

(Aus dem Pathologischen Institut des städtischen Krankenhauses Charlottenburg-Westend. — Prof. Dr. W. Ceelen.)

Über Zwischenhirnveränderungen bei Diabetes insipidus.

Von

Dr. H. Kiyono (Japan).

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 25. Januar 1925.)

Die vielen bisher ungelösten Probleme, die die Pathologie der menschlichen Hypophyse aufwirft, haben eine ungeheure Literatur hervorgebracht. So wurden die entwicklungsgeschichtlichen Verhältnisse und namentlich das häufige Auffinden von Hypophysenresten im Rachen oder das Auftreten des fötalen Ductus craniopharyngeus von zahlreichen Untersuchern eingehend studiert (Haberfeld, Arai u. a.).

Die moderne innere Sekretions- und Konstitutionsforschung hat der Hypophysenpathologie neue Wege gewiesen, und die Autoren haben dabei ihr Augenmerk auf die Beziehungen, die zwischen Hypophyse und Zwischenhirn bestehen, gerichtet. Aber trotz der vielen Arbeiten gibt es noch jetzt hier manche Streitfragen und dunkle Probleme zu lösen.

Ganz jüngst schließt *Gottlieb* aus großen statistischen Studien, daß die Krankheitsscheinungen im Hypophysengebiet sowohl in Tumoren aller Drüsenabschnitte als auch in abnormer Kleinheit der Drüse oder ihrer einzelner Teile, also schließlich auch in einer Druckatrophie infolge von außerhalb gegen sie anwachsender Geschwülste oder eines gegen sie andrängenden Hydrocephalus bestehen können. Durch diese Störungen wird entweder der Vorderlappen in seiner Sekretbildung beschränkt oder die Sekretbahn durch Hinterlappen, Stiel und Infundibulum zum Gehirn wird behindert, zusammengepreßt, zerstört. Es wird also ein zu geringes oder ein falsches Sekret in die Gehirnsubstanz der Regio subthalamica ausgegossen. Dort erleidet infolgedessen die normale Wirkung des Hypophysensekretes auf gewisse Zentren eine Änderung, die zu Folgeerscheinungen führen kann.

R. Greving stellt in seinem Bericht „Physiologie der vegetativen Zentren im Zwischenhirn“ die Funktionen auf, die vom Zwischenhirn beeinflußt werden: die Innervation der glatten Muskulatur des Auges, die Zusammenziehungen der Blase und der Gebärmutter, die Wärmeregula-

tion, die Vasomotilität und die Schweiß-, Tränen-, Speichel- und Talgabsonderung, der Wasserhaushalt, Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel und die trophischen Einflüsse auf die Haut und deren Fettposter. Trotzdem ist es bekannt, daß wir über die Einzelheiten und das „Wie“ noch sehr geringe Kenntnisse haben. Eine große Zahl von Arbeiten, die über die Funktionen des Zwischenhirns entstanden sind, beschäftigen sich ausschließlich mit der Erklärung des Diabetes insipidus. Die älteren Forscher (*Schäfer* und *Herring*) betrachten die Hyperfunktion der Hypophyse als Ursache des Diabetes insipidus. Diese Annahme konnte später nicht bestätigt werden, vielmehr ist man jetzt mehr geneigt, eine Veränderung oder das Fehlen der Funktion der Hypophyse, und zwar besonders des Hinterlappens für die Genese des Diabetes insipidus in Betracht zu ziehen (v. d. *Velden*, *C. Römer* u. a.). Eine andere Reihe von Forschern glaubt an eine extrahypophysäre Ursache der Entstehung des Diabetes insipidus (*E. Meyer*, *R. Meyer*, *Bisch*, *F. H. Lewy* u. a.). Demgegenüber steht es auf Grund zahlreicher Sektionsbefunde und experimenteller Eingriffe fest, daß die Symptome des Diabetes insipidus durch eine Erkrankung des Zwischenhirns hervorgerufen werden können (*Leschke*, *Aschner*, *Haussay* u. a.).

Herr Prof. Ceelen hat mir liebenswürdigerweise einen Fall von Diabetes insipidus überlassen, der im Krankenhaus Westend zur Sektion kam.

Ich habe mich besonders mit der Frage der Beziehungen des Diabetes insipidus zu *Tuber cinereum* und Hypophyse beschäftigt.

