. v.: Bedeutung der Wirkstoffe (Ergone), Enzyme und Hilfsstoffe im Zellenleben. Erg. Hormon- u. Vitaminforsch. 1, 159 (1938). — FITTING, H.: Die Hormone als physiologische Reizstoffe. Biol. Zbl. 56, H. 1/2 (1936). — HANSTRÖM, B.: Inkretorische Organe und Hormonfunktionen bei den Wirbellosen. Erg. Biol. 14, 144 (1937). — HOSKINS, R.: Psychoses and the Internal Secretions in Cyclopedia of Medicine. Philadelphia: F. A. Davis, Co. 1934. — JOST, L.: Über Wuchsstoffe. Z. Bot. 28, 260 (1935). — MAURER, K.: Chemie der Inkrete und ihre wichtigsten Darstellungsmethoden. Bd. 1 der zwanglosen Abhandlungen aus dem Gebiet der inneren Sekretion. 1937. — RIDDLE, O.: Contemplating the Hormones. Endocrinology 19, 1 (1935). — THADDEA, S.: Funktionelle Wechselwirkungen zwischen Hormonen, Vitaminen und Fermenten. Dtsch. med. Wschr. 1938 I, 492. — THOMSON, D. L.: Correlations of the Endocrine System. Ann. int. Med. 9, Nr 7 (1936). — THOMSON, D. L. and J. B. COLLIP: The Hormones. Annual Rev. Biochem. 2 (1933).

Endokrine Krankheiten.

- BAUER, J.: Grundsätzliches über hormonale Korrelationen und die endokrine Pathogenese von Nervenkrankheiten. Acta med. scand. (Stockh.) 89, 454 (1936). — Konstitutionspathologie einst und jetzt. Wien. med. Wschr. 1937 I. — HOSKINS, R. C.: An Endocrine

Approach to Psychodynamics. Psychiatr. Quart. 5, 87 (1936). — LLCHTZWITZ, L.: Grundlagen der Endokrinologie. Schweiz. med. Wschr. 1937 II, 993. — MORELLE, J. et H. SOLE: L'examen radiologique dans la pathologie des glandes endocrines. J. belge Radiol. 1935, Fasc. 138. — PREISSECKER, E.: Vollrüse oder chemisch reines Hormon? Wien. klin. Wschr. 1938 I, 679. — SCHAEFER, R. L.: The Present Status of Endocrine Diagnosis. J. Michigan State med. Soc., Aug. 1934. — WEICKER, B.: Elektrokardiogramm und endokrine Erkrankung. Zbl. inn. Med. 1936, Nr 17, 330.

Das Hypophysen-Zwischenhirnsystem und seine Krankheiten.

Zusammenfassende Darstellungen.

- Vorträge gehalten in d. dtsh. Ges. inn. Med. u. Kinderheilk. von H. EISELSBERG, O. HIRSCH, O. MARBURG, J. NOVAK u. SGALITZER u. E. H. SPIEGEL. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1930.
- BAUER, J.: Funktionsstörungen der Hypophyse. Klin. Wschr. 1933 II, 1553.
- BERBLINGER, W.: Die Hypophysenkrankheiten. Ein Beitrag zu der Lehre von der Hypophysenfunktion. Med. Klin. 1933 I, 831.
- BIEDL, A.: Physiologie und Pathologie der Hypophyse. München u. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1922.
- BRANDER, J.: Studies of the Human Pituitary in Health and Disease. Proc. roy. Soc. Med. 29, 609 (1936).
- DYKE, H. B. v.: The Physiology and Pharmacology of the Pituitary Body. The University of Chicago Monographs in Medicine. Chicago, Illinois 1936 (dort ausführliches Literaturverzeichnis).
- EVANS, H. M.: Clinical Manifestations of Dysfunction of the Anterior Pituitary. J. amer. med. Assoc. 104, 464 (1935).
- LANGERON, L.: Leçons cliniques sur les affections hypophysaires. Paris: Masson & Cie. 1937.
- LICHTWITZ, L.: Hypophysäre Symptome und Hypophysenkrankheiten. Verh. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1930, 35.
- RAAB, W.: Das Hypophysenzwischenhirnsystem und seine Störungen. Erg. inn. Med. 51, 125 (1936).
- SHARPEY-SCHÄFER: The Endocrine Organs. An Introduction to the Study of Internal Secretions, Ed. 2 Cf, Part 2: The Pituitary Body. London 1926.

Anatomie.

BERBLINGER, W.: Pathologie und pathologische Morphologie der Hypophyse des Menschen. Leipzig: Curt Kabitzsch 1932. — COLLIN, R.: Les fondements morphologiques de la notion de neurocrinie hypophysaire, Etat actuel de la question. Ann. de Physiol. 10, 953 (1934). — DE BEER, G. R.: The Comparative Anatomy, Histology and Development of the Pituitary Body. London 1926. — HABERMANN, G.: Das Intermediagebiet der menschlichen Hypophyse. Beitr. path. Anat. 100, 560 (1938). — HOCHSTETTER, F.: Die Entwicklung des Hirnanhangs. Beitrag zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Gehirns, Bd. 2, 2. Wien u. Leipzig: Franz Deuticke 1924. — PETER, K.: Paraganglien, Nebennieren, Zirbeldrüse und Hirnanhang. Handbuch der Anatomie des Kindes, Bd. 2, S. 795. 1936. — POPA, G.: Vol jubilaire en honneur de Parhon, p. 450. 1934. — POPA, G. and U. FIELDING: The Vascular Link between the Pituitary and the Hypothalamus. Lancet 1930 II, 238. — RASMUSSEN, A. T.: The Weight of the Principal Components of the Normal Male Adult Human Hypophysis Cerebri. Amer. J. Anat. 42, Nr 1 (1928). — The Weight of the Principal Components of the Normal Hypophysis Cerebri of the Adult Human Female. Amer. J. Anat. 55, 253 (1934). — Innervation of the Hypophysis. Endocrinology 23, 263 (1938). — SCHARRER, E.: Über ein vegetatives optisches System. Klin. Wschr. 1937 II, 1521. — SEVERINGHAUS, A. E.: Cellular Changes in the Anterior Hypophysis with Special Reference to its Secretory Activities. Physiologic. Rev. 17, 556 (1937). — Soós, J.: Vergleichende histologische Untersuchungen über die Topographie und die Bedeutung der basophilen Zellen der Hypophyse. Frankf. Z. Path. 47, 82 (1934). — WINTERSTEIN, J.: Über die Abscheidung von Hypophysenwirkstoffen auf dem Arterienweg im Rahmen einer periodischen Tätigkeit der Hypophyse. Z. Anat. 107, 427 (1937). — WISLOCKI, G. B. and L. S. KING: The Permeability of the Hypophysis and Hypothalamus to Vital Dyes, with a Study of the Hypophyseal Vascular Supply. Amer. J. Anat. 58, 421 (1936).

Physiologie.

Die Wirkungen der Hypophysektomie.

ANSELMINO, K. J. u. R. I. PENCHARZ: Über die Technik der Hypophysenexstirpation bei verschiedenen Versuchstieren. Z. exper. Med. 93, H. 1/2 (1934). — GROSSER, G. u. E. WEHEFRITZ: Über Veränderungen der innersekretorischen Drüsen nach operativer

Entfernung der Hypophyse bei der Ratte. Arch. Gynäk. **158**, 98 (1934). — LEBLOND, G. P. et W. O. NELSON: Etude histologique des organes de la souris sans hypophyse. Bull. Histol. appl. **14**, 181 (1937). — MAHONEY, W.: The Hypophysectomized Chimpanzee. Amer. J. Physiol. **116**, 106 (1936). — SAITO, N.: Experimentelle Untersuchungen über die Exstirpation der Hypophysis bei Kaninchen und deren Folgeerscheinungen. Folia endocrin. jap. **10**, 13 (1934).

Die Hormone des Vorderlappens.

Zusammenfassende Darstellungen.

- ANSELMINO, K. J. u. F. HOFFMANN: Die Wirkstoffe des Hypophysenvorderlappens. Klin. Fortbildg **5** (1937). (Neue deutsche Klinik, Erg.-Bd. 5.)
 BAUER, J.: Die Pathophysiologie der Hypophyse. Wien. klin. Wschr. **1936 I**.
 COLLIP, J. B.: Some Recent Advances in the Physiology of the Anterior Pituitary. J. Mt Sinai Hosp. **1**, 28 (1934).
 — Symposium — The Anterior Pituitary Gland and its Neuroendocrine Relationships (Anterior Pituitary Hormones and Antihormones). Trans. amer. neur. Assoc. **1935**, 7.
 RIDDLE, O.: Contemplating the Hormones. Endocrinology **19**, Nr 1 (1935).
 — The Hormones of the Anterior Pituitary. Ohio J. Sci. **37**, 446 (1937).
 — R. W. BATES, J. P. SCHOOLEY, G. C. SMITH, E. L. LAHR and M. W. JOHNSON: Endocrine Studies. Annual Rep. Dir. Dep. Genetics **1937**, 55.

Die glandotropen Hormone.

ANDERSON, E. and J. B. COLLIP: Studies on the Physiology of the Thyreotropic. Hormone of the Anterior Pituitary. J. of Physiol. **82**, 11 (1934). — ANSELMINO, K. J., L. HEROLD u. FR. HOFFMANN: Über eine adrenalotrope Substanz des Hypophysenvorderlappens. Arch. Gynäk. **158**, 531 (1934). — ANSELMINO, K. J. u. FR. HOFFMANN: Die pankreatotrope Substanz aus dem Hypophysenvorderlappen. Klin. Wschr. **1933 II**, 1435. — ANSELMINO, K. J., FR. HOFFMANN u. L. HEROLD: Über die parathyreotrope Wirkung von Hypophysenvorderlappenextrakten. Klin. Wschr. **1933 II**, 1944. — Über die parathyreotrope Wirkung von Hypophysenvorderlappenextrakten. Klin. Wschr. **1934 I**, 45. — BATES, R. W. and O. RIDDLE: The Preparation of Prolactin. J. of Pharmacol. **55**, 365 (1935). — BAUER, J., E. KUNEWÄLDER u. F. SCHÄCHTER: Über Antihormone. Wien. klin. Wschr. **1937 I**, 83. — BERBLINGER, W.: Die Wechselbeziehungen zwischen Hypophyse und Keimdrüsen. Erg. Hormon- u. Vitaminforsch. **1**, 191 (1938). — BODART, F. u. K. FELLINGER: Über die thyreotrope Wirkung des Serums bei endocrinen Erkrankungen. Wien. klin. Wschr. **1936 II**, 1286. — COLLIP, J. B.: Inhibitory Hormones and the Principle of Inverse Response. Ann. int. Med. **8**, 10 (1934). — Recent Studies on Anti-Hormones. Ann. int. Med. **9**, 150 (1935). — Interrelationships between the Thyroid and the Anterior Pituitary. Trans. amer. Assoc. Study Goiter **1936**. — COLLIP, J. B. and E. ANDERSON: Studies on the Thyreotropic Hormone of the Anterior Pituitary. J. amer. med. Assoc. **104**, 965 (1935). — DÖDERLEIN, F.: Weitere experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des thyreotropen Hormons des Hypophysenvorderlappens. Arch. Gynäk. **155**, 22 (1933). — EHRHARDT, K.: Über das Laktationshormon des Hypophysenvorderlappens. Münch. med. Wschr. **1936 II**, 1163. — EITEL, H. u. A. LOESER: Die antithyreotrope Schutzkraft des Blutes. Arch. f. exper. Path. **177**, 737 (1935). — FELLINGER, K.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über das Verhalten und die Bedeutung des thyreotropen Hormons im Blute. Wien. Arch. inn. Med. **29**, 375 (1936). — FEVOLD, H. E.: The Gonadotropic Hormones. Cold Spring Harbor Symp. on quantit. Biol. **5**, 93 (1937). — FOLLEY, S. J.: The Rôle of the Anterior Pituitary in Lactation. A Review of Recent Work. Lancet **1938 II**, 398. — GAUNT, R.: The Adrenal-Pituitary Relationship. Cold Spring Harbor Symp. on quantit. Biol. **5**, 395 (1937). — HAMBURGER, CHR.: Studies on Gonadotropic Hormones from the Hypophysis and Chorionic Tissue with Special Reference to their Differences. Kopenhagen: Levin & Munksgaard 1933. — HOHLWEG, W.: Der Mechanismus der Wirkung von gonadotropen Substanzen auf das Ovar der infantilen Ratte. Klin. Wschr. **1936 II**, 1832. — HOHLWEG, W. u. A. CHAMORRO: Über die luteinisierende Wirkung des Follikelhormons durch Beeinflussung der luteogenen Hypophysenvorderlappensekretion. Klin. Wschr. **1937 I**, 196. — KINDERMANN, V. u. F. EICHBAUM: Zur Analyse der antihormonalen Wirkstoffe. Klin. Wschr. **1937 I**, 430. — Zur Serologie der Antihormone. Med. Klin. **1937 I**. — KURZROK, R., R. W. BATES, O. RIDDLE and E. G. MILLER: The Clinical Use of Prolactin. Endocrinology **18**, 18 (1934). — LOESER, A.: Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse. Arch. f. exper. Path. **173**, 62 (1933). — Hyperthyreose und thyreotropes Hormon der Hypophyse. Klin. Wschr. **1937 II**, 913. — LYONS, R. W. and E. PAGE: Detection of Mammothropin in the Urine of Lactating Women. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 1049 (1935). — MOEHLIG, R. C.: The Pituitary Gland and the Suprarenal Cortex. Arch. int. Med. **44**, 339 (1929). — MÖLLER-CHRISTENSEN, E.: Studien über das Zusammenspiel von Hypophysen-

und Ovarialhormonen, insbesondere im Lichte von Parabioseversuchen. Kopenhagen: Levin & Munksgaard 1935. — REISS, M.: Experimentelle Beiträge zur Patho-physiologischen Analyse hypophysärer Krankheitsformen. *Klin. Wschr.* **1937 II**, 937. — RIDDLE, O.: Prolactin, a Product of the Anterior Pituitary, and the Part it Plays in Vital Processes. *Sci. Monthly* **97**, 97 (1938). — RIDDLE, O., E. L. LAHR and R. W. BATES: Maternal Behavior Induced in Virgin Rats by Prolactin. *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **32**, 730 (1935). — SANTO, E.: Die Beeinflussung der LANGERHANSschen Inseln durch das sog. pankreatrope Hormon der Hypophyse. *Z. exper. Med.* **102**, 390 (1938). — SHUMACKER, H. B. and W. M. FIROR: The Interrelationship of the Adrenal Cortex and the Anterior Lobe of the Hypophysis. *Endocrinology* **18**, 676 (1934). — SULMAN, F.: Does the Gonadotropic Hormone Induce Antibodies or Antihormones? *J. of exper. Med.* **65** (1937). — TSCHERNE, E.: Die Frage der Dualität der gonadotropen Hypophysenvorderlappenhormone. *Wien. klin. Wschr.* **1938 II**, 1072. — TWOMBLY, G. H.: Studies of the Nature of Antigonadotropic Substances. *Endocrinology* **20**, 311 (1936). — ZONDEK, B.: *Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens*, 2. Aufl. Wien: Julius Springer 1935.

Die Stoffwechselhormone.

ANSELMINO, K. J.: Hypophyse, Kohlehydratstoffwechsel und Diabetes. *Schweiz. med. Wschr.* **1937 II**, 1061. — ANSELMINO, K. J. u. FR. HOFFMANN: Das Fettstoffwechselhormon des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Wschr.* **1931 II**, 2380. — Über die Blutzuckerwirkung von Hypophysenvorderlappenfraktionen. *Arch. f. exper. Path.* **179**, 173 (1935). — Über die Beteiligung der Hypophyse an der Entstehung des menschlichen Diabetes mellitus. I. Mitteilung. *Z. klin. Med.* **129**, 24 (1935). — Zur Darstellung des Fettstoffwechselhormons des Hypophysenvorderlappens. *Endokrinol.* **17**, H. 1/2 (1936). — BERTRAM, G. L.: Hypophyse und Fettstoffwechsel. *Acta brevia neerl. Physiol.* **8**, 67 (1938). — BLACK, P. T., J. B. COLLIP and D. THOMSON: The Effect of Anterior Pituitary Extracts on Acetone Body Excretion in the Rat. *J. of Physiol.* **82**, 385 (1934). — EVANS, H. M., K. MEYER and M. E. SIMPSON: The Growth and Gonadstimulating Hormones of the Anterior Hypophysis. *Univ. California Press* **1933**. — HOUSSAY, B. A.: Hypophyse und Stoffwechsel der Eiweißkörper und Kohlehydrate. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1529. — Diabeteserregende Wirkung des Hypophysenvorderlappenextraktes. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 773. — The Influence of the Pituitary on Basal Metabolism and on Specific Dynamic Action. *Endocrinology* **18**, 409 (1934). — HOUSSAY, B. u. A. BIASOTTI: Pankreasdiabetes und Hypophyse beim Hund. *Pflügers Arch.* **227**, 664 (1931). — KEMP, T.: Die Wirkung des Wachstumshormons der Hypophyse auf erblichen Zwergwuchs der Maus. *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1854. — LONG, C. N. H.: The Influence of the Pituitary and Adrenal Glands upon Pancreatic Diabetes. *Medicine* **16**, 215 (1937). — LUCKE, H.: Hypophysenvorderlappen und Kohlehydratstoffwechsel. Das kontrainsuläre Vorderlappenhormon. *Erg. inn. Med.* **46**, 94 (1934). — PASCHKIS, K. u. A. SCHWONER: Hypophyse und Eiweißstoffwechsel. *Wien. klin. Wschr.* **1937 II**. — RAAB, W.: Die Beeinflussung des Fettstoffwechsels durch Hypophysenstoffe. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 281. — RICHARDSON, K. C. u. F. G. YOUNG: Histology of Diabetes Induced in Dogs by Injection of Anterior Pituitary Extracts. *Lancet* **1938 I**, 1098. — YOUNG, F. G.: Permanent Experimental Diabetes Produced by Pituitary (Anterior Lobe) Injections. *Lancet* **1937 II**, 372.

Die Hormone des Zwischenlappens.

BENOIT, J.: Stimulation par la lumière de l'activité sexuelle chez le Canard et la Cane domestique. *Bull. biol. France et Belg.* **70**, 487 (1936). — BISSONETTE, T. H.: Sexual Photoperiodicity. *J. Hered.* **27**, 171 (1936). — RODEWALD, W.: Die Wirkungen des Lichtes auf die Hypophyse von *Rana temporaria*. *Z. vergl. Physiol.* **21**, 767 (1935). — ZONDEK, B.: Das Chromatophorenhormon des Hypophysenzwischenlappens. In *Die Drüsen mit innerer Sekretion*. Wien u. Leipzig 1937.

Die Hormone des Hinterlappens. Oxytocin und Vasopressin.