Es handelt sich um eine 59jährige Frau mit der klinischen Diagnose Diabetes insipidus, Kreislaufinsuffizienz. Die Patientin kam sterbend ins hiesige Krankenhaus und starb nach einigen Stunden. Klinisch soll seit 13 Jahren ein Diabetes insipidus bestehen, dessentwegen die Patientin wiederholt in verschiedenen Kliniken behandelt worden ist.

Aus der uns vom Rudolf Virchow-Krankenhaus freundlichst überlassenen Krankengeschichte, sowie aus den Angaben einer Kollegin, der die verstorbene Patientin bekannt war, geht folgendes hervor:

Familienanamnese: Vater an Diabetes, Mutter an Unterleibskrebs gestorben. In der Familie soll ein Fall von Addisonscher Krankheit aufgetreten sein.

Eigene Anamnese: Als Kind Scharlach, Masern, Diphtherie und Keuchhusten. Gute körperliche und geistige Entwicklung, Begabung über dem Durchschnitt. Mit 21 Jahren Typhus, seitdem häufiger Beschwerden, besonders nervöse Erschöpfung. Im Alter von 20—25 Jahren hatte Patientin eine Struma, die auf Behandlung zurückging. Von echten Basedowsymptomen ist nichts bekannt. Mit 35 Jahren Gelenkrheumatismus, seitdem dauernd kränklich. Seit 1910 großer Durst und Harndrang. Die Kranke läßt durchschnittlich pro Tag 8—12 l Urin. Chemische Untersuchung: Urin zuckerfrei; kein Eiweiß; Aceton und Acetessigsäure negativ. Seit 1912 neben der Polyurie und den Durstgefühlen zunehmende Fettsucht. Allgemeine Unruhe, zunehmendes Schwächegefühl. Eine Glykosurie hat niemals bestanden. Seit 1917 wurde Pat. mit Bestrahlung der Pankreasgegend und nicht näher bekannten Drüsenpräparaten behandelt. Status in den Jahren 1918—1920: Allgemeine Fettsucht. Zeitweise starke Gleichgewichts-

störung. Auffallende trophische Hautveränderungen an den Händen. Haut in großen Fetzen abschilfemd, sehr trocken. Stomatitis, Gingivitis. Die Zähne wurden lose, fielen z. T. aus. Psychiatrisches Verhalten normal, geistige Regsamkeit. Schlaf immer schlecht, da Pat. häufig Urin lassen mußte. Ohrensausen, Kopfschmerzen. 1920 Radikaloperation im Virchow-Krankenhaus wegen Otitis media, Fortbestand des Durstes und der Polyurie. Darmstörungen. Zunehmender physischer Kräfteverfall, taumelnder Gang, Schwerhörigkeit. Über Menstruationsstörungen oder Krankheitssymptome zu Beginn der Menopause ist nichts bekannt. Wa.R. negativ.

Sektionsnummer 353/1924: Anatomische Diagnose: Diabetes insipidus? Atrophie der Hypophyse (Gewicht 0,4 g). Sehr schwere indurierende Thyreoiditis beiderseits, besonders stark links, z. T. mit Verkalkung des Bindegewebes. Induration und fleckige Schwielenbildung in dem ziemlich voluminösen Pankreas. Schwere schwielige umschriebene Perinephritis an den oberen Nierenpolen beiderseits mit entsprechenden chronischen Entzündungserscheinungen in den Nierenabschnitten. Eigenartig schwefelgelbe Verfärbung und chronische Entzündung des Hilusfettgewebes der rechten Niere. Sehr schwere chronische Pyelitis. Ziemlich starke allgemeine Skleratheromatose besonders der Bauchaorta und der Gehirnarterien. Sehr starke Erweiterung der Harnblase mit muskulärer Wandhypertrophie. Chronische Urocystitis granularis in der Trigonumgegend. Eigentümliche Nekrosen in der Vaginalschleimhaut, stellenweise mit beginnender Geschwürsbildung. Hämorrhagische Endometritis. Großes Uterusmyom an der rechten Seite, kleinere intramurale Myome des atrophischen Uterus, Atrophie der Ovarien. Schwere chronische Bronchitis. Zahlreiche Bronchiektasen besonders in den Oberlappen. Ausgedehnte schiefrige Induration der Lunge. Sehr starker Kollaps der ganzen linken Lunge. Zahlreiche Pleurastränge links. Sehr starke Hypertrophie und fleckige Verfettung der rechten Herzkammer. Abgeheilte Endocarditis verr. mitr. mit Vascularisation der Klappen und Verdickung der zugehörigen Sehnenfäden. Thromben in den paravesicalen Venen. Stauungsmilz. Chronische Stauung und Induration der Leber. Stauung der Nieren. Schwere schleimige katarrhalische Colitis. Sehr starke allgemeine Fettsucht. Multiple, submuköse, hanfkorn große Geschwulstbildungen im Coecum, im Colon ascendens und Colon transversum.