ANTOPOL, W. u. R. RÖSSLER: Über die Herzwirkung von Hypophysenhinterlappenextrakten am Hund unter natürlichen Kreislaufbedingungen. *Z. exper. Med.* **94**, 453 (1934). — CUSHING, H.: The Reaction to Posterior Pituitary Extract when Introduced into the Cerebral Ventricles. *Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A.* **17**, 163 (1931). — The Similarity in the Response to Posterior Lobe Extract and to Pilocarpine, when Injected into the Cerebral Ventricles. *Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A.* **17**, 171 (1931). — Concerning a Possible Parasympathetic Center in the Diencephalon. *Proc. nat. Acad. Sci. U.S.A.* **17**, 253 (1931). — DELEONARDI, ST.: Nachweis der oxytocischen, blutdrucksteigernden und diuresehemmenden Komponenten des Hypophysenhinterlappensekretes im Liquor cerebrospinalis. *Arch. f. exper. Path.* **180**, 135 (1936). — DODDS, E. C., R. L. NOBLE, R. W. SCARFF and P. C. WILLIAMS: Pituitary control of alimentary blood flow and secretion. Changes in the stomach produced by administration of posterior pituitary extract. *Proc. roy. Soc. Lond. B* **123**, 22 (1937). —

FISCHER, C., H. W. MAGOUN and S. W. RANSON: Dystrocia in Diabetes Insipidus. The Relation of Pituitary Oxytocins to Parturition. Amer. J. Obstetr. **36**, Nr 1 (1938). — FISCHER, CH. The Site of Formation of the Posterior Lobe Hormones. Endocrinology **21**, 19 (1937). — FISCHER, C. and W. R. INGRAM: The Effect of Interruption of the Supraoptico-Hypophyséal Tracts on the Antidiuretic, Pressor and Oxytocic Activity of the Posterior Lobe of the Hypophysis. Endocrinology **20**, 762 (1936). — HELLER, H. u. G. KUSUNOKI: Die zentrale Blutdruckwirkung des neurohypophysären Kreislaufhormons (Vasopressin). Arch. f. exper. Path. **173**, 301 (1933). — SCHAUMANN, O.: Wirkstoffe des Hinterlappens der Hypophyse. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. 3, S. 61. 1937. — SELYE, H., R. L. STEHLE and J. B. COLLIP: Recent Advances in the Experimental Production of Gastric Ulcers. Canad. med. Assoc. J. **34**, 339 (1936). — SIMON, A.: Zur Frage des Vasopressinnachweises im Blut. Arch. f. exper. Path. **187**, 672 (1937). — STEHLE, R. L.: A New Method for Separating Pressor and Oxytocic Substances from the Posterior Lobe of the Pituitary Gland. J. of biol. Chem. **102**, 573 (1933). — The Chemistry of the Hormones of the Posterior Lobe of the Pituitary Gland. Fortschr. Hormon- u. Vitaminforsch. **1**, 114 (1938). — Trennung vom pressorischen und oxytocischen Faktor. J. of biol. Chem. **102**, 573 (1933). — STEHLE, R. L. and A. M. FRASER: The Purification of The Pressor and Oxytocic Hormones of the Pituitary Gland and some Observations on the Chemistry of the Products. J. of Pharmacol. **55**, 136 (1935).

Adiuretin und die Steuerung des Wasserhaushaltes.

Zusammenfassende Darstellungen.

FISHER, CH., W. R. INGRAM and S. W. RANSON: Diabetes Insipidus and the Neurohormonal Control of Water Balance, a Contribution to the Structure and Function of the Hypothalamico-hypophyséal System. Michigan: Edward Brothers 1938.
 MARX, H.: Der Wasserhaushalt des Gesunden und Kranken. Monographien Physiol. **33** (1933).
 ROBOZ, P.: Wasserstoffwechsel und innere Sekretion. Erg. inn. Med. **48**, 470 (1935).

Einzelarbeiten.

ARNOLD, O. u. H. MARX: Über Hämoglobinurie nach Zufuhr von Hypophysenhinterlappenhormon und Wasser. Z. exper. Med. **100**, 393 (1937). — FREY, E.: Schaltstelle des Blutstromes in der Niere und Hypophysenhinterlappenhormon. Arch. f. exper. Path. **182**, 633 (1936). — Worauf beruht die Harnvermehrung nach Hypophysin? Arch. f. exper. Path. **187**, 221 (1937). — HELLER, H.: The State in the Blood and the Excretion by the Kidney of the Antidiuretic Principle of Posterior Pituitary Extracts. J. of Physiol. **89**, 81 (1937). — HELLER, H. and F. F. URBAN: The fate of the Antidiuretic Principle of Postpituitary Extracts in vivo and in vitro. J. of Physiol. **85**, 502 (1935). — INGRAM, W. R. and C. FISHER: The Relation of the Posterior Pituitary to Water Exchange in the Cat. Anat. Rec. **66**, 271 (1936). — INGRAM, W. R., C. FISHER and S. W. RANSON: Experimental Diabetes Insipidus in the Monkey. Arch. int. Med. **57**, 1067 (1936). — RICHTER, C. P.: The Pituitary Gland in Relation to Water Exchange. Proc. Assoc. Res. nerv. a. ment. Dis. **17**, 392 (1936). — STEHLE, R. L.: Der antidiuretisch wirkende Anteil des Hypophysenhinterlappens. Arch. f. exper. Path. **175**, 471 (1934). — UNNA, KL. u. L. WALTERSKIRCHEN: Über die Wirkung des antidiuretischen Hypophysenhinterlappenhormons am gewässerten und nicht gewässerten Hund. Arch. f. exper. Path. **178**, 639 (1935).

Die Beziehungen der Hypophyse zum Zwischenhirn.

COLLIN: La neurocrinie hypophysaire. Etude histophysiologique du complexe tubéro-infundibulo-pituitaire. Paris: Gaston Doin 1928. — CUSHING, H.: Pituitary Body, Hypothalamus and Parasympathetic Nervous System. London 1932. — FOERSTER, O., O. GAGEL u. W. MAHONEY: Vegetative Regulationen. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1937**, 165. — GAGEL, O. u. W. MAHONEY: Zur Frage des Zwischenhirn-Hypophysensystems. Z. Neur. **148**, 272 (1933). — GAUPP, jr., R.: Die histologischen Befunde und bisherigen Erfahrungen über die Zwischenhirnsekretion des Menschen. Z. Neur. **154**, 314 (1935). — HEROLD, L. u. G. EFFKEMANN: Die Bedeutung des vegetativen Nervensystems für die innersekretorische Funktion des Hypophysenvorderlappens. Arch. Gynäk. **167**, 389 (1938). — KARPLUS, J. P. u. O. PEZENIK: Über die Beeinflussung der Hypophysentätigkeit durch Hypothalamus. Pflügers Arch. **232**, 402 (1933). — MÜLLER, F. v.: Um den dritten Ventrikel. Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1751, 1796. — OLIVEIRA, J. B. DE et SILVA: Les nouveaux domaines de l'endocrinologie et les nouvelles conceptions physiologiques du système neuro-végétative. Le tuber cinereum. Glande à sécrétion interne. Rev. franç. Endocrin. **16**, 161 (1938). — PETERS, G.: Die Kolloidproduktion in den Zellen der vegetativen Kerne des Zwischenhirns des Menschen und ihre Beziehungen zu physiologischen und pathologischen Vorgängen im

menschlichen Organismus. *Z. Neur.* **154**, 331 (1935). — RAAB, W.: Das Hypophysen-Zwischenhirnsystem und seine Störungen. *Erg. inn. Med.* **51**, 125 (1936). — Die Wechselbeziehungen von Hypophyse und Zwischenhirn. *Wien. klin. Wschr.* **1937 I**, 218. — SCHARER, E.: Die Erklärung der scheinbar pathologischen Zellbilder im Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis. *Z. Neur.* **145**, 462 (1933). — SCHARER, E. u. R. GAUFF: Neuere Befunde am Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis des Menschen. *Z. Neur.* **148**, 766 (1933). — WESTMANN, A.: Das Hypophysenzwischenhirnsystem und die Genitalfunktion. (Internat. Kongreß f. Frauenheilk.) Amsterdam 1938. — WESTMANN, A. u. D. JAKOBSON: Endokrinologische Untersuchungen an Ratten mit durchtrenntem Hypophysenstiel. I.—III. *Mitt. Acta obstetr. scand. (Helsingfors)* **18**, 99 (1938). — IV.—VI. *Mitt. Acta path. scand (Københ.)* **15**, 301, 435 (1938).

Die Krankheiten des Hypophysenzwischenhirnsystems.

Die Tumoren der Hypophyse und ihre Nachbarschaft.

Zusammenfassende Darstellungen.

BERBLINGER, W.: Die Adenome der Hypophyse. *Nervenarzt* **1936**, H. 7, 329.
CUSHING, H.: *Intrakranielle Tumoren.* Berlin: Julius Springer 1935.
MCLEAN, A. J.: *Pituitary Tumors.* Handbuch der Neurologie, Bd. 14, S. 242. 1936.

Einzelarbeiten.

CUSHING, H.: The Chiasmal Syndrom. *Arch. of Ophthalm.* **3**, 505, 704 (1930). — ERDÉLYI, J.: Röntgenbehandlung der Geschwülste der Hypophysengegend. *Strahlenther.* **61**, 241 (1938). — Die Röntgendiagnostik der Hypophysengeschwülste. *Fortschr. Röntgenstr.* **51**, 125 (1935). — ERDHEIM, J.: Pathologie der Hypophysengeschwülste. *Erg. Path.* **21**, 482 (1926). — FARBEROW: Röntgendiagnostik der Tumoren der Gegend der Sella turcica. *Strahlenther.* **50**, 445 (1934). — HAAS, L.: Einzelheiten aus der Röntgendiagnostik der Sella turcica. *Strahlenther.* **50**, 465 (1934). — KORNBLUM, K. and L. H. OSMOND: Deformation of the Sella Turcica by Tumors. *Ann. Surg.* **101**, 201 (1935). — PERÉMY, G.: Klinische Beobachtungen an 80 Fällen von Hypophysengeschwulst. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 92. — PUECH, P. et L. STUHL: Adénomes de l'hypophyse. Aspects radiologiques schématiques de la selle turcique. *Presse méd.* **1934 II**, 1131. — SCHLESINGER, B.: Raumbeengende Prozesse der Hypophysenzwischenhirnregion und ihrer Nachbargebiete. *Zbl. Neur.* **77**, 81 (1935). — SCHWEINITZ, G. E.: The Bowman Lecture. *Trans. ophthalm. Soc.* **43**, 12 (1923). — WILBRAND-SÄNGER: *Handbuch der Neurologie des Auges*, Bd. 6. 1915.

Die Akromegalie.

Zusammenfassende Darstellungen.

ATKINSON, F. R.: *Akromegaly.* London 1933.
CUSHING, H. and DAVIDOFF: *Monogr. Rockefeller Inst. med. Res.* **22** (1927).

Einzelarbeiten.

ATKINSON, F. R.: Acromegaly, from a Study of the Literature 1931—1934. *Endokrinol.* **17**, 308 (1936). — Acromegaly, Description of Papers Reported in 1935, 1936, 1937. *Endokrinol.* **20**, 245 (1938). — The Onset of Acromegaly before fifteen Years of Age. *Brit. J. Childr. Dis.* **28**, 121 (1931). — L'Acromégalie. *Ann. et Bull. Soc. roy. méd. de Gand* **14**, 168 (1936). — BRENNING, R.: Über die Verhältnisse des Blutdruckes bei Akromegalie. *Z. exper. Med.* **90**, 28 (1933). — COURVILLE, C. and R. MASON: The Heart in Acromegaly. *Arch. int. Med.* **61**, 704 (1938). — CURSCHMANN, H. u. J. SCHIPKE: Über familiäre Akromegalie und akromegaloide Konstitution. *Endokrinol.* **14**, 88 (1934). — ERDHEIM, J.: Die pathologisch-anatomischen Grundlagen der hypophysären Skeletveränderungen (Zwergwuchs, Typus Fröhlich, Akromegalie, Riesenwuchs). *Fortschr. Röntgenstr.* **52**, 234 (1935). — GOLDSCHMIDT, E.: Ein Fall von Akromegalie mit Diabetes mellitus, zugleich ein Beitrag zur Physiologie des Hypophysenvorderlappens. *Schweiz. med. Wschr.* **1935 II**, 766. — HIRSCH, O.: Genitalstörungen bei Hypophysentumoren. *Wien klin. Wschr.* **1931 II**, 932. — MARINESCO, G., N. JONESCO SISESTI et G. ALEXIANU-BUTTU: Considération sur les relations entre le gigantisme et l'acromégalie. A propos d'un cas de gigantisme. *Bull. Sect. sci. Acad. roum.* **18**, 53 (1936). — OPPENHEIMER, A.: Über das Wesen der Zuckerkrankheit bei Akromegalie. *Klin. Wschr.* **1930 I**, 17. — THADDEA, S.: Akromegalie mit Morbus Basedow. *Dtsch. med. Wschr.* **1937 II**, 1577.

Hypophysärer Riesenwuchs.

Zusammenfassende Darstellungen.

LAUNOIS et ROY: *Études biologiques sur les géants.* Paris 1904.

Einzelarbeiten.

DRIGALSKI, W. v. u. L. DIETHELM: Regressive Skeletveränderungen bei hypophysärem Hochwuchs. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 628. — GRAY, H.: The Minneapolis Giant. *Ann. int. Med.* **10**, 1669 (1937). — HUMBERD, Ch. D.: Gigantism. *J. amer. med. Assoc.* **108**, 544 (1937). — PRIESEL, A.: Pathologie des Zwerg- und Riesenwuchses. *Wien. med. Wschr.* **1930 I**.

Die Akromikrie.

BRUGSCH, Th.: Akromikrie oder Dystrophia osteo-genitalis. *Med. Klin.* **1927 I**, 81. — ROSENSTERN, J.: Über einen Fall von Akromikrie im Kindesalter. *Endokrinol.* **2**, 269 (1928).

Hypophysärer Zwergwuchs.

APITZ, K.: Zur Pathogenese des hypophysären Kleinwuchses. *Virchows Arch.* **302**, 555 (1938). — BARKER, L. F.: A Case of Hypophyseal Dwarfism (Nanosomia pituitaria) Probably Due to Cyst or Benign Neoplasm Originating in Residues of the Ductus Cranio-pharyngeus; Discussion of the Probable Functions of the Different Types of Cells of the Adenohypophysis. *Endocrinology* **17**, 647 (1933). — BERBLINGER, W.: Zur Kenntnis des pituitären Kleinwuchses. *Beitr. path. Anat.* **87**, 233 (1931). — CERANKE, P.: Über den Hypophysenbefund bei Ateleiose. *Wien. Arch. inn. Med.* **29**, 151 (1936). — ENGELBACH, W. u. R. L. SCHAEFER: Endocrine Dwarfism. *Endocrinology* **18**, 387 (1934). — ENGELBACH, W., R. L. SCHAEFER u. W. L. BROSIUS: Endocrine Growth Deficiencies: Diagnosis and Treatment. *Endocrinology* **17**, 250 (1933). — SCHAEFER, R. L.: Endocrine Dwarfism. *Endocrinology* **20**, 64 (1936).

Basophiler Pituitarismus. Morbus Cushing.

Zusammenfassende Darstellungen.

CUSHING, H.: The Basophil Adenomas of the Pituitary Body and their Clinical Manifestations. („Pituitary Basophilism.“) *Bull. Hopkins Hosp.* **50**, 137 (1932). — Further Notes on Basophilism. *J. amer. med. Assoc.* **99**, 281 (1932). — „Dyspituitarism“: Twenty Years Later with Special Consideration of the Pituitary Adenomas. *Arch. int. Med.* **51**, 487 (1933). — KESSEL, F. K.: Morbus Cushing. Ein Überblick über Klinik und Kasuistik des basophilen Hypophysenadenoms. *Erg. inn. Med.* **50**, 620 (1936).

Einzelarbeiten.

BAUER, J.: Was ist CUSHINGSche Krankheit? *Schweiz. med. Wschr.* **1936 II**, 938. — BERBLINGER, W.: Zur Kenntnis der CUSHINGSchen Krankheit. *Med. Klin.* **1936 II**. — CROOKE, A. C.: A Change in the Basophil Cells of the Pituitary Gland Common to Conditions which Exhibit the Syndrom Attributed to Basophil Adenoma. *J. of Path.* **41**, 339 (1935). — DUNN, Ch. W.: The Cushing Syndrom. *Endocrinology* **22**, 374 (1938). — FREYBERG, R. H., P. S. BARKER, L. H. NEWBURGH and F. COLLIER: Pituitary Basophilism (CUSHINGS Syndrome). *Arch. int. Med.* **58**, 187, 213, 229 (1936). — HILDEBRAND, K. H.: Zum Basophilen Hypophysenadenom CUSHINGS. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 951. — HORNECK, K.: Über das Auftreten und Entstehen der Striae cutaneae distensae. *Med. Welt* **1936**, Nr 30. — JAMIN, Fr. Die hypophysäre Plethora. *Münch. med. Wschr.* **1934 II**. — JONAS, V.: Morbus Cushing. *Med. Klin.* **1936 I**, 814. — KALBFLEISCH, H. H.: Über die pathologisch-anatomische Grundlage der CUSHINGSchen Krankheit. *Frankf. Z. Path.* **49**, 337 (1936). — KRAUS, E. J.: Morbus Cushing und Basophiles Adenom. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 533. — KRAUS, J.: Morbus Cushing, konstitutionelle Fettsucht und interrenaler Virilismus. *Klin. Wschr.* **1934 I**, 487. — LENDVAI, J.: Ein Fall von CUSHINGSchem Syndrom, symptomfrei nach Parathyreoidea-Behandlung. *Wien. klin. Wschr.* **1936 I**. — MEDVEI, S. V. u. P. WERMER: Zur Differentialdiagnose des basophilen Adenoms der Hypophyse. *Med. Klin.* **1934 I**, 992. — RAAB, W.: Analogien zwischen gewissen Alterserscheinungen und der CUSHINGSchen Krankheit. *Wien. klin. Wschr.* **1936 I**, 112. — TESSERAUX, H.: Zur Kasuistik und Pathologie der CUSHINGSchen Krankheit. *Endokrinol.* **18**, 379 (1937).

Dystrophia adiposogenitalis.

BLUM, P.: Behandlung von Dystrophia adiposo-genitalis mit gonadotropem Hormon aus Schwangerenarn. *Acta med. scand. (Stockh.)* **93**, 65 (1937). — BORCHARDT: Diagnostische und therapeutische Erfahrungen bei cerebro-hypophysärer Fettsucht. *Dtsch. med. Wschr.* **1932 II**, 972. — RAAB, W.: Hypophysäre Stoffwechselerkrankungen. *Wien. klin. Wschr.* **1935 II**, 1522. — REDISCH, W.: Rechtzeitige Erkennung und Behandlung der Dystrophia adiposo-genitalis. *Med. Klin.* **1936 I**, 453. — SCHMIDT, R.: Zur Kenntnis der mesencephal-hypophysär bedingten Symptomatologie. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 1864. — SCHUHMACHER, J.: Veränderungen im Seelenleben bei traumatischer Dystrophia adiposogenitalis. *Arch. f. Psychol.* **99**, 201 (1937).

Die LAURENCE-MOON-BIEDLSche Krankheit.

COCKAYNE, E. A., D. KRESTIN and A. SORSBY: Obesity, Hypogonitalism, Mental Retardation, Polydactyly and Retinal Pigmentation; The LAURENCE-MOON-BIEDLE Syndrom. Quart. J. Med. N. s. **1935**, Nr 14, 93. — MENZEL, W.: Zum LAURENCE-MOON-BIEDL-Syndrom. Z. klin. Med. **135**, 423 (1939).

Die Hypophysenvorderlappeninsuffizienz (SIMMONDSSche Krankheit).

Zusammenfassende Darstellungen.

KYLIN, E.: Die SIMMONDSSche Krankheit. Erg. inn. Med. **49**, 1 (1935).
REYE, E.: Die SIMMONDSSche Krankheit und verwandte Zustände. Zbl. inn. Med. **1931**, 41, 946.

Einzelarbeiten.