Hypophyse: Makroskopisch klein, aber Form normal. Auf der Schnittfläche anscheinend kein Hinterlappen. Die dem Hinterlappen entsprechende Hypophysenkapsel ist verdickt. In der Umgebung des Hypophysenstiels keine Verwachsung, keine pathologische Veränderung.

Mikroskopisch: Im Vorderlappen sehr starke Hyperämie. Drüsenzellen mäßig diffus verfettet. An der Spitze des Vorderlappens basophile Zellen, die viel kleiner als gewöhnlich sind, und mäßig Vakuolen enthalten. Die eosinophilen Zellen reichlich vorhanden, aber der größte Teil von ihnen ist kleiner als normal. Färbung dunkler als gewöhnlich. Hauptzellen wenig vorhanden. Interstitielles Bindegewebe stark vermehrt, Drüsenschläuche klein, aus wenigen Zellen bestehend. An der Spitze des Vorderlappens ein sklerotischer Herd, in dem pyknotische Hauptzellenkerne auffallen. Im Vorderlappen vereinzelte Kolloidfollikel. In der Pars intermedia fast keine Bindegewebsschicht, sondern nur einige rudimentäre Kolloidcysten, die erst auf die Pars intermedia hinweisen (Abb. 1). Hinterlappen als ganz schmale Zone am hinteren Teil der Hypophyse gelegen. Am unteren Teil des Hinterlappens starke Rundzelleneinfiltration. Bei Giemsa spurenweise Pigment und vereinzelte Mastzellen. Der Stiel mit leichter diffuser lymphocytärer Infiltration. In der Hypophysenkapsel keine infiltrative Veränderungen (Abb. 2).

Pankreas: Interstitielles Bindegewebe stark vermehrt mit stellenweise lymphocytären Infiltration und atrophischen Drüsenzellen. Langerhanssche Inseln spärlich. Tubuli meistenteils deutlich atrophisch. Stellenweise völlig nekrotische Herde.

Schilddrüse, Makroskopisch: Völlig in Bindegewebe umgewandelt. Schnittfläche grauweiß, ohne Läppchenzeichnung. Kolloidbildung nicht zu erkennen.

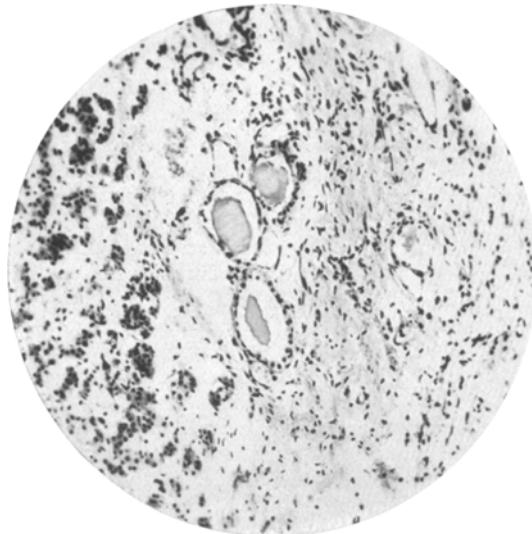


Abb. 1. Rudimentäre Colloidcysten der Pars intermedia.

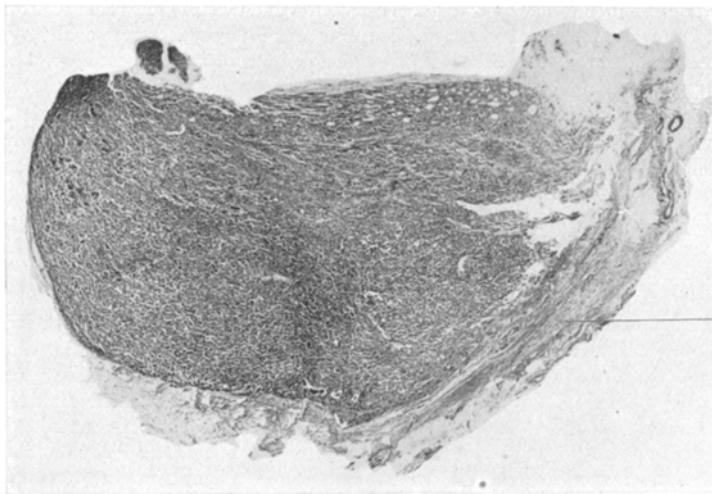


Abb. 2. Abgeplattete Hypophyse ; Hinterlappen (H.L.) stark atrophisch.

Mikroskopisch: Durch starke Bindegewebswucherung hochgradig atrophische Drüsenacini im ganzen Organ. Drüsenepithel netzförmig mit spärlichem Protoplasma verbunden, Zellgrenzen unscharf. Abgestoßene Zellen in den spärlichen

Drüsenlumina, ähnliches Bild wie bei der Neugeborenschilddrüse. Kolloidbildung nur stellenweise zu erkennen. Im Bindegewebe finden sich stellenweise starke lymphocytäre Infiltrationsherde (Abb. 3).

Epithelkörperchen: In normaler Lage an der hinteren Fläche der stark atrophenischen Schilddrüse. Makroskopisch kaum von Fettgewebe zu unterscheiden, weil sie mit Fettgewebe stark durchwachsen sind.

Mikroskopisch: Starke Hyperämie, Parenchym reichlich von Fettgewebe durchwuchert und in verschiedene kleine Nester angeordnet. Das Parenchym besteht aus größtenteils protoplasmaarmen Hauptzellen mit kleinen chromatinreichen Kernen. Stellenweise etwas größere helle Welshsche Zellen in gruppierter Anordnung.

Nebenniere: Bei Sudan III-Färbung Mark und Rinde mit groben Fettkörnchen sehr stark diffus durchsetzt. Nur stellenweise Rindenschicht frei von Fett. Marksubstanz etwas hyperämisch und fleckweise schmäler als normal. Vereinzelt kleine Rundzelleninfiltrate in der Marksubstanz und im Bereich der Intermediärzone.

Ovarium: Sehr starke Atrophie; nur vereinzelte Corpora albicantia; keine Follikel; starke Sklerose der Arterien, vielfach mit schwerer hyaliner Entartung der Media. Produktiv-schwielige Entzündung der Eierstockskapsel.

Epiphyse: Vollständiger Schwund des Parenchyms. Vereinzelte Rundzelleninfiltrate im Bindegewebe. Kleine Blutungen. Massenhaft Kalkkonkremente.

Zwischenhirn: *Makroskopisch* unverändert. Es wird ein breites Stück Parenchym vom Boden des Zwischenhirns ausgeschnitten, fixiert, in Paraffin eingebettet und in große Sagittalschnitte zerlegt.

Mikroskopisch: Im Infundibulum sehr starke diffuse Lymphocyteneinfiltrationen.

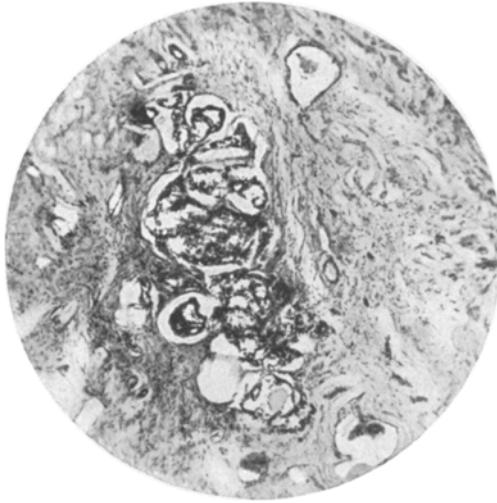


Abb. 3. Fibröse Atrophie der Schilddrüse mit Desquamation der Bläschen.