Umfrage: Die SIMMONDSSche Krankheit. Med. Klin. **1936 I**, 859; **1936 II**, 897. — BERBLINGER, W.: Zur Kenntnis der SIMMONDSSchen Krankheit. Endocrinol. **14**, 369 (1934). — BERGMANN, G. v.: Magerkeit und Magersucht. Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 123, 159. — BICKEL, G.: L'insuffisance antéhypophysaire. Presse méd. **1936 II**, 1204. — BULGER, H. A. and D. BARR: Metabolic studies of Pituitary Insufficiency. Endocrinology **20**, 137 (1936). — CURSCHMANN, H.: Über postpartuale Magersucht. Mschr. Geburtsh. **86** (1930). — EHRHARDT, K. u. CHR. KITTEL: Zur Behandlung hypophysärer Störungen durch Hypophysenimplantation. Z. klin. Med. **132**, 246 (1937). — GALLAVAN, M. and A. T. STEEGMANN: SIMMONDS' disease. Arch. int. Med. **59**, 865 (1937). — KRAUSE, FR. u. O. H. MÜLLER: Über schwere Hypophysenvorderlappeninsuffizienz und ihre Behandlung. Klin. Wschr. **1937 I**, 118. — MENZEL, W.: Zur Behandlung der hypophysären Magersucht. Münch. med. Wschr. **1937 I**, 969. — MOEHLIG, R. C.: Pituitary Cachexia (SIMMONDS' Disease). Endocrinology **20**, 155 (1936). — REYE, E.: Das klinische Bild der SIMMONDSSchen Krankheit (hypophysäre Kachexie) in ihrem Anfangsstadium und ihre Behandlung. Münch. med. Wschr. **1926 I**, 902. — ROTHMANN, H.: Diagnostik und Therapie der hypophysären Magersucht. Acta med. scand. (Stockh.) **87**, 168 (1935). — SCHUR, MAX u. C. V. MEDVEI: Über Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Wien. Arch. inn. Med. **31**, 67 (1937). — STRAUBE, G.: Zur Therapie der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Klin. Wschr. **1938 I**, 1016.

Der Diabetes insipidus.

Zusammenfassende Darstellungen.

BIGGART, J. H.: Diabetes insipidus. Brain **58**, 86 (1935).
FISHER, CH., W. R. INGRAM and S. W. RANSON: Diabetes Insipidus and the Neuro-hormonal Control of Water Balance: A Contribution to the Structure and Function of the Hypothalamico-hypophyseal System. Michigan: Edward Brothers 1938.

Einzelarbeiten.

BIGGART, J. H.: The Anatomical Basis for Resistance to Pituitrin in Diabetes Insipidus. J. of Path. **44**, 305 (1937). — Diabetes insipidus. The Site of Formation of the Anti-diuretic Hormone. Edinburgh med. J. **43**, 417 (1936). — FORRO, E. u. J. LENDVAI: Überempfindlichkeit gegen Hypophysenhinterlappenextrakt in einem Fall von Diabetes insipidus. Wien. klin. Wschr. **1936 I**, 757. — HIRSCH, O.: Rolle der Hypophyse und des Hypothalamus beim Diabetes insipidus. Wien klin. Wschr. **1937 I**, 299. — JUST, G.: Ein Wort zu WEILs Diabetes insipidus-Stammbaum. Arch. Rassenbiol. **16**. — LESCHKE, E.: Diabète insipide et système hypothalamohypophysaire. Ann. Méd. **33**, 261 (1936). — MAINZER, F.: Diabetes insipidus oder neurotische Polydipsie? Med. Klin. **1931 I**. — Über Fragen der Hypophysenhinterlappentherapie des Diabetes insipidus. Wien. Arch. inn. Med. **26**, 101 (1934). — RICHTER, K. P.: The Primacy of Polyuria in Diabetes Insipidus. Amer. J. Physiol. **112**, 481 (1935). — WERMER, P.: Hypophyse und Wasserhaushalt. Wien. Arch. inn. Med. **32**, 189 (1938).

*Therapie mit Hypophysenhormonen.**Therapie mit Vorderlappenhormonen.*

BÜTTNER, W.: Die Wirkung des Follikelhormons und der gonadotropen Hormone in anatomischer und funktioneller Beziehung. Arch. Gynäk. **163**, 487 (1937). — CHAMER, A. J.: Evaluation of Hormone therapy for undescended testes in Man. Endocrinology **21**, 230 (1937). — EHRHARDT, K. u. CH. KITTEL: Zur Behandlung der hypophysären Störungen durch Hypophysenimplantation. Z. klin. Med. **132**, 246 (1937). — ENGELBACH, W. u. R. L. SCHÄFER: Endocrine dwarfism. Endocrinology **17**, 250 (1933); **18**, 387 (1934); **20**, 64 (1936). — KAUFMANN, C.: Über den therapeutischen Wert der weiblichen Keimdrüsenhormone. Klin. Wschr. **1936 I**, 881. — KYLIN, E.: Hypophysentransplantationen. Acta med. scand. (Stockh.) **41**, 428 (1937). — MARGITAY-BECHT, A.: Beiträge zur Behandlung der Dystrophia

adiposo-genitalis. Endocrinol. **20**, 241 (1938). — NOVAK, E.: Die therapeutische Anwendung der Vorderlappenhormone und vorderlappenähnlichen Hormone. Die Drüsen mit innerer Sekretion, S. 89. Wien u. Leipzig: Aeskulap-Verlag 1937. — SCHAEFER, R. L., E. A. SHARP and J. v. LAMMY: Clinical Indications for anterior Pituitary Like Sex Hormones. Endocrinology **22**, 643 (1938). — THOMPSON, W. O., A. D. BEVAN, N. J. HECKEL, E. R. MCCARTHY and P. K. THOMPSON: The Treatment of Undescended Testes with anterior Pituitary-like Substance. Endocrinology **21**, 220 (1937).

Therapie mit Hinterlappenhormonen.

FORRO, E. u. J. LANDVAI: Überempfindlichkeit gegen Hypophysenhinterlappenextrakt in einem Fall von Diabetes insipidus. Wien. klin. Wschr. **1936 II**, 757. — GREENHILL, J. P.: Thymophysin and Weak Pituitary Extract. A Comparison in forty Cases. J. amer. med. Assoc. **98**, 1260 (1932). — MAINZER, F.: Über die Frage der Hypophysenhinterlappen-therapie des Diabetes insipidus. Wien. Arch. inn. Med. **26**, 101 (1934). — MIKULICZ-RADECKI: Uterusruptur infolge intravenöser oder intramuskulärer Pituglandolinjektion während der Geburt des Kindes. Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 665. — NECHELES, H., H. MASKIN, S. STRAUSS, A. A. STRAUSS and E. TAFT: Effect of Posterior Pituitary Extracts on Motility of the Gastro-Intestinal Tract. Arch. Surg. **33**, 780 (1936). — SIMON, F. and C. F. RYDER: Hypersensitiveness to Pituitary Extracts. J. amer. med. Assoc. **106**, 512 (1936).

Die Beziehungen der Hypophyse zu den inneren Organen und ihre Rolle bei anderen Krankheiten.

AHLSTRÖM, C. G.: Hypophysial Changes in Malignant Nephrosclerosis. Acta path. scand. (Københ.) **12**, 232 (1935). — BAUER, J.: Der Einfluß der Nebennieren und Hypophyse auf die Blutdruckregulation und Umstimmung der Geschlechtscharaktere beim Menschen. Klin. Wschr. **1935 I**, 361. — BERBLINGER, W.: Die Basophilen in Adenohypophyse und Neurohypophyse bei essentieller Hypertonie und bei Eklampsie. Endocrinol. **16**, 19 (1935). — BORZOW, M. W.: Drei Fälle von Hydroa vacciniforme mit Erscheinungen seitens der Hypophyse. Arch. f. Dermat. **168**, 534 (1933). — CUSHING, H.: Hyperactivation of the Neurohypophysis as the Pathological Basis of Eclampsia and other Hypertensive States. Amer. J. Path. **10**, 145 (1934). — Peptic Ulcer and the Interbrain. Papers Relating to the Pituitary Body, Hypothalamus and Parasympathetic Nervous System. London: Tindall & Cox 1932. — DODDS, E. C., R. L. NOBLE, R. W. SCARFF and P. C. WILLIAMS: Pituitary Control of Alimentary Blood Flow and Secretion. Changes in the Stomach Produced by the Administration of Posterior Pituitary Extract. Proc. roy. Soc. Lond. B **123**, 22 (1937). — FÖLDES, E.: A New Aspect of Migraine and Certain Related Conditions. Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit. **1**, Nr 6 (1934). — HANTSCHMANN, L.: Über vasokonstriktorisch wirksame Stoffe im Blut mit besonderem Hinblick auf das Problem des Hochdruckes. Z. exper. Med. **96**, 442 (1935). — HILDEBRAND, K. H.: Glykogenspeicherkrankheit und Hypophyse. Münch. med. Wschr. **1935 I**, 694. — JORES, A.: Die Bedeutung der Hypophyse für die Entstehung des Hochdruckes, insbesondere der essentiellen Hypertonie. Klin. Wschr. **1936 I**, 841. — KORTH, C., H. LÜDEKE, u. H. MARX: Über einen Fall von Erkrankung des Hypophysenzwischenhirnsystems mit Myxödem, Hypoglykämie und Urämie. Virchows Arch. **300**, 141 (1937). — LICHTWITZ, L.: Schwangerschaftsniere. Klin. Wschr. **1933 I**, 169. — MARX, H.: Die Bedeutung der Hypophyse für die Erkrankung der Niere. Klin. Wschr. **1935 I**, 367. — MOEHLIG and BATES: Influence of the Pituitary Gland on Erythrocyte Formation. Arch. int. Med. **51**, 207 (1933). — NÜRNBERGER, L.: Spätstörungen nach Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett. Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1415. — PERÉMY, G.: Chronische Nephritis und polycystische Nierendegeneration mit sehr niedrigem Blutdruck bei fast vollständigem Fehlen der basophilen Zellen im Hypophysenvorderlappen. Dtsch. Arch. klin. Med. **179**, 617 (1937). — RUGGIERI, A.: Die Bedeutung der Hypophyse für die Pathologie der Blutgefäße. Erg. inn. Med. **49**, 262 (1935). — SCHAEFER, R. L.: Menopausal Hypertension. Endocrinology **19**, 705 (1935). — STODTMEISTER, R.: Hypophyse und Blutbildung. Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 2010. — VÉGH, L. u. K. v. PALLOS: Histologische Veränderungen bei Tieren nach Behandlung mit großen Mengen von Hypophysenhinterlappenextrakten. Klin. Wschr. **1937 II**, 1536. — ZONDEK, H. u. G. KOEHLER: Beziehungen des Systems Hypophyse-Zwischenhirn zum Auge. Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 2025.

Die Zirbeldrüse und ihre Krankheiten.

Zusammenfassende Darstellungen.

BERBLINGER, W.: Physiologie und Pathologie der Zirbel. Erg. Med. **14**, 245 (1930).
 CALVET, J.: L'Epiphyse. Paris: Baillière et fils 1934.
 ENGEL, P.: Die physiologische und pathologische Bedeutung der Zirbeldrüse. Erg. inn. Med. **50**, 116 (1936).
 KÖBKE, H.: Über den heutigen Stand der Epiphysenforschung. Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1134.

Einzelarbeiten.

ANDERSEN, D. H. and A. WOLF: Pinealectomy in Rats, with a Critical Survey of the Literature. *J. of Physiol.* **81**, 49 (1934). — BAUER, C. v.: Die Bedeutung der Zirbeldrüse in der Hypersexualitätsbekämpfung. *Wien. med. Wschr.* **1935 II**. — BENECKE, E.: Über die funktionelle Bedeutung der Zirbelgeschwülste. *Virchows Arch.* **297**, 26 (1936). — BURGER, K.: Über mit Zirbeldrüsenextrakten ausgeführte experimentelle Untersuchungen und deren therapeutische Möglichkeiten. *Zbl. Gynäk.* **1933**, Nr 11). — ENGEL, P.: Gegenhormone und Zirbeldrüse. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 970. — Über die hormonalen Eigenschaften der Zirbeldrüse. *Wien klin. Wschr.* **1935 I**. — Über den heutigen Stand unseres Wissens über die Zirbelfunktion. *Wien. klin. Wschr.* **1937 II**, 1219. — FOÀ, C.: Meine Versuche über die Physiologie der Zirbel. *Wien. med. Wschr.* **1934 II**, 1149. — HELLNER, H.: Über Pubertas praecox insbesondere die hypothalamische Form. *Med. Klin.* **1936 II**. — HOFSTÄTTER, R.: Organotherapeutische Versuche mit Hilfe von Zirbelextrakten, besonders bei sexueller Übererregbarkeit. *Wien. klin. Wschr.* **1936 I**, 136. — HORRAX, G. and P. BAILEY: Pineal Pathology. *Arch. of Neur.* **19**, 394 (1928). — KUP, J. v.: Der Zusammenhang der Zirbel mit den anderen endokrinen Drüsen. *Frankf. Z. Path.* **50**, 152 (1936). — Zur Frage der Funktion der Zirbel. (Beobachtungen bei einem Fall von Makrogenitosomia praecox. *Frankf. Z. Path.* **51**, 12 (1937). — MARBURG, O.: Die Hirntumoren im Kindesalter. *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 257. — ROWNTREE, L. G., J. H. CLARK, A. STEINBERG and A. M. HANSON: The Biological Effect of Pineal Extract. *Endocrinology* **20**, 348 (1936). — SAAR, H.: Pubertas praecox bei Gliom des Zwischenhirns. Ein Beitrag zur Frage der innersekretorischen Funktion der Zirbeldrüse. *Frankf. Z. Path.* **50**, 451 (1937).

Die Schilddrüse und ihre Krankheiten.

Anatomie.

LOESCHKE, E.: Morphologische Untersuchungen über den Bau der normalen und pathologischen Schilddrüse. *Beitr. path. Anat.* **98**, 521 (1937). — ORKELS, H.: Studies on the Thyroid Gland. I. On the Histology and Cytology of Normal and Abnormal Thyroids in Man. *Acta path. scand. (Københ.)* **9**, 1 (1932).

Physiologie.

Zusammenfassende Darstellungen.

ABELIN, J.: Ergebnisse und Probleme der neueren Schilddrüsenforschung. *Wien. klin. Wschr.* **1936 II**, 1185.
 FELLEBERG, TH. v.: Das Vorkommen, der Kreislauf und der Stoffwechsel des Jods. *Erg. Physiol.* **25**, 176 (1926).
 HARRINGTON, C. R.: The Thyroid Gland: Its Chemistry and Physiology. London a. Oxford Univ. Press **1933**.
 — *Biochemical Basis of Thyroid Function.* *Lancet* **1935 I**, 1199, 1261.
 MARINE, D.: Physiologie der Thyreoidea und ihre wichtigsten Korrelationen. In *Die Drüsen mit innerer Sekretion.* Wien u. Leipzig 1937.
 QUERVAIN, F. DE: L'oiide dans la physiologie et la pathologie de la thyroïde. *Presse méd.* **1936 I**, 649.
 THOMPSON, W. O., P. R. THOMPSON, S. G. TAYLOR, S. B. NADLER and L. F. DICKIE: The Pharmacology of the Thyroid in Man. *J. amer. med. Assoc.* **104**, 972 (1935).

Einzelarbeiten.

ABELIN, J. u. C. WEGELIN: Über den Einfluß des Dijodthyrosins auf die Schilddrüsenaktivität. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 2103. — ANDRUS, E. C. and D. McEACHERN: Cardiac Manifestations of Hyperthyroidism. *Amer. J. med. Sci.* **183**, 741 (1932). — GRAB, W.: Die funktionelle Bedeutung der Bauelemente der Schilddrüse. *Arch. f. exper. Path.* **172**, 586 (1933). — HAARMANN, W.: Über den Einfluß von Thyroxin auf den Sauerstoffverbrauch überlebender Gewebe. *Arch. f. exper. Path.* **180**, 167 (1935). — HOFF, F.: Schilddrüse und vegetative Regulation. *Verh. dtseh. Ges. inn. Med.* **1937**, 254. — ISSEKUTZ, B. v.: Über den Angriffspunkt des Thyroxins. *Wien. klin. Wschr.* **1935 II**, 1325. — ISSEKUTZ, B. v. u. Z. DIRNER: Wirkungsort des Thyroxins. IV. Mitt. *Arch. f. exper. Path.* **185**, 685 (1937). — ISSEKUTZ, B. v., M. LEINZINGER u. B. v. ISSEKUTZ jun.: Wirkungsort des Thyroxins. III. Mitt. *Arch. f. exper. Path.* **185**, 673 (1937). — MANSFELD, G.: Art und Ort der Thyroxinwirkung. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 884. — MANSFELD, G., FR. v. TYUKODY u. I. SCHEFF-PFEIFER: Über den Angriffspunkt des Thyroxins. *Arch. f. exper. Path.* **181**, 376 (1936). — OBERDISSE, K. u. E. RODA: Weitere Untersuchungen über den Ort der thyreogenen Stoffwechselwirkung. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1094.

Die Krankheiten der Schilddrüse.

Die Hyperthyreosen. Morbus Basedow.

Zusammenfassende Darstellungen.

Zweite internationale Kropfkongferenz in Bern. Behandlungsbericht. Bern: Hans Huber 1935.

BREITNER, B.: Die Erkrankungen der Schilddrüse. Wien: Julius Springer 1928.

CHVOSTEK, F.: Morbus Basedowii und die Hyperthyreosen. Berlin: Julius Springer 1917.

KLOSE, H.: Die Chirurgie der BASEDOWSchen Krankheit. Neue deutsche Chirurgie, Bd. 44. Stuttgart: Ferdinand Enke 1929.

RAHM, H.: Die BASEDOWSche Krankheit. Erg. Chir. 25, 564 (1932).

SATTLER, H.: Die BASEDOWSche Krankheit, Teil I. Leipzig: Wilhelm Engelmann 1909; Teil II. Leipzig 1910 (dort eine nahezu erschöpfende Darstellung der Klinik mit vollständigem Literaturverzeichnis). GRAEFE-SÄEMISCH' Handbuch der Augenheilkunde, 2. Aufl. Bd. 9.

— Pathologische Anatomie und Histologie der Schilddrüse bei BASEDOWScher Krankheit. Virchows Arch. 278, 178 (1930).

— u. L. BORCHARDT: Ätiologie und Pathogenese der BASEDOWSchen Krankheit. Erg. Med. 15, 223, 341 (1931).

Einzelarbeiten.