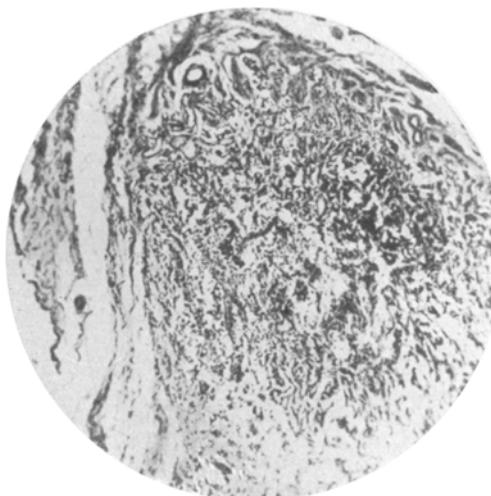


Abb. 4. Starke Infiltration in der Infundibulargegend.

tionen, stellenweise Lymphocytenanhäufungen in der Umgebung der Blutgefäße. Hier und da völlige Zerstörung des Gewebes durch weiter nach oben zu verfolgende entzündliche Prozesse (Abb. 4). Im Tuber cinereum stellenweise herdförmige Rundzelleninfiltrationen, nach der Gehirnbasis und Pia zu fast intakt. Zwischen Tractus opticus und Tuber cinereum starke Infiltrate der Blutgefäße, auch in der Gegend des Nucleus tuberis (an der hinteren Seite des Tractus opticus) schwere Infiltration (Abb. 5). Nucleuszellen z. T. zugrunde gegangen, z. T. sehr geschrumpft; ihr feinerer Bau ist nicht erkennbar. Das zentrale Höhlengrau weist leichte diffuse Infiltrationen auf. Der Nucleus supraopticus (an der vorderen oberen Seite des Tractus opticus) sehr stark infiltriert. In ziemlich scharfer Begrenzung ist der Nucleuskern von Rundzellen umschlossen. Auch der Nucleus paraventricularis ist diffus, aber relativ leicht infiltriert. Im 3. Ventrikel, am Übergang in die

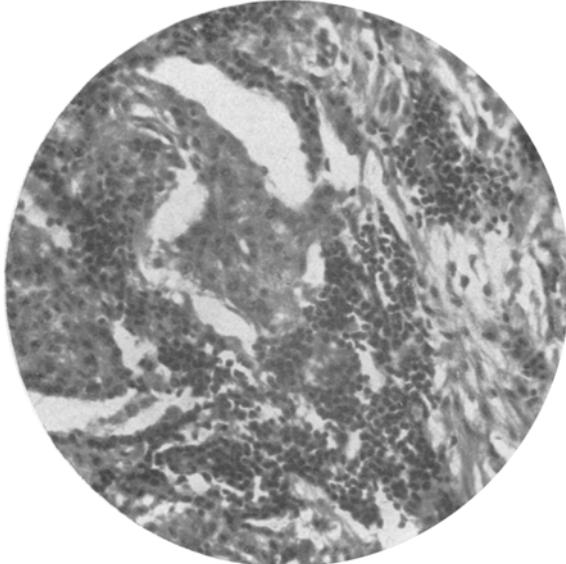


Abb. 5. Starke Infiltration des Nucleus supraopticus.

Corpora mamillaria, starke Infiltrate, ebenso im Bereich der Lamina terminalis. Corpus mamillare selbst fast intakt, normales Verhalten der Ganglienzellen, nur ganz leichte diffuse Infiltration der Gliaspalten. Tractus opticus ganz intakt. An anderen Gehirnteilen herdförmige massenhafte Corpora amylacea. Bei den Infiltraten handelt es sich fast ausschließlich um Zellen vom lymphocytären Typus, doch finden sich auch Wucherungen der Gliazellen und an ganz umschriebenen Herden Ansammlungen von gelapptkernigen Leukocyten.

Aus der Vorgeschichte geht hervor, daß die Patientin seit 13 Jahren an Diabetes insipidus gelitten hat. Diese Krankheit konnte, trotz wiederholter ärztlicher Behandlung, nicht geheilt werden. Die eigenen Befunde zeigen, daß der Hypophysenhinterlappen, Stielteil und Infundibularregion schwer organisch verändert waren.