Umfrage: Die Behandlung der BASEDOWSchen Krankheit. Umfrage in d. Med. Klin. 1935 II, 1291, 1359. — ASSMANN, H.: Leber und Milz bei Morbus Basedow. Münch. med. Wschr. 1931 I, 221. — BANSI, H. W.: Kreislaufstudien beim Basedow und bei der Herzneurose. Z. klin. Med. 110, 633 (1929). — Die Beziehungen der Schilddrüse zum Herzen und Gefäßsystem. Med. Klin. 1937 I, 356. — BAUER, J.: Grundumsatz und Hyperthyreoidismus. Wien. klin. Wschr. 1937 II, 1763. — BOOTHBY and SANDIFORD: Basal Metabolism. Physiologic. Rev. 4 (1924). — BRÜLL, L.: BASEDOWSche Krankheit und Radiotherapie. Zbl. inn. Med. 58, 254 (1937). — CURSCHMANN, H.: Über thyreotoxische Magenstörungen. Münch. med. Wschr. 1928 I, 425. — EPPINGER, H.: Über den Energiestoffwechsel bei der BASEDOWSchen Krankheit. Wien. klin. Wschr. 1937 I, 289. — FALTA, W.: Pathogenese des Morbus Basedow. Wien. klin. Wschr. 1937 II, 1347. — Basedow und Zwischenhirn. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1937, 284. — FENZ, E. u. K. UEBERRAK: Über die Wirkung der Zwischenhirnmarkose auf das Blutjod bei Morbus Basedow. Wien. Arch. inn. Med. 30, H. 2 (1937). — GEYGER, H.: Das psychische Trauma in der Pathogenese der BASEDOWSchen Krankheit. Z. klin. Med. 124, 168 (1933). — GOLLWITZER-MEYER, K. u. E. SIMMONSSON: Über den Arbeitsumsatz beim Basedow. Z. exper. Med. 75, 317 (1931). — GÜNTHER, FR.: Über die Wirkung von Dijdotyrosin bei der BASEDOWSchen Krankheit. Klin. Wschr. 1933 I, 625. — GUTZEIT, K. u. G. W. PARADE: Neuere Ergebnisse der Blutjodforschung. Med. Klin. 1938 I. — HAAS, A.: Observations on Malignant Disease of the Thyroid Gland. Lancet 1937 I, 1155. — HABS, H.: Röntgenbestrahlung der Hypophyse bei Thyreotoxikosen. Dtsch. med. Wschr. 1936 II, 1125. — HERXHEIMER, H. u. R. KOST: Untersuchungen über den Arbeitssauerstoffverbrauch bei Basedowkranken. Dtsch. Arch. klin. Med. 110, 37 (1929). — HESS, P.: Die Röntgenbehandlung der Hyperthyreosen. Strahlenther. 58, 74 (1937). — HOFF, F., G. GENTZEN u. H. KLEMM: Klinische und experimentelle Beiträge zum Problem: Schilddrüse-Zwischenhirn. Klin. Wschr. 1937 II, 1305. — HOLZKNECHT, G.: Über die Röntgentherapie der BASEDOWSchen Krankheit. Strahlenther. 30, 605 (1928). — KÄMMERER, H.: Die Anzeigestellung der operativen oder nicht operativen Behandlung der Thyreotoxikosen vom Standpunkt des Internisten aus. Münch. med. Wschr. 1937 II, 1285. — LEHMANN, W.: Zur Erbpathologie der Hyperthyreosen. Z. Abstammgslehre 73, 531 (1937). — LÖHR, H.: Diätetische und Vitamintherapie des Morbus Basedow. Med. Welt 1937 I, 111. — MARINE, D. and S. H. ROSEN: Exophthalmus of Graves' Disease. Its Experimental Production and Significance. Amer. J. med. Sci. 188, 565 (1934). — MEDVEI, C. V.: Zur Frage der prinzipiellen Unterscheidung zwischen Morbus Basedow und Hyperthyreoidismus. Klin. Wschr. 1933 II, 1563. — MEULENGRACHT, E.: Morbus Basedowii und perniciose Anämie. Klin. Wschr. 1929 I, 18. — OEHME, C.: Zur Beurteilung antithyreoidaler Wirkungen, insbesondere des Glykokolls. Dtsch. med. Wschr. 1937 II, 1573. — PARADE, G. W.: Die thyreotoxischen Arrhythmien des Herzens und ihre Behandlung. Z. klin. Med. 123, 810 (1933). — Basedow und Herz. Med. Klin. 1934 II. — Der Kreislauf bei Störungen der Schilddrüsenfunktion. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch., X. Tagg Bad Nauheim 1937, S. 114. — QUERVAIN, F. DE U. G. GIORDANENGO: Die akute und subakute nichteitrige Thyreoiditis. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 44, 538 (1936). — REDISCH, W.: Zum heutigen Stande der Basedowbehandlung. Med. Klin. 1934 II, 927. — REINWEIN, H.: Klinisch-pharmakologische Gesichtspunkte bei der Behandlung von Hyperthyreosen. Med. Klin. 1937 I, 359. — RISAK, E.: Über die cerebrale Genese des Hyperthyreoidismus. Wien. klin. Wschr. 1937 I, 623. —

SAUERBRUCH: Der Morbus Basedowii. Arch. klin. Chir. **167**, 33 (1931). — SCHITTENHELM, A.: Über zentrogene Formen des Morbus Basedowi und verwandter Krankheitsbilder. Klin. Wschr. **1935 I**, 401. — SIEBECK, R.: Über Thyreotoxikosen und Basedowsche Krankheit. Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 1, 49. — Zur Röntgenstrahlenbehandlung Basedowkranker. Dtsch. med. Wschr. **1937 II**, 1410. — SUNDER-PLOSSMANN: Die Neuroregulation der menschlichen Schilddrüse und ihre Störungen beim Morbus Basedow. Klin. Wschr. **1934 I**, 364 u. Bruns' Beitr. **193**, 160 (1934). — VOSS, H.: Über die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Zentralnervensystem. Klin. Wschr. **1935 I**, 881. — WÜLLENWEBER, G.: Beitrag zur Frage der „Encephalopathia Thyreotoxica“. Klin. Wschr. **1931 I**, 775.

Das Myxödem.

Die Hypothyreosen.

Zusammenfassende Darstellungen.

GAMPER, E. u. H. SCHARFETTER: Das Myxödem und der endemische Kretinismus. Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 10, Teil VI, S. 192. Berlin: Julius Springer 1928.

Einzelarbeiten.

ALEXANDER, G.: Neurologie des Ohres bei Kretinismus und Myxödem. ALEXANDER u. MARBURG's Handbuch der Neurologie des Ohres, Bd. 3. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1926. — BOCK, K. A.: Über die Bedeutung atypischer Kapillarbilder bei innersekretorischen Störungen. Klin. Wschr. **1932 I**, 102. — BOOTHBY and SANDIFORD; SANDIFORD and SLOSSE: The Effect of Thyroxine on the Respiratory and Nitrogenous Metabolism of Normal and Myxoedematous Patients. Erg. Physiol. **24**, 728 (1925). — CURSCHMANN, H.: Über Kreislaufstörungen der Hyper- und Hypothyreosen. Med. Welt **1937**, Nr 2. — DINSMORE: Hypothyroidism in Children. A Review of 57 Cases. J. amer. med. Assoc. **99**, 636 (1932). — GROTE, L. R.: Über atypisches Myxödem. Klin. Wschr. **1930 II**, 1408. — MISSKE, B.: Das Elektrokardiogramm des Myxödemherzens. Z. Kreislaufforsch. **28**, 601 (1936). — MÖLLER, E.: Symptomatology of Myxoedema. Acta med. scand. (Stockh.), Suppl. **78**, 545 (1936). — NETHERTON, E. W. and B. E. MULVEY: Circumscribed Myxoedema. J. amer. med. Assoc. **104**, 1492 (1935). — NOBEL, E. u. W. KORNFELD: Beitrag zur Thyroxinbehandlung des kongenitalen Myxödems. Z. Kinderheilk. **48**, 216 (1929). — ÖHLER, W. R. u. J. ABRAMSON: The Heart in Myxoedema. Arch. int. Med. **53**, 165 (1934). — RISAK, E.: Über das cerebrale Myxödem. Wien. klin. Wschr. **1936 I**, 133.

Kretinismus.

Zusammenfassende Darstellungen.

BIRCHER: Das Kropfproblem. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1937.

FINKBEINER: Die kretinische Entartung. Berlin 1923.

JACKSON: Cretinism in the United States. Trans. amer. Assoc. Study Goiter Cleveland **1934**.

QUERVAIN, F. DE u. C. WEGELIN: Der endemische Kretinismus. Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen, Bd. VII. Berlin: Julius Springer 1936.

Einzelarbeiten.

EGGENBERGER u. MEYER: Die Jodmangeltheorie und ihre Erfolge. 2. internat. Kropfkonf. Bern 1933. — EUGSTER, J.: Kropf und Kretinismus. Ther. Gegenw. **1935**, H. 3. — Zur Genese des endemischen Kropfes mit besonderer Berücksichtigung der Erbliechkeitsfrage. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1937**, 252. — Beobachtungen von Kretinismus an 24 Zwillingspaaren. Erbarzt **1937**, 69. — LANG: Ergebnisse einer ersten, zweiten und dritten Messungsserie zur Frage des Zusammenhanges zwischen Radioaktivität und Kropf. Z. Neur. **141** (1932); **144** (1933); **149** (1934); **152** (1935). — LEWIS, A.: A Study of Cretinism in London. Lancet **1937 II**, 5. — LOTMAR: Histopathologische Befunde in Gehirnen von endemischen Kretinismus, Thyreoaplasie und Kachexia thyreopriva. Z. Neur. **146** (1933). — MARINE, D.: Pathogenese und Prophylaxe des einfachen und des endemischen Kropfes. In Die Drüsen mit innerer Sekretion. Wien u. Leipzig 1937. — NAGER u. M. MEYER: Die Erkrankungen des Knochensystems und ihre Erscheinungen an der Innenohrkapsel des Menschen. Berlin 1932. — PFLÜGER, H.: Die geographische Verbreitung des Kropfes in Europa. Dtsch. Arch. klin. Med. **180**, 212 (1937). — QUERVAIN, DE: Die wissenschaftlichen Grundlagen der Kropfprophylaxe. Schweiz. med. Wschr. **1935 II**. — RUEDIN: Über Ursachen des endemischen Kropfes und Kretinismus. Münch. med. Wschr. **1932 I**, 988. — SCHULZ, A.: Beitrag zur anatomischen Kontrolle der Jodprophylaxe des endemischen Kropfes. Endokrinol. **19**, 164 (1938). — WAGNER v.-JAUREGG: Kropfbekämpfung und Kropfverbreitung in Oesterreich. Wien: Julius Springer 1938.

Therapie mit Schilddrüsenhormon.

JORES, A.: Therapie mit Schilddrüsenhormon. Fortschr. Ther. **1937**, H. 8. — McCLENDON, S. J.: Thyroid Extract in the Treatment of Nephrosis. J. amer. med. Assoc. **94**, 1202 (1930). — MEANS, J. H.: Schilddrüsen-therapie. In Die Drüse mit innerer Sekretion. Wien u. Leipzig. 1937. — SALZ, G.: Die Schilddrüsen-therapie der Fettsucht. Wien. med. Wschr. **1938 I**. — SCHITTENHELM, A. u. B. EISLER: Über die Therapie der Fettsucht mit besonderer Berücksichtigung der Thyroxinbehandlung. Klin. Wschr. **1931 I**, 680. — THOMPSON and WISLICKI: Thyroid Therapy in Thrombo-Angiitis obliterans. J. amer. med. Assoc. **1931**, 17. — VIGNES, H.: Therapie mit Thyreoidea- und Antithyreoideapräparaten in Geburtshilfe und Gynäkologie. Med. Welt **1937 I**, 748.

Die Rolle der Schilddrüse bei anderen Krankheiten.

BOURNE, G. and J. Paterson: Thyroidectomy for the Relief of Cardiac Pain. Lancet **1938 II**, 815. — JAGIĆ, N. v. u. O. v. ZIMMERMANN-MEINZINGEN: Totale Thyreoidektomie bei Herz- und Kreislaufkranken. Münch. med. Wschr. **1939 I**, 201, 245. — LUBLIN, A.: Hypo- und hyperthyreotische Fettsucht. Z. klin. Med. **119** (1932). — MANDL, F.: Die totale Thyreoidektomie bei Herz- und Gefäßkrankheiten. Wien. klin. Wschr. **1936 II**, 1453. — RIEBOLD, G.: Über endokrine Arthropathien. Münch. med. Wschr. **1930 I**, 90. — SCHERF, D.: Totale Thyreoidektomie bei Herzkranken. Med. Klin. **1937 II**, 1126.

Die Epithelkörperchen und ihre Krankheiten.

Zusammenfassende Darstellungen.

COLLIP, J. B.: The Physiology of the Parathyroid Glands, Canad. med. Assoc. J. **24**, 646 (1931).
 HOLTZ, F.: Wirkstoffe der Nebenschilddrüsen. HEFTERS Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Erg.-Werk, Bd. 3, S. 151. Berlin: Julius Springer 1937.
 LENNART, G.: Die Nebenschilddrüsenfunktion. Ihre Physiologie und Pathologie mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters. Erg. inn. Med. **46**, 350 (1934).
 PARHON, C. I. et M. GOLDSTEIN: Les Parathyroides. Jassy: Terek & Caminski 1933.
 VEIL, W.: Die endokrinen Erkrankungen in der Praxis. Erkrankungen der Nebenschilddrüsen. Münch. med. Wschr. **1933 I**, 840.

Einzelarbeiten.

Anatomie.

HEINBACH, W. F.: A Study of the Number and Location of the Parathyroid Glands in Man. Anat. Rec. **57**, 251 (1933). — HERXHEIMER, G.: Epithelkörperchen. HENKE-LUBARSCH' Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 8, S. 548. — RÖSSLE, R.: Über gleichzeitige Mißbildungen der branchiogenen Organe und über angeborenen Mangel der Epithelkörperchen. Virchows Arch. **283**, 41 (1932).

Physiologie.

BRAND, v., HOLTZ u. PUTSCHAR: Vergleichende pharmakologische Untersuchungen über Calcinosefaktor und Nebenschilddrüsenhormon. Arch. f. exper. Path. **167**, 113 (1932). — BULBRING, E.: Über die Beziehungen zwischen Epithelkörperchen, Calciumstoffwechsel und Knochenwachstum. Arch. f. exper. Path. **162**, 209 (1931). — BULGER, H. A. and O. P. BARR: The Relations of the Parathyroid Glands to Calcium Metabolism. An. int. Med. **5**, 552 (1931). — BURNS, D.: Guanidine and Parathyroid Extract. J. of Physiol. **87**, 73 (1936). — BYCHOWSKI, Z.: Der gegenwärtige Stand der Epithelkörperchenforschung. Klin. Wschr. **1933 II**, 1294. — COLLIP, J. B., L. I. PUGSLEY, H. SELYE and D. L. THOMSON: Observations Concerning the Mechanism of Parathyroid Hormone Action. Brit. J. exper. Path. **15**, 335 (1934). — GOADBY, H. K. and R. S. STACEY: On the Action of Parathormone. Biochemic. J. **28**, 2092 (1934); **30**, 269 (1936). — HANSON, A. M.: Physiology of the Parathyroid. J. amer. med. Assoc. **105**, 113 (1935). — SPIEGLER, R.: Die Bedeutung der Zustandsformen des Kalkes und ihre Beeinflussung durch das Parathormon. Z. Geburtsh. **93**, 60 (1932). — SPRETER, Th. v.: Weitere experimentelle Untersuchungen über die Auswirkung der Exstirpation der Epithelkörperchen und des Thymus bei Ratten auf die Entwicklung der Nagezähne und ihre Beeinflussung durch Vitamin D. Z. exper. Med. **96**, 95 (1935). — THOMSON, D. L. and J. B. COLLIP: The Hormone of the Parathyroid Glands. Internat. Chlin. **4**, 103 (1933). — WINTERSTEIN, O.: Hypo- und Hyperfunktion der Epithelkörperchen. Schweiz. med. Wschr. **1934 II**.

Die Krankheiten der Epithelkörperchen.

Ostitis fibrosa generalisata.

Zusammenfassende Darstellungen.

- BAUER, J.: Über Hyperparathyreoidismus und verwandte Zustände. *Bruns' Beitr.* **159**, 583 (1934).
- HASLHOFER, L.: Die ENGEL-RECKLINGHAUSENSCHE Knochenkrankheit (Ostitis bzw. Osteodystrophia fibrosa generalisata v. RECKLINGHAUSEN). *HENKES Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. 9, Teil 3. Berlin: Julius Springer 1937.
- LIÈVRE, J. A.: *L'ostéose parathyroïdienne et les osthéopathies chroniques*. Paris: Masson & Cie. 1932.
- MANDL, F.: Die Funktionserkrankungen der Epithelkörper. Die Epithelkörperkrankheit. *Wien. Arch. klin. Med.* **1938 I**, 67, 106.

Einzelarbeiten.

- ALBRIGHT, F., B. SCOVILLE and H. W. SULKOWITZ: Syndrome characterized by Ostitis Fibrosa Disseminata, Areas of Pigmentation, and a Gonadal Dysfunction. *Endocrinology* **22**, 411 (1938). — ASK-UPMARK, E.: A Study on the Parathyroid Enlargement by Osteitis Fibrosa Generalisata. *Acta med. scand (Stockh.)* **74**, 284 (1930). — BARR, O. P. and BULGER: The Clinical Syndrome of Hyperparathyroidism. *Amer. J. med. Sci.* **179**, 449 (1930). — CHURCHILL, E. and O. COPE: Parathyroid Tumors Associated with Hyperparathyroidism. 11 Cases Treated by Operation. *Ann. Surg.* **58**, 255 (1934). — GAÁL, Á.: Zur Differentialdiagnose der PAGETSCHEN und RECKLINGHAUSENSCHEN Knochensternkrankungen. *Wien. klin. Wschr.* **1936 I**. — JAFFÉ, H. L., A. BODANSKY u. I. E. BLAIR: Erzeugung von Ostitis fibrosa durch Epithelkörperchenextrakt. *Klin. Wschr.* **1930 II**, 1717. — KIENBÖCK, R.: Über die sog. „Ostitis fibrosa“ (Osteodystrophia fibrosa). *Fortschr. Röntgenstr.* **41**, 34 (1930). — MANDL, F.: Zur Technik der Parathyreoidektomie auf Grund neuerer Beobachtungen. *Dtsch. Z. Chir.* **240**, 361 (1935). — MANDL, F. u. R. UEBELHÖR: Kalkablagerungen in den Harnwegen bei Ostitis fibrosa Recklinghausen. *Klin. Wschr.* **1933 I**, 446. — PICK, L.: Knochenkrankungen in ihren Beziehungen zum Kalkstoffwechsel. *Verh. Ges. Verdgskrkh.*, 10. Tagg Budapest **1930**. — THÜRER, K.: Über das Phänomen der dissezierenden Knochenresorption bei Osteodystrophia fibrosa generalisata von RECKLINGHAUSEN. *Virchows Arch.* **295**, 591 (1935). — SIMON, W. V.: Ostitis fibrosa generalisata. *Z. orthop. Chir.* **55**, 100 (1931). — SNAPPER, J. u. J. H. BOEVE: Skeletkrankheiten und Nebenschilddrüsenadenom. *Arch. klin. Med.* **170**, 371 (1931).

Hypoparathyreoidismus.

Die Tetanie.

Zusammenfassende Darstellungen.

- CURSCHMANN, H.: *Nervenkrankheiten endokrinen Ursprungs*. CURSCHMANN-KRAMERS Lehrbuch der Nervenkrankheiten, S. 758. Berlin 1925.
- FRANKL-HOCHWART: Die Tetanie des Erwachsenen, *NOTHNAGEL'S Spezielle Pathologie und Therapie*, 2. Aufl. Wien u. Leipzig 1907.
- FREUDENBERG, E.: Rachitis und Tetanie. *PFAUNDLER-SCHLOSSMANN'S Handbuch der Kinderheilkunde*, Bd. 1. Leipzig: F. C. W. Vogel 1931.
- HOESCH, K.: Die Nebenschilddrüsen-Epilepsie. Berlin: S. Krager 1937.
- MEESMANN, A.: *Hypocalcämie und Linse*. Bücherei des Augenarztes, Heft 1. Stuttgart: Ferdinand Enke 1938.
- PERITZ, G.: *Neue deutsche Klinik*, Erg.-Bd. 1, S. 557. 1933.

Einzelarbeiten.