Nach den experimentellen Resultaten (Aschner, Leschke u. a.) und den zahlreichen Sektionsbefunden (Lhermitte, F. H. Lewy) kann kaum

noch ein Zweifel darüber bestehen, daß im Tuber cinereum ein Zentrum für die Regulierung des Wasserhaushaltes gelegen ist. Die ausgedehnte Literatur, die über diesen Gegenstand veröffentlicht wurde, bringt den Diabetes insipidus mit Hypophysenhinterlappenschädigungen in Verbindung. Von pathologisch-anatomischer Seite ist vor allem von *Simmonds* auf diese Beziehungen hingewiesen worden. Es erhebt sich nun die schwierige Frage, ob das Tuber cinereum den Sekretionsvorgang des Hinterlappens beherrscht, oder die Hormone des Hinterlappens auf dieses Zentrum wirken.

Ganz jüngst hat *C. Kary*, um experimentell Diabetes insipidus herzustellen, beim Hund von der Mundhöhle aus die Hypophyse freigelegt und sich einer größeren Nadel bedient, um speziell deren Hinterlappen zu zerstören. Es wurde dabei Wert darauf gelegt, eine Fortleitung der Entzündung auf den Hypophysenstiel und das Infundibulum zu vermeiden. Auf Grund dieser Versuche fand sie, daß der basale Opticuskern, das Ganglion paropticum von *Gudden*, retrograd doppelseitig degeneriert. Daraus wäre zunächst zu schließen, daß zwischen den Kernen des Tuber cinereum und dem Hinterlappen der Hypophyse eine Nervenverbindung durch den Stiel zweifellos bestehen müßte. Die Richtung dieser Fasern selbst ist heute noch nicht genau erforscht. Die Neurohypophyse selbst besteht im wesentlichen aus Gliagewebe. Typische Ganglienzellen gibt es in der Neurohypophyse physiologischerweise nicht. So negiert *A. Kohn* (1910) das Vorkommen von Ganglienzellen in der Hypophyse, wenn er auch gelegentlich Befunde von Ganglienzellen nicht ganz ausschließt. Er meint, daß nach seiner Abkunft und seinen Eigenschaften Gliagewebe den Hinterlappen aufbaut.

Bei unserem Fall ist der Hypophysenhinterlappen außerordentlich klein. Es taucht also die Frage auf, woher kommt die Kleinheit des Hinterlappens, und welche Bedeutung hat sie für die Pathogenese des Diabetes insipidus. Bekanntlich sind schon normalerweise verschiedene Größenverhältnisse zwischen Hinterlappen und Vorderlappen vorhanden, aber so große Unterschiede habe ich niemals gesehen. Daher darf geschlossen werden, daß ein Schwund des Hinterlappens vorliegt, der wahrscheinlich erworben ist. Auch *v. Hann* hat auf Grund zweier Fälle, wo der Hinterlappen zerstört, der Vorderlappen aber unversehrt gefunden wurde, besonders betont, daß zur Entstehung des Diabetes insipidus bei erkranktem Hinterlappen der Vorderlappen funktionstüchtig sein müsse. *Fleckseder* vertritt ebenfalls diese Parasekretionstheorie.

Die Bedeutung des Hinterlappens ist heute noch unbekannt. Die Tatsache hat sicher große Bedeutung für die Physiologie, daß der Hypophysenhinterlappen bei allen Klassen der Wirbeltiere vorhanden ist. Die anatomische Verbindung des infundibulären Teils der Drüse mit der Gehirnbasis kann ja zwangslässig so gedeutet werden, daß die Ventrikel-

höhle zur Aufnahme und Weiterleitung des Inkretes bestimmt ist. Im allgemeinen kann der Schwund des Hypophysengewebes, wenn ich von mechanischen Einflüssen und fortgeleiteten Herderkrankungen absehe, durch zwei Momente bedingt sein, nämlich durch hämatogene und neurogene Einflüsse. Die Nekrose der Hypophyse kommt nicht so sehr selten vor, und es ist seit *Simmonds* bekannt, daß sie gewöhnlich durch embolische Prozesse veranlaßt wird.