- AUB, J. C.: Parathyroid Therapy. *J. amer. med. Assoc.* **105**, 197 (1935). — Die Drüsen mit innerer Sekretion. Wien u. Leipzig 1937. — BOSSERT, O.: Die kindliche Tetanie. *Kinderärztl. Prax.* **1935**, 64. — CAMPBELL, D.: Treatment of Parathyroid Tetany. *Lancet* **1935 I**, 369. — FREUDENBERG, E.: Normocalcämische Überregbarkeit und normocalcämische Tetanie. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 626. — GOLLWITZER-MEYER: Tetaniestudien. I. Die Guanidinetanie. *Z. exper. Med.* **40**, 59 (1924). — II. Überventilationstetanie. *Z. exper. Med.* **40**, 70 (1924). — III. Die Magentetanie. *Z. exper. Med.* **83** (1924). — HANKE, H.: Über Epithelkörperchenverpflanzung bei parathyreopriver Tetanie. *Arch. klin. Chir.* **170**, Nr 4 (1932). — HETÉNYI, G.: Über Störungen der Kalkresorption und Auftreten von Tetanie im Laufe des chronischen Dünndarmkatarrhs. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 506. — HOLTZ, F.: Beitrag zur Kenntnis der Überventilationstetanie. *Hoppe-Seylers Z.* **194**, 76 (1931). — Die Behandlung der postoperativen Tetanie. *Arch. klin. Chir.* **177**, 32 (1933). — Wann ist eine Tetanie mit A.T. 10 zu behandeln? *Dtsch. med. Wschr.* **1934 II**, 1830. — Die Tetanie und ihre Behand-

lung. Umfrage. Med. Klin. **1936 I**, 656, 701, 795. — KLINKE, K.: Zustandsformen des Serumkalkes und ihre pathologische Bedeutung. Klin. Wschr. **1927 I**, 791. — Neuere Ergebnisse der Calciumforschung. Erg. Physiol. **26**, 235 (1928). — KRAMER, F.: Die relative Nebenschilddrüseninsuffizienz und ihre Behandlung. Fortschr. Ther. **1936**, 521. — MAINZER, F.: Über die Pathogenese der Tetanie. Nervenarzt **1931**, 214. — MARZAHN, H.: Über elektrokardiographische Veränderungen bei postoperativer Tetanie. Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 507. — MOSCHINSKI, G.: Zur chloropriven Tetanie. Dtsch. med. Wschr. **1938 II**, 1579. — PLÜGGE, H.: Zur Symptomatologie der Tetanie. Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 521. — ROMINGER, E., H. MEYER u. C. BOMSKOV: Über die Entstehung der Tetanie im Kindesalter. Klin. Wschr. **1931 II**, 1342. — SPIEGLER, R. u. STERN: Die Bedeutung der Zustandsformen des Kalkes und ihre Beeinflussung durch das Parathyroideahormon. Klin. Wschr. **1932 II**, 1458. — VEIL, H.: Die Bedeutung der latenten Tetanie. Ther. Gegenw. **1932**, 175.

Die Rolle der Epithelkörperchen bei anderen Krankheiten.

BARNEY, J. and E. R. MINTZ: The Relation of Parathyroid Glands to Urinary Lithiasis. J. of Urol. **36**, 159 (1936). — BERNHEIM, A. R. and J. H. GARLOCK: Parathyroidectomy of RAYNAUDS Disease and Scleroderma. Ann. Surg. **101**, 1012 (1935). — HOESCH, K.: Migräne und Nebenschilddrüseninsuffizienz. Zbl. inn. Med. **1937**, Nr 49. — LANGERON, L., M. PAGET et A. DANÉS: Magensekretion und Nebenschilddrüsenextrakte. Ref. franç. Endocrin. **15**, 261 (1937). — LERICHE, R., A. JUNG et S. CEMIL: Untersuchungen über die Wirkung des Nebenschilddrüsenextraktes auf das Skeletsystem. Presse méd. **1933 II**, 2095. — MANON, H.: Sklerodermie et Parathyroid. Gaz. Hôp. **1932**, 375. — SSAMARIN, N. N.: Einseitige Parathyroidektomie als operative Behandlungsmethode der ankylosierenden Polyarthrit. Arch. klin. Chir. **153**, 358 (1930). — WEIL, M. P.: Hypercalcämische ankylosierende Arthritis und Parathyroidektomie. Presse méd. **1934**, 211.

Die Thymusdrüse und ihre Krankheiten.

ADLER, H.: Physiologie und Pathologie des Thymus. Eine klinisch experimentelle Studie. Dtsch. Z. Chir. **250**, 614 (1938). — HAMMAR, J. A.: Die normal morphologische Thymusforschung im letzten Vierteljahrhundert. Analyse und Synthese nebst einigen Worten zur Funktionsfrage. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1936 (dort ausführliches Literaturverzeichnis). — LENART, G.: Die Thymusfunktion. Erg. inn. Med. **50**, 1 (1936). — ROWNTREE, L. G.: Die Thymusdrüse. Die Drüsen mit Innerer Sekretion, S. 316. Wien u. Leipzig 1937. — ROWNTREE, L. G., J. H. CLARK, A. M. HANSON and A. STEIBERG: The biologic effects of thymus extract. J. amer. med. Assoc. **103**, 1425 (1934).

Das Inselorgan und seine Krankheiten.

Anatomie.

FEYRTER, F.: Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938.

Physiologie

(s. die eingangs erwähnten Handbücher und zusammenfassenden Darstellungen).

BEST, C. H.: Die innere Sekretion des Pankreas. Die Drüsen mit innerer Sekretion, S. 324. Wien u. Leipzig 1937. — GEILING, E. M. K., H. JENSEN u. G. E. FARRAR: Insulin. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Erg.-Werk, Bd. 5, S. 197. 1937. — HOUSSAY, B. A. u. V. DEULOFEU: La Chimie et la Sécrétion de l'Insulin. Erg. Hormon- u. Vitaminforsch. **2**, 297 (1939). — JOSLIN, E. P.: Die therapeutische Anwendung des Insulins. Die Drüsen mit innerer Sekretion, S. 336. Wien u. Leipzig 1937.

Die Zuckermangelkrankheit.

Zusammenfassende Darstellungen.

MEYTHALER, F. u. M. EHRMANN: Über Spontanhypoglykämien. Erg. inn. Med. **54**, 116 (1938).

WILDER: Klinik und Therapie der Zuckermangelkrankheit. Wien, Leipzig u. Bern: Weidmann & Co. 1936.

Einzelarbeiten.

BICKEL, G.: Considérations sur l'hypoglycémie spontanée. Schweiz. med. Wschr. **1937 II**, 1205. — EHRICH, W.: Über angeborene Hypoglykämie. Klin. Wschr. **1934 I**, 584. — ERCKLENTZ, B.: Zur Kenntnis der konstitutionellen Spontanhypoglykämie. Münch. med. Wschr. **1934 I**, 550. — FRANK, H.: Letale Spontanhypoglykämie. Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1829. — HARNAPP, O.: Hyperinsulinismus. Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 840. — MARX, H.: Über die Ätiologie unklarer Dämmerzustände. (Zur Symptomatologie der spontanen Hypoglykämie.) Nervenarzt **6**, 193 (1933). — REITER, G.: Über 2 Fälle

von Inselzelladenom des Pankreas. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 844. — ROSENBERG, M.: Über artifiziellen und spontanen Hyperinsulinismus. *Klin. Wschr.* **1932 II**, 2097. — SCHUR, M. u. M. TAUBENHAUS: Zur Pathogenese und Klinik der Spontanhypoglykämie und deren operative Behandlung. *Z. klin. Med.* **128**, 292 (1935).

Die Nebennieren und ihre Erkrankungen.

Zusammenfassende Darstellungen.

GOLDZIEHER, M. A.: *The Adrenals*. New York 1929.
 GROLLMAN, A.: *The Adrenals*. Baltimore: Williams & Wilkins Co. 1936.
 REISS, M.: *Die Nebennieren*. C. OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere, Erg.-Werk, Bd. 3, S. 967. 1936.
 THADDEA, S.: *Die Nebennierenrinde*. Leipzig: Georg Thieme 1936.
 — *Erkrankungen der Nebennieren*. *Erg. inn. Med.* **54**, 753 (1938).
 THOMAS, E.: *Pathologie der Nebenniere*. PFAUNDLER-SCHLOSSMANN'S Handbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl., Bd. 1, S. 969. 1931.

Anatomic.

ALPERT, L. K.: The innervation of the suprarenal glands. *Anat. Rec.* **50**, 221 (1931). — LUCADOU, W. v.: Beitrag zur Morphologie der Nebennieren. *Beitr. path. Anat.* **101**, 197 (1938). — QUINAN, C. and A. A. BERGER: Weight of human adrenals. *Ann. int. Med.* **6**, 1180 (1933). — STAEMMLER, M.: Die Funktion des Nebennierenmarkes und ihr histologischer Ausdruck. *Beitr. path. Anat.* **91**, 30 (1933). — ZWEMER, R. L.: A study of adrenal cortex morphology. *Amer. J. Path.* **12**, 107 (1936).

Physiologie.

I. Nebennierenrinde.

ALBERS, D. u. S. THADDEA: Elektrokardiogrammveränderungen bei experimenteller und klinischer Nebenniereninsuffizienz. *Z. Kreislaufforsch.* **29**, 825 (1937). — ALLERS, W. D. and E. C. KENDALL: Maintenance of adrenalectomized dogs without cortin, through control of the mineral constituents of the diet. *Amer. J. Physiol.* **118**, 87 (1937). — BRITTON, S. W.: Evidence on chief function of adrenal cortex. *Endocrinology* **16**, 633 (1932). — Function of the adrenals. *Amer. J. Physiol.* **107**, 190 (1934). — CLEGHORN, E. W., MCHENRY, G. A. MCVICAR and D. W. OVEREND: Experimental and clinical studies on adrenal insufficiency. *Canad. med. Assoc. J.* **37**, 48 (1937). — HARROP, G. A.: The water and salt hormone of the adrenal cortex. *Bull. Hopkins Hosp.* **59**, 25 (1936). — HARTMANN, F. A.: The adrenal problem. *Endocrinology* **19**, 633 (1935). — KENDALL, E. C.: Adrenal Cortex extract. *J. amer. med. Assoc.* **105**, 1486 (1935). — KYLIN, E.: Physiologie und Klinik der Nebennierenrinde. Mit besonderer Berücksichtigung der Beziehungen zu den Blutdruckkrankheiten. *Zbl. inn. Med.* **1936**, 305. — LASZT, L. u. F. VERZÁR: Die Störungen des Kohlehydratstoffwechsels bei Ausfall der Nebennierenrinde und ihr Zusammenhang mit dem Na.-Stoffwechsel. *Biochem. Z.* **292**, 159 (1937). — Die Rolle von Vitamin B₂, B₄ und B₆ bei Nebennierenmangel (Versuche mit Hefextrakten). *Pflügers Arch.* **239**, 136 (1937). — LUCKE, H.: Der Nebennierenzwerchwuchs. *Arch. f. exper. Path.* **187**, 409 (1937). — MARAÑÓN, G.: Sur quelques problèmes de la physiopathologie surrénale. *Presse méd.* **1937**, 974. — PAGE, I. H.: The effect of bilateral adrenalectomy on arterial blood pressure of dogs with experimental hypertension. *Amer. J. Physiol.* **122**, 352 (1938). — PFFNER, J. J., O. WINTERSTEINER and H. M. VARS: Chemical studies on the adrenal cortex. Fractionation studies of hormone concentrates. *J. of biol. Chem.* **111**, 585 (1935). — REICHSTEIN, T.: Chemie des Cortins und seiner Begleitstoffe. *Erg. Hormon- u. Vitaminforsch.* **1**, 334 (1938). — RIML, O.: Über die Wirkung des Serums nebennierenloser Tiere auf den Gesamtorganismus und die Nebennieren normaler Tiere. *Pflügers Arch.* **238**, 345 (1936). — VERZÁR, F.: Die Rolle von Lactoflavin und Flavinphosphorsäure bei Nebennierenrindenausfall sowie Jodessigsäurevergiftung. *Z. Vitaminforsch.* **5**, 265 (1936). — Der Zusammenhang zwischen Vitamin B₂ und dem Hormon der Nebennierenrinde. *Pflügers Arch.* **237**, 467 (1936).

Physiologie.

Nebennierenmark.

Zusammenfassende Darstellungen.

BAYER, G. u. TH. v. d. WENSE: Physiologie des Nebennierenmarkes. *Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der inneren Sekretion*, Bd. 6. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938.
 ROGOFF, J. M.: *Das Nebennierenmark*. Die Drüsen mit innerer Sekretion. Wien u. Leipzig 1937.

Einzelarbeiten.

ANNAU, E., ST. HUSZÁK, J. L. SVIRBELY and A. SZENT GYÖRGYI: The function of the adrenal medulla. *J. of Physiol.* **76**, 181 (1932). — BACQ, Z. M.: La pharmacologie du système nerveux autonome et particulièrement du sympathique, après la théorie neurohumorale. *Ann. de Physiol.* **10**, 467 (1934). — BRAUCH, F., W. H. BROWN u. H. REIN: Über den funktionellen Einbau der Nebenniere in den Gesamtkreislauf. *Z. Biol.* **96**, 40 (1935). — CANNON, W. B.: Die Notfallfunktion des sympathico-adrenalen Systems. *Erg. Physiol.* **27**, 380 (1928). — EULER, U. v.: Bestimmung von Adrenalin und Thyroxin im Blute. *Arch. f. exper. Path.* **171**, 186 (1933). — FELDBERG, W. u. B. MINZ: Die Wirkung von Acetylcholin auf die Nebenniere. *Arch. f. exper. Path.* **163**, 66 (1931). — GOLLWITZER-MAIER, K., K. KRAMER u. E. KRÜGER: Die Wirkung des Adrenalins auf die Energetik des Herzens. *Pflügers Arch.* **237**, 639 (1937). — GRILL, C.: Observations on the adrenalin need in man and the effect of adrenalin on the blood pressure at different blood pressure heights. *Acta med. scand.* (Stockh.) **91**, 628 (1937). — HEINSEN, H. A.: Zur Frage der Bildung und Zerstörung von Tyramin durch Nierengewebe. *Biochem. Z.* **294**, 120 (1937). — KUGELMANN, B.: Zur Frage der Adrenalinausschüttung bei der Insulinhypoglykämie und bei PAALSchen Gefäßkrisen. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1488. — MEYTHALER, F.: Die Sicherungsfunktion des Adrenalins. *Arch. f. exper. Path.* **178**, 330 (1935). — REIN, H.: Über die physiologischen Aufgaben des Adrenalins als Kreislaufformon. *Verh. dtsh. Ges. Kreislaufforsch.* **1937**, 27. — SCHULER, W. u. A. WEIDEMANN: Die Adrenalinsynthese im Reagenzglas unter physiologischen Bedingungen. *Z. physiol. Chem.* **233**, 235 (1935). — TARRAS-WAHLBERG, B.: Gibt es eine humorale Antiadrenalinregulierung? *Klin. Wschr.* **1935 I**, 793.

Hypofunktion der Nebennierenrinde (die ADDISONsche Krankheit).

ALLIOT, E. N.: Chemical changes in the blood in ADDISON'S disease and their alteration in response to treatment. *Lancet* **1936 I**, 1406. — BEUTEL, A.: Nebennierenverkalkungen. *Röntgenprax.* **7**, 85 (1935). — BREITFELLNER, M. u. R. HERBST: Zur klinischen Bedeutung der akuten Nebenniereninsuffizienz, deren Ätiologie, Diagnose und Therapie. *Dtsch. Z. Chir.* **247**, 123 (1936). — CUTLER, H. H., M. H. POWER and R. M. WILDER: Concentrations of sodium, chloride and potassium in the blood plasma and urine of patients with ADDISON'S disease. Their diagnostic significance. *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.* **13**, 244 (1938). — DELIUS, L. u. E. OPITZ: Über Veränderungen des Elektrokardiogramms bei Morbus ADDISON. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **178**, 1 (1935). — DEMOLE, M.: L'insuffisance cortico-surrénale masquée au cours d'affections digestives chroniques. *Presse méd.* **1936 I**, 543. — DIEHL, E.: Addisonismus bei chronischer Gastroenteritis. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **175**, 177 (1933). — HARNAPP, G. O.: Morbus Addison beim Kinde. *Mtschr. Kinderheilk.* **66**, 213 (1936). — MAINZER, F.: Klinische Studien zur ADDISONschen Krankheit. II. Mitt. „Forme fruste“ der chronischen Nebenniereninsuffizienz. *Schweiz. med. Wschr.* **1936 II**, 1014. — Über die Störung der „Nierenfunktion“ bei ADDISONscher Krankheit. *Schweiz. med. Wschr.* **1937 I**, 31. — MARAÑON, G. u. J. A. COLLAZO: Über die Störungen des Wasser- und Mineralstoffwechsels in der ADDISONschen Krankheit und deren Mechanismus. *Klin. Wschr.* **1935 II**, 1107. — PERKINS, P. A.: ADDISON'S disease and pregnancy. *J. amer. med. Assoc.* **99**, 1500 (1932). — RATNER, J.: Die hypophysär-suprarenale Insuffizienz und das SCHELLONG-STRISOWERSche Phänomen. *Z. klin. Med.* **127**, 713 (1935). — RIGLER, R.: Zur Pathologie der Nebenniereninsuffizienz. *Wien. klin. Wschr.* **1937 II**, 1731. — RIML, O.: Neues von der Funktion der Nebennierenrinde und vom Morbus Addison. *Klin. Wschr.* **1937 I**, 801. — Die Diagnose des Morbus Addison aus dem Blutserum. *Z. klin. Med.* **134**, 1 (1938). — RIVOIRE, R.: Le traitement de la maladie d'Addison. *Presse méd.* **1935**, 1122. — RYNEARSON, E. H., A. M. SNELL u. E. HAUSNER: Behandlung der ADDISONschen Krankheit und ihr Erfolge. *Z. klin. Med.* **134**, 11 (1938). — SCHÖNBERG, H.: Über „Nebennierenapoplexien“. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 201. — SCHULTZER, P.: Treatment of acute insufficiency of the suprarenal cortex. *Acta med. scand.* (Stockh.), *Suppl.* **78**, 554 (1936). — SIMPSON, C. K.: Pathology of the adrenal gland in relation to sudden death. *Lancet* **1937 I**, 851. — TERBRÜGGEN, A.: Nebenniere und operatives Trauma. *Zbl. Path.* **70**, 81 (1938). — THADDEA, S.: Das klinische Bild und die Behandlung der Nebenniereninsuffizienz. *Zbl. inn. Med.* **1937**, Nr 12/13. — WELLER, G. L.: Adrenal insufficiency resulting from partial or total atrophy of the adrenal glands. Early clinical recognition. *Arch. int. Med.* **57**, 275 (1936). — WEISS, H. G., E. M. HUMPHREYS and E. G. WORK: Significance of the increased frequency of selective cortical necrosis of adrenal. *J. amer. med. Assoc.* **109**, 490 (1937). — WILDER, R. M.: Recent clinical and experimental observations in adrenal insufficiency. *New internat. Clin.* **3** (N. s. 1), 18 (1938).

Hyperfunktion der Nebennierenrinde (das genito-adrenale Syndrom).

Zusammenfassende Darstellungen (s. auch Intersexualität).

BROSTER, L. R., CL. ALLEN, H. W. C. VINES, J. PATTERSON, A. W. GREENWOOD, C. F. MARRIAN and G. C. BUTLER: *The Adrenal Cortex and Intersexuality*. London: Chapman & Hall 1938.

SCHWARZ, E.: Die Beziehungen der Nebenniere zum weiblichen Geschlechtsapparat. HALBAN-SEITZ' Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 5/IV, S. 897. 1928.

Einzelarbeiten.

BROSTER, L. R.: Eight years' experience with the adrenal gland. Arch. Surg. **34**, 761 (1937). — NAGEL, W.: Beitrag zur Klinik der Nebennierenerkrankungen. Dtsch. Arch. klin. Med. **177**, 600 (1935). — NEUMANN, H. O.: Nebennierenrinde und Geschlechtlichkeit. Arch. Gynäk. **160**, 481 (1936). — SAPHIR, W. and M. L. PARKER: Adrenal virilism. J. amer. med. Assoc. **107**, 1286 (1936). — SIMPSON, S. L. u. C. A. JOLL: Feminisation in a male adult with carcinoma of the adrenal cortex. Endocrinology **22**, 205 (1938).

Paragangliome des Nebennierenmarkes.

BAUER, J. u. R. LERICHE: Zur Klinik und Therapie des Paraganglioms. Adrenalogene Hochdruckkrisen. Wien. klin. Wschr. **1934 II**, 1385. — BÜCHNER, F.: Spezifische Tumoren des Nebennierenmarkes mit Hypertonie. Klin. Wschr. **1934 I**, 617. — EISENBERG, A. u. H. WALLERSTEIN: Pheochromocytoma of the adrenal. Arch. Path. **14**, 818 (1932). — GÄRTNER, W.: Das klinische Bild, insbesondere die Kreislaufstörungen bei Prägangliom der Nebenniere. Z. Kreislaufforsch. **28**, 82 (1936). — HEGGLIN, R. u. M. HÖLZMANN: Elektrokardiographische Befunde beim Paragangliom der Nebenniere. Dtsch. Arch. klin. Med. **180**, 681 (1937). — HOLST, E. J.: Three cases of chromaffin cell tumors of the suprarenal glands. Acta med. scand. (Stockh.) **44**, 510 (1938). — KAHLAU, G.: Über schwere Hypertonie durch Pheochromocytom einer Nebenniere mit Adenomen in anderen innersekretorischen Drüsen. Frankf. Z. Path. **56**, 86 (1936). — KALK, H.: Paroxysmale Hypertension. Klin. Wschr. **1934 I**, 613. — PAAL, J.: Die Tonuskrankheiten des Herzens und der Gefäße. Ihre Biologie und Therapie. Wien: Julius Springer 1934. — REICHARDT, R.: Chromaffiner Tumor des ZUCKERKANDLSchen Organs. Endokrinol. **14**, 180 (1934). — STURMONDT, W. F.: Paroxysmale Blutdruckerhöhung geheilt durch Exstirpation einer Nebennierengeschwulst. Z. Chir. **2**, 70 (1934).

Therapie mit Nebennierenrindenpräparaten.

BAMBERGER, PH. u. W. ZELL: Vitamin C- und Cortidynbehandlung der malignen Diphtherie. Z. Kinderheilk. **58**, 307 (1936). — BERGER, E.: Die experimentellen Voraussetzungen einer Behandlung der Diphtherie mit Vitamin C und Nebennierenrindenhormon. Klin. Wschr. **1937 II**, 1177. — BLANCO, T. u. R. DEL CAMPO: Das Nebennierenrindenhormon bei der Behandlung der Gestosen. Zbl. Gynäk. **1935**, 1639. — EBEL, A. u. H. MAUTNER: Experimentelle Beiträge zur Therapie der Diphtherie. Wien. klin. Wschr. **1936 I**, 464. — EINHAUSER, M.: Behandlung schwerer Verbrennungen mit Nebennierenrindenhormon und Vitamin C im Tierversuch. Klin. Wschr. **1938 I**, 127. — GRÜNEBERG, TH.: Über die Behandlung der Psoriasis mit Nebennierenrindenextrakt. Münch. med. Wschr. **1936 I**, 561. — SCHMIDT, W.: Neue Wege in der Behandlung des Schwangerschaftserbrechens. Münch. med. Wschr. **1936 I**, 357. — STÖRMER, A.: Nebennierenrindenbehandlung asthenischer Krankheitsformen. Med. Klin. **1936 II**, 1299. — STRAUBE, G.: Zur Therapie der SIMMONDSSchen Krankheit. Klin. Wschr. **1938 II**, 1016.

Die Rolle der Nebennieren bei anderen Erkrankungen.

BAMBERGER, PH. u. H. NEVER: Über das Krankheitsgeschehen bei toxischer Diphtherie. Z. Kinderheilk. **58**, 324 (1936). — CAMERER, J. W.: Akute Nebennierenrindeninsuffizienz nach Scharlach. Jb. Kinderheilk. **149**, 66 (1937). — FREI, W.: Nebennierenmark und Hypertonie. Frankf. Z. Path. **46**, 523 (1934). — JORES, A.: Die Bedeutung der Hypophyse für die Entstehung des Hochdruckes, insbesondere der essentiellen Hypertonie. Klin. Wschr. **1936 I**, 841. — KONSCHEGG, TH.: Zur Frage des Mechanismus des normalen und des erhöhten Blutdruckes. Klin. Wschr. **1934 II**, 1452. — Beziehungen zwischen renalem Hochdruck und Nebennieren. Verh. dtsh. path. Ges. **30**, 304 (1937). — LUCADOU, W. v.: Die Nebennieren bei der Hypertonie. Klin. Wschr. **1935 II**, 1529. — Untersuchungen über die Nebenniere, besonders bei chronischer Herzbelastung. Beitr. path. Anat. **96**, 561 (1936). — RAAB, W.: Nebennieren und Angina pectoris. Pathogenese und Röntgentherapie. Arch. Kreislaufforsch. **1**, 255 (1937). — THADDEA, S.: Infekt und Nebennierenrinde. Klin. Wschr. **1935 II**, 1275. — VOGT, H.: Untersuchungen über vasopressorische Stoffe bei der essentiellen Hypertonie und beim Kaolinhochdruck des Hundes. Klin. Wschr. **1938 II**, 1148.

Die Keimdrüsen und ihre Krankheiten.

Zusammenfassende Darstellungen.

CLAUBERG, C.: Innere Sekretion der Ovarien und der Placenta. Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der inneren Sekretion, Bd. 2. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1937. DANTSCHAKOFF, WERA: Das Hormon im Aufbau der Geschlechter. Biol. Zbl. **58**, 302 (1938).

- FELS, E.: Das Hormon des Corpus luteum. Leipzig: u. Wien: Franz Deuticke 1937.
 LIPSCHÜTZ, A.: The Internal Secretion of the Sex Glands. Baltimore 1924.
 ZONDEK, H.: Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Wien: Julius Springer 1935.

Anatomie und Physiologie.

(S. die zusammenfassenden Darstellungen von ROMEIS im Handbuch der inneren Sekretion, Bd. 2, S. 1745 und von SAND im Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 14/1, S. 215.)

(Bezüglich der Chemie der Sexualhormone sei auf die große Zahl zusammenfassender Darstellungen verwiesen, von denen die neuesten im folgenden aufgeführt werden.)

- BUTENANDT, A.: Die stoffliche Charakterisierung der Keimdrüsenhormone, ihre Konstitutionsermittlung und künstliche Darstellung. Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 781, 823. — CLAUBERG, C. u. Mitarb.: Der Eintritt der Geburt als hormonales Phänomen. Z. Geburtsh. **116**, 430 (1938). — COLLIP, J. B.: Placental Hormones. Canad. med. Assoc. J. **23**, 631 (1930). — COURRIER, R.: Les Hormones ovariennes. Ann. Bull. Soc. roy. Méd. gen. **14**, 121 (1936). — DANNEBAUM, H.: Die Wirkstoffe der männlichen Keimdrüsen. Erg. Physiol. **38**, 796 (1936). — GOLDBERG, M.W.: Chemie der männlichen Sexualhormone. Erg. Hormon- u. Vitaminforsch. **1**, 371 (1938). — KORENCEVSKY, V.: The bisexual and other effects of pure male sexual hormones on females. Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. **2**, 418 (1939). — MARRIAN, F. G.: The chemistry of the oestrogenic hormones. Erg. Hormon- u. Vitaminforsch. **1**, 419 (1938). — PREISSECKER, E.: Die Funktionsstörungen der weiblichen Brust in der Stillperiode und ihre Behandlung. Erg. inn. Med. **54**, 702 (1938). — SCHMIDT-THOMÉ, J.: Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet oestrogenen Wirkstoffe. Erg. Physiol. **39**, 192 (1937). — SIEBKE, H.: Grundriß der Hormonlehre in der Gynäkologie. Zbl. Gynäk. **1937**, 2485. — STEINACH, E.: Zur Geschichte des männlichen Sexualhormons und seiner Wirkungen am Säugetier und beim Menschen. Wien. klin. Wschr. **1936 II**, 161, 196. — WOLF, CH.: Die Kastration. Basel: Benno Schwabe 1934. — ZONDEK, H.: Tumor growth in hypophyseal dwarfism. Lancet **1937 I**, 689.

Die Krankheiten der Keimdrüsen.

Zusammenfassende Darstellungen.

- KEHRER, E.: Endokrinologie für den Frauenarzt in ihrer Beziehung zur Ovarialfunktion und insbesondere zur Amenorrhöe. Stuttgart 1937; s. ferner die oben zitierten Bücher von CLAUBERG, FELS, WOLF u. ZONDEK.

Eunuchoidismus (s. d. einschlägigen Darstellungen in den Handbüchern).

Hypergenitalismus.

- BENDA, R. u. E. I. KRAUS: Luteinisierender Granulosazelltumor mit Amenorrhöe. Arch. Gynäk. **157**, 400 (1934). — FANCHER, K. J.: Hypertrophie of the testes with symptoms of hyperorchidism. Endocrinology **20**, 852 (1936). — KRAFTEN, E.: Weiterer Beitrag zur Klinik und mikroskopischen Anatomie der Granulosazelltumoren des Eierstockes. Arch. Gynäk. **150**, 643 (1932). — PLATE, W. P.: Über Granulosazelltumoren des Ovariums. Arch. Gynäk. **151**, 26 (1932).

Pubertas praecox (s. auch Zirbeldrüse und Nebennieren).

- OREL, H. Z.: Z. Konstit.lehre **13**, 694 (1927/28). — RUSH, P. H., J. B. BILDERBACK, D. SLOMA and A. ROGERS: Pubertas praecox (Macrogenitosomia). Endocrinology **21**, 404 (1937). (Dort ausführliche Literatur.)

Intersexualität.

Zusammenfassende Darstellungen.

- BERNER, O.: Hermaphroditismus und sexuelle Umstimmung. Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der inneren Sekretion, Bd. 5. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938.
 GOLDSCHMIDT, R.: Die sexuellen Zwischenstufen. Berlin: Julius Springer 1931.
 — Intersexualität und menschliches Zwittertum. Dtsch. med. Wschr. **1931 II**, 1288.
 MOSZKOWICZ, L.: Hermaphroditismus und andere geschlechtliche Zwischenstufen. Erg. Path. **31**, 236 (1936).

Einzelarbeiten.

- BALDWIN, L. G. and J. A. GAFFORD: Arrhenoblastoma, case report. Endocrinology **20**, 373 (1936). — ELLIS, E. L. H.: A case of pseudohermaphroditism and its treatment. Lancet **1937 II**, 17. — MEYER, R.: Über die Art der zur Vermännlichung führenden Tumoren. Z. Geburtsh. **98**, 149 (1930). — SZATHMÁRY, Z. v.: Hormonuntersuchung bei Arrhenoblastom. Arch. Gynäk. **164**, 478 (1937). — WAGNER, G. A.: Geschlechtsmerkmale und ihre Beeinflussung durch Tumoren. Z. Geburtsh. **98**, 134 (1930).

Therapie mit Sexualhormonen.

Physiologische Vorbemerkung.

DEANESLY, R. and A. S. PARKES: Further experiments on the administration of hormones by the subcutaneous implantation of tablets. *Lancet* **1938 II**, 606. — BUSCHBECK, H. u. K. HAUSKNECHT: Über die Wirkungen von Stilboestrol beim Menschen. *Klin. Wschr.* **1939 I**, 160. — MOORE, C. R. and J. R. LAMAET: Cutaneous absorption of sex hormones. *J. amer. med. Assoc.* **111**, 11 (1938). — PREISSECKER, E.: Volldrüse oder chemisch reines Hormon? *Wien. klin. Wschr.* **1938 I**, 679. — RÖSSLE, R. u. H. ZAHLER: Experimentelle Untersuchungen über Hoden und Prostataveränderungen durch Zufuhr von Hodenwirkstoffen. *Virchows Arch.* **302**, 251 (1938). — SCHOELLER, W. u. M. GEHRKE: Tierphysiologische Versuche über die Wirkung männlicher Keimdrüsenhormone. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 694.

Therapie mit männlichen Sexualhormonen.

FOSS, G. L.: Effect of Testosteron propionate on a post puberal Eunuch. *Lancet* **1937 II**, 1307. — HAMILTON, J. B.: Treatment of sexual underdevelopment with synthetic male hormone substance. *Endocrinology* **21**, 649 (1937). — LICHTENSTEIN, R.: Die Überpflanzung der männlichen Keimdrüse. Berlin: Julius Springer 1924. — LOESER, A. A.: The action of Testosteron propionate on the uterus and breast. *Lancet* **1938 I**, 373. — POLLAK, W.: Zur Hormonbehandlung der Prostatahypertrophie. *Med. Klin.* **1938 I**, 123. — STEINACH, E. O., O. PECZENIK u. H. KUN: Über hormonale Hyperämisierung, insbesondere über den Einfluß der männlichen Sexualhormone und ihrer Kombination mit weiblichem Hormon auf erhöhten Blutdruck und Hypertonus. *Wien. klin. Wschr.* **1938 I**, 65, 102, 134. — STIMPEL, A.: Das männliche Keimdrüsenhormon in der Behandlung der Prostatahypertrophie. *Fortschr. Ther.* **1938**, 566. — VELL, W. H. u. O. LIPPROSS: „Unspezifische“ Wirkung der männlichen Keimdrüsenhormone. *Klin. Wschr.* **1938 I**, 655. — VENZMER, G.: Neue Ergebnisse der Behandlung mit männlichem Sexualhormon. *Med. Welt.* **1938 II**, 1278.

Therapie mit weiblichen Sexualhormonen.

CORNER, G. W.: Die therapeutische Anwendung des Corpus luteum-Hormons. Die Drüsen mit innerer Sekretion. Leipzig u. Wien 1937. — ENGELHART, E.: Der Aufbau der Proliferationsschleimhaut bei der kastrierten Frau durch einen synthetischen oestrogenen Wirkstoff. *Wien. klin. Wschr.* **1938 II**, 1356. — HAWKINSON, L. F.: The menopausale syndrom. *J. amer. Assoc.* **111**, 390 (1938). — HOLWEG, W. u. H. INHOFFEN: Pregneninolon, ein neues per os wirksames Corpus luteum-Hormonpräparat. *Klin. Wschr.* **1939 I**, 77. — HERRENBERGER, K.: Zur optimalen Dosierung des Follikelhormons bei der gonorrhoidischen Vaginitis der Kinder. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 II**, 1873. — HOHORST, W. u. G. GASSMANN: Follikelhormon bei der Behandlung der kindlichen Gonorrhöe. *Dermat. Wschr.* **1936 I**, 9. — KAUFMANN, C.: Über den therapeutischen Wert der weiblichen Keimdrüsenhormone. *Klin. Wschr.* **1936 I**, 881. — LEWIS, R. M. u. E. L. ADLER: Gonorrheal Vaginitis. *J. amer. med. Assoc.* **106**, 2054 (1936). — NOVAK, E.: Die therapeutische Anwendung der östrogenen Substanzen. Die Drüsen mit innerer Sekretion. Leipzig u. Wien 1937. — NÜRNBERGER, L.: Praktisches und theoretisches zur Behandlung der Menstruationsanomalien mit weiblichen Keimdrüsenhormonen. *Arch. Gynäk.* **168**, 240 (1939).

Die Rolle der Keimdrüsen bei anderen Erkrankungen.

ARNOLD, D., H. HAMPERL, F. HOLTZ, F. JUNKMANN u. H. MARX: Über die Wirkung des Follikelhormons auf Knochenmark und Blut bei Hunden. *Arch. f. exper. Path.* **186**, 1 (1937). — BUTENANDT, A.: Über cancerogene Substanzen. *Arch. f. exper. Path.* **190**, 74 (1938). — LACASSAGNE, A.: Les rapports entre les hormones sexuelles et la formation du cancer. *Erg. Hormon- u. Vitaminforsch.* **2**, 258 (1939). — LAQUEUR, E.: Behandlung der Prostatahypertrophie mit männlichem Sexualhormon und experimentelle Begründung der Therapie. *Schweiz. med. Wschr.* **1934 II**, 1116. — MOSZKOWICZ, L.: Biologische Grundlagen zum Problem des männlichen Klimakterium und zur Entstehung und Hormonbehandlung der Prostatahypertrophie. *Wien. klin. Wschr.* **1937, II**. — SCHITTENHELM, A.: Über Hormonbehandlung des Rheumatismus bzw. die hormonalen Erkrankungen des Bewegungsapparates. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1937*. — ZUCKERMAN, S.: Inhibitory effect of testosterone propionate on experimental prostatic enlargement. *Lancet* **1936 II**, 1259.

Die multiple Blutdrüsenklerose

[s. FALTA im Handbuch der inneren Medizin (S. 1299)].

MEERWEIN, F.: Über die multiple Blutdrüsenklerose Falta. *Frankf. Z. Path.* **52**, 55 (1938). (Dort ausführliches Literaturverzeichnis.)

Sachverzeichnis.

- ABDERHALDENSche** Reaktion 322.
 Abort, Behandlung 307.
 Acetonitrilresistenz 318.
 Acetylcholin 2.
 Addison, Ätiologie 244f.
 — Blutbild bei 242.
 — Blutdruck bei 242.
 — Blutzucker bei 243.
 — Diagnose 246.
 — Elektrokardiogramm bei 242.
 — gastro-intestinale Symptome 242.
 — Grundumsatz bei 243.
 — Keimdrüsen bei 243.
 — Koma bei 244.
 — Krise bei 244.
 — — Behandlung 248.
 — Muskeladynamie 242.
 — Nervensystem bei 243.
 — pathologische Anatomie 244.
 — Pigmentationen bei 241.
 — Prognose 247.
 — Reststickstoff bei 243.
 — Schleimhautpigmentationen 241.
 — Stoffwechsel bei 243.
 — Symptomatologie 241ff.
 — Therapie 247ff.
 — Verkalkungen der Nebennieren bei 247.
 — Verlauf 245.
 Addisonismus 246.
ADDISONsche Krankheit 241ff.
 Adrenalin, Bedarf 239.
 — Bildungsort 238.
 — Chemie 238.
 — Nachweis im Blut 319.
 — Notfallsreaktion 239.
 — Physiologie 238ff.
 — Sekretion 239.
 — Zuckerstich und 240.
 Adrenotropes Hormon s. Hypophyse.
 — — und Adrenalin 240.
 Akromegalie 55ff.
 — Akroparästhesien bei 56.
 — Hormonbehandlung 97.
 — im Kindesalter 61.
 — Kohlehydratstoffwechsel bei 58.
 — Nebennieren bei 58.
 Akromegalie, Osteoporose bei 56.
 — Pratzhand bei 55.
 — Schilddrüse bei 57.
 — Splanchnomegalie bei 59.
 — Thymusdrüse bei 58.
 Akromegaloider Typ 61.
 Akromegaloidismus 61.
 Akromikrie 64.
 Akrosklerose 64.
 Alopecia areata 110.
 Altern und Hormone 265.
 Amenorrhoe, Behandlung 306.
 Andrenosteron 234, 255.
 Androblastom 297.
 Androstendiol 274.
 Androsteron 268.
 — Vorkommen 269.
 Antihormone 14, 23.
 Antithyreoidale Substanzen 131.
 Antithyreotrope Substanzen 131.
 Arrhenoblastom 297.
 Arthritiden und Epithelkörperchen 218.
 Arthropathia ovarioprivata 309.
 A.T. 10 s. Calcinosefaktor.
 — Therapie der Tetanie mit 216.
 Athyreose 170.
Basophiler Pituitarismus s. Morbus Cushing.
 Benzoat-Einheit 271.
 Biokatalysator 4.
 Blutrüsensklerose, biglanduläre Formen 311.
 — Diagnose 311.
 — multiple 310.
 — pathologische Anatomie 311.
 — Symptomatologie 310.
 Blutsystem und Keimdrüsen 309.
 Blutungshormon 279.
 Brenzpyren 310.
 Bronzekrankheit s. ADDISONsche Krankheit.
 Brunsthormon s. Prägungstoffe weiblich.
BUERGERSche Krankheit und Nebennieren 262.
 Calcinosefaktor und Parathormon 194.
 Carpedalspasmen 203.
 Chiasmasyndrom 50.
 Chorion 279.
 Chromaffines Gewebe 233.
 COLLIP-Einheit 194.
 Coma Basedowicum 142.
 Corticosteron 234.
 Corticotropes Hormon s. Hypophyse.
 Cutis verticis gyrata 56.
DALRYMPLESches Zeichen 135.
 Darmtonie, Hormonbehandlung 104.
 Dehydroandrosteron 268.
 Deposulin 230.
 Diabetes insipidus 86.
 — — Hormonbehandlung 102.
 — — idiopathischer 89.
 — — Polyurie bei 86.
 — — symptomatischer 89.
 — mellitus 227.
 Diäthylstilben 274.
 Dijodthyrosin, Chemie 120.
 Disgerminom 298.
 Dissezierende Resorption 199.
 Dopa 238.
 Drehpunkt 293.
 Ductus thyroglossus 117.
 Dysmenorrhoe, Behandlung 306.
 Dystrophia adiposogenitalis 76ff.
 — — Hormonbehandlung 96.
 Ekklampsie 281.
 Endokrine Krankheiten, Ätiologie 6.
 — — Diagnose 9.
 — — Erbfaktoren 8.
 — — Konstitution 8.
 — — Therapie 10.
 Entriegelungsversuch 265.
 Epiphyse s. Zirbeldrüse.
 Epiphysektomie s. Zirbeldrüse.
 Epiphysenextrakte, Therapie mit 116.
 Epistase 275, 293.
 Epithelkörperchen 189ff.
 — Adenome 199.