Ganz jüngst hat *A. Priesel* die Hypophyse bei akuten Infektionskrankheiten untersucht und häufiger Nekrosen im Vorder- und Hinterlappen gefunden. Doch ist dazu zu bemerken, daß die gleichzeitige derartige Veränderung im Vorder- und Hinterlappen ungewöhnlich ist. Für das genaue Verständnis der Entstehung derartiger Nekrosen in der Hypophyse ist die Kenntnis der Blutversorgung der Hypophyse von Wichtigkeit. *B. Fuchs* hat diese näher studiert. Aus seinen systematischen Untersuchungen geht hervor, daß Hinterlappen und Vorderlappen ein selbständiges Gefäßsystem besitzen. In diesem Sinne konnte eine lehrreiche Beobachtung von mir verwertet werden bei einem Patienten, dessen linker Oberschenkel wegen diabetischer Gangrän amputiert wurde (146/1924), und der an Sepsis zugrunde ging. Bei der Sektion ergab sich, daß der Vorderlappen durch massenhafte Bakterienthromben in den Blutgefäßen total nekrotisch war, während der Hinterlappen- und Stielteil ganz unverändert gefunden wurde. Die durch zirkulatorische Störungen entstehenden Schädigungen bringen ziemlich schnell das Gewebe zum Schwund. Im Gegensatz dazu degeneriert bei neurogenen Einflüssen das Parenchym erst allmählich. Mit seiner Methode hat *Cajal* nachgewiesen, daß die Mehrzahl der Fasern des Hypophysenstiels Achsenzylinder besitzen, und auch *C. Kary* hat bei Anwendung der Bielschowskyschen Methode das gleiche Ergebnis erhalten.

In unserem Fall zeigt sich am unteren Teil zwischen Vorder- und Hinterlappen eine leichte diffuse Rundzelleninfiltration. Ich habe zahlreiche andere Hypophysen zum Vergleich untersucht und fand, daß derartige Veränderungen zwischen Vorder- und Hinterlappen nicht selten auftreten. Diese circumsripte oder leicht diffuse Lymphocytenanhäufung kommt gewöhnlich in der Mitte oder dem unteren Teil der Drüse zwischen Vorder- und Hinterteil vor. Sie bedeutet keine spezifische Störung der Hypophysenfunktion, sondern ist wahrscheinlich eine Begleiterscheinung bei allgemeinen Infektionskrankheiten. Es ist ihr also keine große Bedeutung beizumessen. Eine isolierte schwere Schädigung der Kerne des *Tuber cinereum* durch starke Infiltrationsprozesse ist eine Seltenheit. *Lhermitte* hat in seinem Fall von Diabetes insipidus bei luetischer basaler Meningitis an 3 Stellen Zellveränderungen beschrieben, nämlich im Ganglion suprachiasmatique, im eigentlichen

Tuberkern und im Nucleus paraventricularis. In unserem Fall zeigten 3 Kerne (Nucl. tuberis, Nucl. supraopticus, Nucl. paraventricularis) schwere Infiltrationen.

Aus diesen Tatsachen könnte geschlossen werden, daß der Schwund des Hinterlappens durch Schädigung der Kerne im Tuber cinereum veranlaßt sei, und daß die Richtung der Nervenfasern vom Gehirn aus zum Hypophysenhinterlappen hin verlaufe. Auch der Stiel wies eine starke Veränderung auf, jedoch kann Ähnliches auch bei Meningitis ohne Hypophysenstörung beobachtet werden. Es darf daher der Stielveränderung im vorliegenden Fall keine allzu große Wichtigkeit zugesprochen werden. *Ich nehme also an, daß der Schwund des Hinterlappens als Folge einer zentral trophischen Störung betrachtet werden muß und nicht durch hämatogene oder ähnliche Einflüsse veranlaßt ist, denn es konnten keinerlei nekrotische oder entzündliche Folgeveränderungen (Narbe, Gliawucherung usw.) im Hinterlappen beobachtet werden.* Da, wie anamnestisch angegeben, die Patientin seit 13 Jahren an Diabetes insipidus litt, kann man den Schwund des Hinterlappens durch trophische Störungen sehr gut verstehen. Es bleibt noch die Frage zu erörtern: woher kommt die Rundzelleninfiltration? Anamnestisch muß hier der überstandene Gelenkrheumatismus in Betracht gezogen werden, nach dessen Auftreten die Patientin sich dauernd kränklich fühlte und als dessen Überbleibsel auch die bei der Sektion gefundene alte Endocarditis angesehen werden muß. Die Frage, ob das Zentrum im Tuber cinereum unter der Wirkung der Hypophysenhormone steht, oder ob die Hypophysensekretion durch das Zentrum geregelt wird, konnte nicht sicher entschieden werden.