- Epithelkörperchen, Anatomie 189f.
 — Arthritiden und 218.
 — Beziehungen zu Inkretedrüsen 193.
 — und Epilepsie 219.
 — Entfernung 192.
 — Gefäßversorgung 189.
 — Gewicht 189.
 — Hauptzellen 189.
 — histologischer Aufbau 189.
 — Hyperfunktion 218.
 — und Katarakt 219.
 — Krankheiten 194ff.
 — und Magenulcus 220.
 — Marmorknochenkrankheit und 218.
 — Morbus Paget und 218.
 — und Myositis ossificans 219.
 — und Myosklerose 218.
 — Nervenversorgung 189.
 — und Nierensteine 219.
 — und Osteomalacie 219.
 — oxyphile Zellen 189.
 — Physiologie 190.
 — Regulation der Inkretabgabe 193.
 — und Sklerodermie 219.
 — WELSH-Zellen 190.
 Equilin 271.
 Equilinin 271.
 Ergocym 4.
 Erweichungstrommelschlegelfinger 195.
 Erythrophorenhormon s. Hypophyse.
 Erythrophorentest 317.
 Eunuchoidismus 286.
 — Behandlung 299, 305.
 — Diagnose 286.
 — Differentialdiagnose 287.
 — und Hochwuchs 286.
 — pathologische Anatomie 286.
 — Symptomatologie 286.
 Feminisierung des Mannes 252, 255.
 Fettsucht, Hormonbehandlung 186.
 — osteoporotische 68.
 Follikelhormon s. Oestron.
 Follikelsprung 278.
 FRIEDMANN-Test 313.
 Geburt 281.
 Geburtshelferstellung der Hände 202.
 Geburtshilfe, Hormonbehandlung 101.
 Gelbkörperhormon 273 (s. auch Progesteron).
 Gelenkerkrankungen und Keimdrüsen 309.
 Genito-adrenales Syndrom 250ff., 297.
 — — Ätiologie 254.
 — — androgene Substanz im Harn 255.
 — — CUSHINGSches Syndrom und 251.
 — — Diagnose 253.
 — — Differentialdiagnose 253.
 — — fuchsinophile Reaktion und 254.
 — — Hirsutismus bei 250.
 — — pathologische Anatomie 252.
 — — Prognose 253.
 — — Pseudohermaphroditismus und 255.
 — — Symptomatologie 250.
 — — Therapie 253.
 — — und X-Zone 254.
 Geroderma 66.
 Geschlechtlichkeit 274.
 — Entwicklung bei der Frau 277ff.
 — — beim Manne 277.
 — — hormonale 276.
 — — zentral-nervöse 276.
 — — zytotische 275.
 Geschlechtschromosome 275.
 Geschlechtsreife 278.
 Geschlechtsumstimmung 265.
 Gigantismus s. Riesenwuchs.
 Gliom des Chiasma 52.
 Gonadotropes Hormon s. Hypophyse.
 Gonorrhoe des Kindes, Behandlung 307.
 GRAEFESches Zeichen 135.
 Granulosazelltumor, Diagnose 290.
 — und Follikulinausscheidung 290.
 — Prognose 290.
 Granulosazelltumoren 289.
 — pathologische Anatomie 289.
 — Symptomatologie 289.
 — Therapie 290.
 Gravidität 279.
 — Prolan in der 279.
 Grundumsatz bei Morbus Basedow 142, 152.
 Gynäkomastie 299.
 Hahnenkammtest 268.
 Hemianopsie, bitemporale 51.
 Hermaphroditismus 294ff.
 — ambiglandularis 294.
 — Diagnose 296.
 — Therapie 296.
 — verus 294.
 Herzinsuffizienz und Schilddrüse 188.
 Hirsutismus 250.
 Hoden, Anatomie 263.
 — generativer Apparat 263.
 — Sertolizellen 264.
 — Zwischenzellen 263.
 Hodentumoren, feminisierende 298.
 Homosexualität 299.
 Hormone, Allgemeines 1ff.
 — Beziehungen zu den Fermenten 5.
 — — zu den Vitaminen 4.
 — Bildung und Abgabe 5.
 — Nachweis in Körperflüssigkeiten 312ff.
 — Wirkungsweise 3.
 Hormontherapie 12.
 Hypergenitalismus s. auch Granulosazelltumoren.
 — der Frau 289.
 — des Mannes 289.
 Hyperparathyreoidismus s. Ostitis fibrosa generalisata.
 Hypersexualität, Therapie 116.
 Hyperthyreose s. Morbus Basedow.
 Hypertonie und Nebennieren 261.
 Hyperventilationstetanie 211.
 Hypogenitalismus 284.
 Hypoglykämie s. auch Zuckermangelkrankheit.
 — spontane 228ff.
 Hypoglykämischer Shock 226.
 Hypoparathyreoidismus s. Tetanie.
 Hypophyse, Adenome 45.
 — Adiuretin 32.
 — Anatomie 14.
 — antidiuretisches Hormon 32.
 — Arteriosklerose 108.
 — und Auge 110.
 — Beziehungen zum Zwischenhirn 42.
 — und Blutbild 109.
 — und Blutdruck 105.
 — und Brustdrüse 110.
 — Chiasmasyndrom 50.
 — corticotropes Hormon 27.
 — — — Nachweis im Blut und Harn 315.
 — und Diabetes mellitus 30.
 — diabetogene Substanz 29.
 — Eiweißstoffwechsellhormon 30.
 — und Eklampsie 107.
 — Erythrophorenhormon 31, 41.
 — Folgen der Hypophysektomie 19.
 — follikelstimulierendes Hormon 278.
 — und Gefäßsystem 105.
 — glandotrope Hormone 22, 37.

- Hypophyse, gonadotropes Hormon 24.
 — — — Nachweis 312.
 — — — Vorkommen im Blut 314.
 — — — im Harn 314.
 — und Haut 109.
 — Hinterlappen, Anatomie 17.
 — — Funktion 42.
 — — Hormone 31.
 — Hinterlappenhormone, Nachweis im Blut und Harn 317.
 — — Therapie mit 98ff.
 — Hormone 21ff.
 — Hormonnachweis 312ff.
 — Hormontransport 19, 33.
 — und Hypertonie 106.
 — infrasellare Tumoren 48, 50.
 — Intermedin 31, 41.
 — und Intestinaltrakt 108.
 — Kohlehydratstoffwechselkontrainsuläres Hormon 29.
 — — — und Adrenalin 240.
 — Krankheiten 44ff.
 — Lactationshormon, Therapie mit 91.
 — Luteinisierungshormon 279.
 — mammotroper Faktor 28.
 — Melanophorenhormon 31, 41.
 — — Nachweis im Blut und Harn 317.
 — und Nierenerkrankungen 106.
 — Oxytocin 31.
 — — und Geburt 281.
 — pankreatropes Hormon 28.
 — — — Nachweis 316.
 — parasellare Tumoren 50.
 — parathyreotropes Hormon 28.
 — Physiologie 19ff.
 — Portalsystem 17, 34.
 — präsellare Tumoren 50.
 — Prolactin 28, 281.
 — — Nachweis im Harn 316.
 — Rachendachhypophyse 19.
 — retrosellare Tumoren 50.
 — und Schwangerschaftsniere 107.
 — Stoffwechselhormone 28, 30, 40.
 — suprasellare Tumoren 48.
 — thyreotropes Hormon 27.
 — — — Nachweis im Harn 315.
 — Tumoren der — und Nachbarschaft 45ff.
 — und Ulcuskrankheit 108.
 — Vasopressin 31.
- Hypophyse, Vorderlappen, Anatomie 15.
 — — Funktionen 35.
 — — Hormone 21.
 — Wachstumshormon 28, 40.
 — — Nachweis im Harn 316.
 — — und Pubertät 277.
 — — und Zahnsystem 110.
 — Zwischenlappen, Anatomie 16.
 — — Funktionen 41.
 — — Hormone 31.
- Hypophysenhinterlappen, Handelspräparate aus 100.
 — Implantation des 105.
 — und Thymusextrakt 102.
- Hypophysentumoren und benachbarte Nerven 50.
 — und bitemporale Hemianopsie 51.
 — Diagnose 52.
 — operative Therapie 54.
 — Radiumbestrahlung 54.
 — und Stauungspapille 52.
 — Strahlentherapie 53.
 — und zentrale Skotome 51.
- Hypophysenvorderlappen, Handelspräparate aus 94.
 — Implantation von 92.
- Hypophysenvorderlappenhormone, Therapie mit 90ff.
- Hypophysenvorderlappensuffizienz 80.
 — Anorexie bei 80.
 — Formen 83.
 — Hormonbehandlung 95.
 — Insulintherapie 231.
 — Psyche bei 82.
 — Stoffwechsel bei 81.
 — Therapie mit Nebennierenrindenpräparaten 258.
- Hypothyreosen 160ff.
- Infantilismus, hypophysärer 65.
 — myxödematöser 171.
- Infektionen, Therapie mit Nebennierenrindenpräparaten 259.
- Inkrete 1.
- Inselorgan, Adenome 229.
 — Anatomie 224.
 — Blutversorgung 224.
 — und Eiweißstoffwechsel 225.
 — Entfernung 225.
 — und Fettstoffwechsel 225.
 — und Ketonkörperbildung 225.
 — und Kohlehydratstoffwechsel 225.
 — α - und β -Zellen 224.
- Insulärer Diabetes 227.
- Insulin 224ff.
 — und Adrenalin 226.
 — Bildungsstätte 224.
 — Chemie 224.
 — und hypoglykämischer Shock 226.
 — und Hypophysenvorderlappen 226.
 — Nachweis im Blut 318.
 — Steuerung der Bildung von 226.
 — Testmethode 225.
 — und Thyroxin 226.
 — Vorkommen 227.
- Insulintherapie 230.
 — und hypophysäre Magersucht 231.
 — Leberkrankheiten und 231.
 — und Morbus Basedow 231.
 — und Schizophrenie 231.
 — Unterernährung und 230.
- Intermedin s. Hypophyse.
- Interrenalismus s. genito-adrenales Syndrom 250.
- Intersexualität 293ff.
 — hormonale 297.
 — zygotische 293.
- Jod, Gehalt des Blutes an 121.
 — — der Schilddrüse 121.
- Jodbasedow 150.
- Kalkgehalt des Blutes 190.
 — des Harnes 190.
- Kalkstoffwechsel und Epithelkörperchen 190.
- Kastration, Behandlung 299, 305.
 — Folgen beim Tier 264.
 — bei der Frau 285.
 — beim Manne 284.
 — Pubertät 284.
 — und Wachstum 284.
- Keimdrüsen 262.
 — und Altern 265.
 — Anatomie 263ff.
 — Entwicklungsgeschichte 262.
 — Krankheiten 284.
 — Physiologie 264ff.
 — Rolle bei anderen Krankheiten 308f.
 — Störungen beim Weibe 287.
 — und Tumorkrankheiten 310.
- Keimdrüsenimplantation 299f.
- Klimakterium 281.
 — Behandlung 307.
 — und Basedow 151.
 — der Frau 288.
 — des Mannes 288.

- Knochenregeneration und
 Hormonbehandlung 187.
 Konstitution, hypothyreoti-
 sche 166.
 — spasmophile 213.
 — thyreotische 148.
 Kontrainsuläres Hormon s.
 Hypophyse.
 Korrelationen 35.
 Kraniopharyngiom 52.
 Kretinenhüfte 173.
 Kretinismus 171 ff.
 — Ätiologie 178.
 — Affektleben bei 176.
 — Blutbild bei 175.
 — Dentition bei 174.
 — Diagnose 179.
 — Differentialdiagnose 179.
 — Gefäßsystem bei 175.
 — Gehör bei 176.
 — Gelenkveränderungen bei
 173.
 — genitale Entwicklung bei
 174.
 — Gesichtsbildung bei 173.
 — Haare bei 174.
 — Haut bei 174.
 — Hypophyse bei 174, 177.
 — Jodgehalt des Blutes bei
 175.
 — Jodprophylaxe bei 180.
 — Kapillaren bei 175.
 — Kropf bei 174.
 — und Kropf 178.
 — Muskulatur bei 174.
 — Nervensystem bei 175.
 — pathologische Anatomie
 177 f.
 — Prognose 179.
 — Psyche bei 176.
 — Sauerstoffverbrauch bei
 175.
 — Schilddrüse bei 174.
 — Schilddrüsentherapie bei
 180.
 — Schwerhörigkeit bei 177.
 — — Ursache 177.
 — Skelet bei 173, 177.
 — Sprache bei 175.
 — Sterilisation bei 180.
 — Symptomatologie 172.
 — Therapie 180.
 — Verlauf 179.
 — Vorkommen 171 f.
 — Zahnbildung bei 174.
 Kropfherz 151.
 Kryptorchismus, Hormonbe-
 handlung 97.

 LANGERHANSISCHE Inseln 224.
 LAURENCE-MOON-BIEDLSCHES
 Krankheits 79.
 LEYDIGSCHE Zwischenzellen
 264.
 Lipodystrophie und Schild-
 drüse 188.

 Macrogenitosomia praecox
 114.
 Magenatonie, Hormonbehand-
 lung 98.
 Magentetanie 211.
 Magersucht, hypophysäre s.
 Hypophysenvorder-
 lappeninsuffizienz.
 — postpuerale s. Hypophy-
 senvorderlappeninsuffi-
 zienz.
 Marmorknochenkrankheit und
 Epithelkörperchen 218.
 Maternitätstetanie 209.
 Melanophorenhormon s. Hy-
 pophyse.
 Menformon s. Oestron.
 Meningiom 52.
 Menstruation 279.
 Menstruationstetanie 209.
 MOEBIUSSCHE Zeichen 135.
 Morbus Basedow 133 ff.
 — — Ätiologie 148 ff.
 — — apoplektiforme Anfälle
 bei 141.
 — — Arbeitsstoffwechsel bei
 143.
 — — Arrhythmia perpetua
 bei 138.
 — — Augensymptome 134 ff.
 — — Azidose bei 144.
 — — Blutbild bei 140.
 — — Blutdruck bei 137.
 — — Blutplättchen bei 140.
 — — Blutsenkung bei 140.
 — — Blutzucker bei 143.
 — — bulbäre Symptome bei
 141 f.
 — — bei Carcinom der
 Schilddrüse 150.
 — — chirurgische Behand-
 lung 159.
 — — Coma bei 142.
 — — DALRYMPLESCHE Zeichen
 bei 135.
 — — Dekompensation bei
 138.
 — — Diabetes mellitus und
 143.
 — — Diagnose 152.
 — — Differentialdiagnose
 152.
 — — Dijodthyrosintherapie
 bei 157.
 — — Durchfälle bei 139.
 — — Eiweißumsatz bei 143.
 — — Elektrokardiogramm
 bei 138.
 — — und Encephalitis 147.
 — — epileptiforme Anfälle
 bei 141.
 — — Erbrechen bei 139.
 — — und Erkrankungen der
 Tonsillen 149.
 — — Ernährung bei 154.

 Morbus Basedow, Erweiterung
 der Lidspalte bei 135.
 — — Exophthalmus (Ätio-
 logie) 147.
 — — Fluor-Natriumtherapie
 bei 157.
 — — Formes frustes 151.
 — — und Gelenkrheumatis-
 mus 149.
 — — Gerinnungszeit des
 Blutes bei 140.
 — — Gesichtsfeldeinschrän-
 kung bei 136.
 — — Glotzauge bei 134.
 — — GRAEFESCHES Zeichen
 bei 135.
 — — Gravidität bei 144.
 — — Grundumsatz bei 142 f.
 — — Haut bei 139.
 — — hyperpyretische Tem-
 peraturen bei 144.
 — — Hypophyse und 147.
 — — Hypophysenbestrah-
 lung bei 158.
 — — Hypophysentätigkeit
 bei 145.
 — — Hysterie bei 142.
 — — Ikterus bei 139.
 — — und Infektionskrank-
 heiten 149.
 — — Inkretdrüsen bei 144.
 — — Insulintherapie 231.
 — — und Jod 150.
 — — Jodgehalt des Blutes
 bei 144.
 — — Jodstoffwechsel bei
 144.
 — — Jodtherapie 156.
 — — Kataraktbildung bei
 136.
 — — Keimdrüsenfunktion
 bei 144 f.
 — — und Klimakterium 151.
 — — Kohlehydratstoff-
 wechsel bei 143.
 — — und Kohlenoxydvergif-
 tung 147.
 — — Körpertemperatur und
 144.
 — — Kreislauf bei 136 ff.,
 148.
 — — Kymogramm bei 137 f.
 — — Lähmungserscheinun-
 gen peripherer Ner-
 ven bei 141.
 — — Leberfunktion bei 139.
 — — Leukonychie bei 140.
 — — Luxatio bulbi bei 134.
 — — Lymphocytose bei 140.
 — — Magensekretion bei 139.
 — — medikamentöse Thera-
 pie bei 154.
 — — Milchsäure im Blut bei
 143.
 — — Mineralstoffwechsel bei
 144.

- Morbus Basedow, MOEBIUS-
sches Zeichen bei 135.
— — monosymptomatische
Formen 151.
— — Muskulatur bei 141.
— — MÜSSERSCHES Zeichen
bei 136.
— — Myasthenia gravis bei
141.
— — Nebennieren bei 145.
— — nervöse Erregbarkeit
bei 140f.
— — Operationsvorbereitung
bei 157.
— — Osteomalacie bei 140.
— — Panophthalmie bei 135.
— — Pathogenese 146.
— — pathologische Anatomie
145f.
— — perniziöse Anämie bei
140.
— — Prognose 151f.
— — Protrusio Bulbi bei 134.
— — psychisches Verhalten
bei 141.
— — Psychosen bei 142.
— — QUINCKESCHES Ödem
bei 140.
— — RAYNAUDSche Gangrän
bei 140.
— — REARDSche Formel bei
137.
— — REID-HUNTSche Reak-
tion 152f.
— — Rhythmusstörungen
des Herzens bei 138.
— — Röntgentherapie 158.
— — Sanatoriumsaufenthalt
bei 154.
— — Sauerstoffverbrauch
bei 142f.
— — Sehnenreflexe bei 141.
— — Singultus bei 139.
— — Skeletwachstum bei
140.
— — Sklerodermie bei 140.
— — spezifisch dynamische
Wirkung bei 143.
— — STELLWAGSches Zei-
chen bei 135.
— — Symptomatologie
133ff.
— — und Syphilis 150.
— — Tachykardie bei 136.
— — Therapie 153ff.
— — — allgemeine Maß-
nahmen 153f.
— — — der Kreislaufstörun-
gen 155f.
— — und Thymus 223.
— — Thymusdrüse bei 145.
— — und Thyreoiditis 149.
— — thyreotoxische Krisen
bei 152.
— — Tierblutbehandlung
157.
- Morbus Basedow, Tremor bei
140f.
— — und Unfall 149.
— — vegetatives Nerven-
system bei 141.
— — Verdauungsorgane bei
139.
— — Verhalten des Haar-
wuchses bei 140.
— — — des Herzens bei
137f.
— — — der Nägel bei 140.
— — — der Schilddrüse 134.
— — Verlauf 151f.
— — Viscosität des Blutes
bei 140.
— — Vitamintherapie 157.
— — Vorkommen 133.
— — Wachstum bei 140.
— — Wasserstoffwechsel bei
144.
— — weißes Blutbild bei 140.
— — zentralnervöse Sym-
ptome bei 141.
— Cushing 67ff.
— — und genito-adrenales
Syndrom 251.
— — Hormonbehandlung 97.
— — inkretorisches System
und 70.
— — Interrenalismus und 73,
74.
— — Kreislauf und 71.
— — Osteoporose und 70.
— — Stoffwechsel und 69.
— — Striae und 71.
— Froehlich s. Dystrophia
adiposogenitalis.
— Paget und Epithelkörper-
chen 218.
Mutterinstinkt 281.
Myasthenie 223.
Myositis ossificans und Epi-
thelkörperchen 218.
Myxödem 160ff.
— Ätiologie 166.
— Atmung bei 162.
— Blutbild bei 162.
— Blutdruck bei 161.
— deformierende Arthritis
und 167.
— Diagnose 167.
— Differentialdiagnose 167.
— Eiweißgehalt des Blutes
bei 163.
— des Erwachsenen 160ff.
— Gehörstörung bei 164.
— Haare bei 161.
— Haut bei 160.
— Herz bei 162.
— Herzinsuffizienz bei 162.
— Hypophyse bei 163.
— Infektionen und 166.
— inkomplette Formen 167.
— Jodgehalt des Blutes bei
165.
- Myxödem, Keimdrüsen bei
163.
— kindliches 168ff.
— — Ätiologie 170.
— — Äthyreose bei 170.
— — Formen 171.
— — Gehör bei 170.
— — geistige Entwicklung
bei 169f.
— — Geschlechtsentwicklung
bei 169.
— — Knochenkerne bei 168.
— — Motorik bei 169f.
— — Pathogenese 170.
— — pathologische Anatomie
170.
— — Prognose 171.
— — Verlauf 171.
— — Wachstum 168.
— — Zahnsystem bei 168.
— Kohlehydratstoffwechsel
bei 165.
— Körpertemperatur bei 162.
— Kreislauf bei 161.
— Kreatinstoffwechsel bei
165.
— Kymogramm bei 162.
— Magensekretion bei 163.
— und Menopause 166.
— Mineralstoffwechsel bei 165.
— Motorik bei 164.
— Nägel bei 161.
— Nervensystem bei 163.
— Obstipation bei 163.
— Pathogenese 166.
— pathologische Anatomie
165f.
— und perniziöse Anämie 162.
— Prognose 167.
— Psyche bei 163, 164.
— Psychosen bei 164.
— Schilddrüse bei 163.
— Schleimhäute bei 160.
— Sinnesfunktionen bei 164.
— spezifisch dynamische Wir-
kung bei 165.
— Stickstoffausscheidung bei
165.
— Stoffwechsel bei 164.
— Symptomatologie 160ff.
— Therapie 183.
— Verlauf 167.
— Vorkommen 160.
— Wasserstoffwechsel bei 165.
- Nanosomia pituitaria s.
Zwergwuchs.
Nebennieren 231ff.
— akzessorische 232.
— Anatomie 231ff.
— und Ascorbinsäure 240.
— Blutversorgung 232.
— Gewicht 232.
— Glutathion 240.
— und Hypertonie 261.

- Nebennieren und Hypophyse 237.
 — Hypoplasie 244.
 — und Infektionskrankheiten 260.
 — und juvenile Gangrän 262.
 — Nervenversorgung 232.
 — und Sexualität 250.
 Nebennierenentfernung, Blutdruck bei 235.
 — Folgen 234f.
 — Kohlehydratstoffwechsel bei 236.
 — Mineralstoffwechsel bei 235.
 — Muskelschwäche bei 235.
 — Stoffwechsel bei 235.
 — Wasserstoffwechsel bei 235.
 Nebenniereninsuffizienz, akute 247.
 Nebennierenmark s. auch Adrenalin.
 — Anatomisches 233.
 — Paragangliome 256.
 — Physiologie 238.
 Nebennierenpräparate, Therapie des renalen Diabetes mit 260.
 — — der Verbrennungen mit 260.
 Nebennierenrinde, Anatomie 232.
 — Beziehungen zum Mark 240.
 — Cholesteringehalt der 233.
 — Hyperfunktion 250.
 — Hypofunktion 241ff.
 — Physiologie 234ff.
 — Zonen 232.
 Nebennierenrindenhormon, Ausfallerscheinungen und 237.
 — Nachweis im Blut und Harn 319.
 Nebennierenrindenpräparate 259.
 — Therapie mit 258f.
 — — der Diphtherie 259.
 — — der Muskeldystrophie 260.
 — — der Psoriasis 260.
 — — des Schwangerschafts-
 erbrechens mit 159.
 Nebenschilddrüsen s. Epithel-
 körperchen.
 Nebenschilddrüsenepilepsie 210.
 Nephrolithiasis, Hormonbe-
 handlung 104.
 Nephrose, Hormonbehand-
 lung 186.
 Neurofibromatose und Akro-
 megalie 59
 Neurokrimie 2.
 Novadrenin 239.
 Nykturie bei hypophysären
 Krankheiten 90.
 Oestradiol 271.
 Oestriol 271.
 Oestron 271.
 Oligurie, habituelle 90.
 — Hormonbehandlung 98.
 Osteomalacie und Epithelkör-
 perchen 219.
 Ostitis fibrosa generalisata
 194ff.
 — — — Ätiologie 199.
 — — — Arteriosklerose bei
 197.
 — — — Blutbild bei 197.
 — — — Cysten bei 196.
 — — — Diagnose 200.
 — — — Differentialdiagnose
 200.
 — — — dissezierende Re-
 sorption bei 199.
 — — — elektrische Erreg-
 barkeit bei 197.
 — — — Granulationstumo-
 ren bei 198.
 — — — Kalkstoffwechsel
 bei 196f.
 — — — Kreislauf bei 197.
 — — — Nierensteine bei
 197.
 — — — Operation bei 201.
 — — — Pathogenese 199.
 — — — pathologische Ana-
 tomie 198f.
 — — — Phosphorstoffwech-
 sel bei 196.
 — — — Prognose 201.
 — — — Röntgentherapie
 202.
 — — — Röntgenunter-
 suchung bei 196.
 — — — Spontanfrakturen
 bei 195.
 — — — Symptomatologie
 194ff.
 — — — und Tetanie 202.
 — — — Therapie 201.
 — — — Verhalten der Epi-
 thelkörperchen
 bei 198.
 — — — Verlauf 201.
 Ovar, Anatomie 264.
 Ovarialtumoren, virilisierende
 297.
 Oxytocin s. Hypophyse.
 Pankreas s. Inselorgan.
 Pankreatropes Hormon s.
 Hypophyse.
 Paragangliome, Anfälle bei
 256.
 — Diagnose 257.
 — Herz bei 257.
 Paragangliome des Neben-
 nierenmarkes 256ff.
 — Operation bei 257.
 — pathologische Anatomie
 257.
 — Prognose 257.
 — Symptomatologie 256.
 — Therapie 257.
 Parathormon 190ff.
 — und A.T. 10 194.
 — Funktionen 193.
 — Nachweis im Blut 318.
 — Standardisierung 194.
 — und Vitamin D 194.
 — Wirkungen 191.
 Periarthritis destruens endo-
 crina 187, 309.
 Pfötchenstellung der Hände
 202.
 Phäochromocytome s. Para-
 gangliome.
 Phosphorgehalt des Blutes
 190.
 Phosphorstoffwechsel und
 Epithelkörperchen 190.
 Placenta 279.
 Pluriglanduläre Insuffizienz
 310.
 Prägnanzstoffe, Beziehungen
 zueinander 273.
 — Wirkungsweise 274.
 — männliche, Bildung 269.
 — — Chemie 268.
 — — Einheit für 268.
 — — Propionsäureester 269.
 — — Test für 268.
 — — Testmethode 319.
 — — Vorkommen im Harn
 321.
 — — Wirkungen 270.
 — — weibliche 270ff.
 — — Bildung 271.
 — — Chemie 270ff.
 — — Einheit 271.
 — — Gehalt des Harnes an
 271.
 — — Test 270, 320.
 — — Vorkommen 271.
 — — — im Harn 321.
 — — Wirkungen 272.
 Pregnanliol 273.
 Pregnenilonon 307.
 Progesteron 273.
 — Bildungsstätte 273.
 — Einheit 273.
 — Test 273.
 — Therapie mit 307.
 — Wirkungen 273.
 Progynon s. Oestron.
 Prolactin s. Hypophyse.
 Prostatahypertrophie, Be-
 handlung 305.
 — und Keimdrüsen 309.
 Protaminsulin 230.
 Proteohormone 3.

- Pseudohermaphroditismus s. auch Hermaphroditismus.
 — femininus 255, 296.
 — masculinus 295.
 Psoriasis, Therapie 260.
 Pubertät 277.
 — und Wachstumshormon 277.
 Pubertätsdrüse 270.
 Pubertas praecox 290.
 — — Formen 292.
 — — und Granulosazelltumoren 291.
 — — und Hodentumoren 291.
 — — hormonale 291.
 — — konstitutionelle 290.
 — — und Nebennierenrindentumoren 252.
 — — zentralnervöse 291.
 — und Zirbeltumoren 114f.
- RAYNAUDSche Gangrän und Nebennieren 263.
 READSche Formel 137.
 RECKLINGHAUSENSche Krankheit s. Ostitis fibrosa generalisata.
 REIT-HUNTSche Reaktion 318.
 Retinitis pigmentosa 79.
 Rheumatismus thyreoprivus chronicus 188.
 Riesenwuchs 62.
- Schilddrüse s. auch Thyroxin.
 — und Acetonitrilresistenz 129.
 — Anatomie 116f.
 — Aplasie 118.
 — und Atmung 127.
 — und Blut 128.
 — und Blutdruck 126.
 — Blutversorgung 116f.
 — Carcinom 150.
 — und Cholesteringehalt des Blutes 125.
 — und chronische Arthritis 187.
 — dystopische Hypoplasie 118.
 — Einfluß der Ernährung auf 131.
 — und Eiweißstoffwechsel 124.
 — und Federkleid 128.
 — und Fettstoffwechsel 124.
 — und Fettsucht 187.
 — Funktionszustand 119.
 — und Gasstoffwechsel 123.
 — Gewicht 117.
 — GOLGI-Apparat 120.
 — Gravidität und 119.
- Schilddrüse und Großhirnfunktionen 127.
 — Handelspräparate aus 182.
 — und Haut 128.
 — Jodgehalt 121.
 — und Kohlehydratstoffwechsel 125.
 — Kolloid 118.
 — Krankheiten 133ff.
 — und Kreislauf 126f.
 — und Lebensalter 119, 132.
 — Lobus pyramidalis 116.
 — Menstruation 132.
 — und Metamorphose 129.
 — und Mineralstoffwechsel 125.
 — und Minutenvolumen 126.
 — und Nervensystem 127.
 — Nervenversorgung 117.
 — und Nieren 127.
 — und Organfunktionen 126ff.
 — und Perspiratio insensibilis 125.
 — Physiologie 120ff.
 — und Pulsfrequenz 126.
 — und Purinstoffwechsel 124.
 — und Quaddelzeit 125.
 — Regulation 130ff.
 — — durch Dijodthyrosin 131.
 — und Schlagvolumen 126.
 — und Skelettwachstum 128.
 — und spezifisch dynamische Wirkung 124.
 — und Stoffwechsel 123ff.
 — und Sympathicus 130.
 — Terminalreticulum 117.
 — und thyreotropes Hormon 131.
 — Umweltfaktoren und 131.
 — Varietäten 117.
 — vaskuläre Symptome der — bei Morbus Basedow 134.
 — und Verdauungsorgane 127.
 — und Vitamine 132.
 — und Wachstum 128.
 — und Wachstumshormon der Hypophyse 128.
 — und Wärmeregulation 124.
 — und Wasserstoffwechsel 125.
 — und Winterschlaf 132.
 — und zirkulierende Blutmenge 126.
- Schilddrüsenexstirpation bei Herzinsuffizienz 188.
 Schilddrüsenhormon, Auswertung von 182.
 Schilddrüsentherapie 180, 181.
 Schizophrenie, Insulinhockbehandlung 231.
- Schwangerenarnpräparate, Therapie mit 92.
 Schwangerschaftserbrechen, Therapie 259.
 Schwangerschaftsreaktion 313.
 Sellaprofilfläche 46.
 Seminom 299.
 SERTOLISche Zellen 269.
 Sexualhormone 267ff. (s. auch Prägangsstoffe).
 — Handelspräparate 301.
 — Nachweis im Blut und Harn 319ff.
 — paradoxe Therapie mit 308.
 — Therapie mit 299ff.
 — — mit männlichen 304f.
 — — mit weiblichen 305f.
 Sexualität s. Geschlechtlichkeit.
 Sexualstörungen, Hormonbehandlung 98.
 Sexualzentrum 277.
 SIMMONDSche Krankheit s. Hypophysenvorderlappeninsuffizienz.
 Sklerodactylie 64.
 Sklerodermie 219.
 — und Epithelkörperchen 219.
 — und Schilddrüse 188.
 Späteunuchoidismus 286.
 Spätkastrat 284.
 Spasmophilie 212.
 — Therapie 217.
 Splanchnomegalie 59.
 Spontane Hypoglykämie, Hypophysenvorderlappeninsuffizienz und 81.
 STANNIUSsche Körper 224.
 Status thymico-lymphaticus 223.
 Staubeffekt 226.
 STELLWAGSches Zeichen 135.
 Stilbene 274.
 Struma basedowiana 145.
 — basedowificata 145.
 Surpheninsulin 230.
 Sympathin 2.
 Synprolan 92.
- Terminalreticulum der Schilddrüse 117.
 Testosteron 268.
 — Vorkommen 269.
 Tetanie 202ff.
 — Ätiologie 213f.
 — Anfall 202ff.
 — Carpopedalspasmen bei 203.
 — Chronaxie bei 206.
 — CHVOSTEKsches Zeichen 205.
 — Dentindefekt am Nagezahn der Ratte bei 192.
 — Dentindefekte bei 207.

- Tetanie, Diagnose 215.
 — elektrische Erregbarkeit 206.
 — Elektrokardiogramm bei 204, 207.
 — und Epilepsie 203, 210.
 — ERBSches Zeichen 206.
 — experimentelle 192.
 — Formen 208ff.
 — Geburtshelferstellung der Hände bei 202.
 — Gravidität und 209.
 — Guanidin bei 208.
 — und Guanidinkrämpfe 192.
 — Hyperventilations- 211.
 — idiopathische 208.
 — Infektionskrankheiten und 209.
 — der Kinder 212.
 — Krämpfe bei 192.
 — Laryngospasmus bei 203.
 — Linsentrübungen bei 206.
 — Magen- und Darmerkrankungen und 211.
 — — und Darmstörungen bei 207.
 — Menstruation und 209.
 — Mineralstoffwechsel bei 208.
 — parathyreoprive 209f.
 — Pathogenese 213f.
 — pathologische Anatomie 212f.
 — Pfötchenstellung der Hände bei 202.
 — Prognose 214.
 — relative 210.
 — Risor sardonius bei 203.
 — SCHLESINGERSches Zeichen 205.
 — Status tetanicus 205.
 — Symptomatologie 202ff.
 — Symptome außerhalb des Anfalls 205ff.
 — Therapie 215f.
 — — des Anfalls 217.
 — traumatische 210.
 — TROUSSEAU'sches Zeichen 205.
 — Verlauf 214f.
 Tetanietyp 213.
 Theelin s. Oestron.
- Thrombose, Hormonbehandlung 187.
 Thymektomie 221.
 Thymocrescin 221.
 Thymocyten 220.
 Thymus, Altersinvolution 221.
 — Anatomie 220.
 — Gewicht 221.
 — HASSALSche Körperchen und 220.
 — und Keimdrüsen 222.
 — und Krankheiten 222f.
 — und Mineralstoffwechsel 222.
 — und Morbus Basedow 222.
 — Myasthenie 223.
 — Physiologie 221f.
 — Therapie mit Thymus-extrakten 223.
 — Thymusextrakt 221.
 — Wachstum und 221.
 Thymusasthma 222.
 Thymustumoren 223.
 Thyreodektomiezellen 163.
 Thyreoglobulin 122.
 Thyreoidismus 151.
 Thyreoiditis 149.
 Thyreotoxikosen 150f. (s. auch Morbus Basedow).
 Thyreotoxische Krisen 152.
 Thyreotropes Hormon s. Hypophyse.
 Thyroxin 120ff. (s. auch Schilddrüse).
 — Angriffsort und Wirkungsweise 129ff.
 — Chemie 120.
 — Nachweis im Blut 318.
 — als Pharmakon 122.
 — Sauerstoffverbrauch und 123.
 — Therapie mit 180.
 Toxisches Adenom 145, 150.
 Ulcuskrankheit und Epithelkörperchen 221.
 Vasoligatur 266.
 — nach STEINACH 300.
 Vasopressin s. Hypophyse.
 Verjüngung und Keimdrüsen 265.
- Vesikulardrüsentest 268.
 Virilismus s. genito-adrenales Syndrom.
 — primärer 251.
 — sekundärer 251.
 VOEGTLIN-Einheiten 99.
 Vollsatz 180.
- Wachstumshormon s. Hypophyse.
 Wasservergiftung 107.
 WELSH-Zellen 190.
 Wundheilung, Hormonbehandlung 187.
- Zirbeldrüse, Anatomie 111.
 — Exstirpation 113.
 — und gonadotrope Hypophysenhormone 113.
 — Krankheiten 114f.
 — Physiologie 113f.
 — und Sexualität 113.
 — Therapie mit Extrakten aus 116.
 — Tumoren 114f.
 — — Diagnose 116.
 — — Differentialdiagnose 116.
 — — pathologische Anatomie 115.
 — — Symptomatologie 114.
 — — Therapie 116.
 — — Verlauf und Prognose 115f.
- Zuckermangelkrankheit 228ff.
 — cerebrale Affektionen bei 229.
 — Diagnose 229.
 — Differentialdiagnose 229.
 — Koma bei 228.
 — pathologische Anatomie 229.
 — Prognose 229.
 — Therapie 230.
 — Verlauf 229.
 Zwerchwuchs, hypophysärer 65.
 — — Hormonbehandlung 96.
 Zwischenzellen 269.
 Zwitter, hormonaler 265.
 Zwitterstoffe 274.