Greving hat in seiner neueren Arbeit geschlossen, daß das Zentrum in der Zwischenhirnbasis durch Beeinflussung der Hypophysensekretion sowohl den Salz- und Wasseraustausch zwischen Gewebe und Blut als auch zwischen Blut und Niere regelt. *Veil* hat auf Grund seiner Stoffwechseluntersuchungen an Diabetes insipidus-Kranken das Wesen dieser Erkrankung in einer Störung des mineralischen Stoffwechsels und des Wasserhaushaltes gesehen. Den Sitz dieser Störung verlegt er in das Gewebe und nimmt deshalb als Angriffsort des Hypophysenextraktes nicht die Niere, sondern das Gewebe an. An Hand des Studiums von 4 Fällen von Diabetes insipidus stellt *Veil* 2 Gruppen auf, die nur die Polyurie und Polydipsie gemeinsam haben, sonst aber voneinander abweichen. In der einen Gruppe besteht Hyperosmose im Blut, Hyperchlorämie, eine Labilität der Wasserbilanz und äußerste Erschöpfung des Gesamtwasserbestandes im Durstversuch, eine Labilität der Kochsalzbilanz, geringfügige Theocinreaktion und starke Pituitrinreaktion. Diese Gruppe wird durch kochsalzarme Kost günstig beeinflußt. Bei der 2. Gruppe dagegen fand er Neigung zur Hypoosmose, zu Hypo-

chlorämie, eine stabile, quasi fixierte Wasserbilanz, Erhaltung des allgemeinen Wasserbestandes im Durstversuch, ziemlich normale Kochsalzbilanz oder Neigung zur Hyperchlorurie, starke Theocinreaktion, fast fehlende Pituitrinreaktion und therapeutische Unwirksamkeit des Pituitrins und der kochsalzarmen Kost. Doch anatomisch ist dieser Unterschied nicht zu machen. Soviel geht aus den verschiedenen Sektionsbefunden und experimentellen Untersuchungen hervor, daß eine grobe Störung des Wasserstoffwechsels vorliegt, die wir selbst noch nicht ganz klar kennen. Hier mag ein Fall von Diabetes insipidus Erwähnung finden, den *M. Meyer* beschrieb, bei dem die Sektion eine Encephalitis des Corpus mamillare ergab, während Infundibulum und Hypophyse völlig gesund waren. *C. Kary* hat aus den *F. H. Lewy*schen und *Lhermitte*schen Befunden den Schluß gezogen, daß zwischen den Infundibulkernen (Parahypophyseus, Tuberkern, Nucl. paraventricularis) und dem Hypophysenhinterlappen funktionelle Zusammenhänge bestehen, daß hier also tatsächlich ein System vorliegt, das im Zusammenhang mit dem wohl direkt dem Tuber cinereum zugehörigen Corpus mamillare die Wasserregulation beeinflußt. *Cushing* hatte die Möglichkeit einer Einwirkung des Tuber cinereum auf die Hypophyse strikte abgelehnt mit der Begründung, daß die Hypophyse ausschließlich vom Sympathicus über das Ganglion supremum und das Carotisgeflecht innerviert würde. Hingegen behaupten *Dresel* und *Lewy* auf Grund ihrer Untersuchungen, daß der Sympathicus von den infundibularen Zentren aus reguliert werde. Die Wirkungsweise dieser Zentren stellt sich *F. H. Lewy* direkt als eine Art von Fernsender vor, die unter Vermeidung des verwickelten Weges über das zentrale und periphere Nervensystem sozusagen drahtlos unmittelbar am Erfolgsorgan einsetzt.

Biedl und seine Schule nehmen an, daß die Pars intermedia eine Stoffwechseldrüse ist mit funktioneller Korrelationswirkung, deren Inkret auf die Art des Bedarfs und Verbrauches an Stoffen, auf die einzelnen Komponenten des Stoffwechsels, auf den Gesamtumsatz und die Regulation der Körperwärme sowie auf die Tätigkeit der einzelnen vegetativen Organe Einfluß nimmt. Neuerdings hat *Leschke* mitgeteilt, daß er die Diuresehemmung im Wasserversuch mit selbst bereiteten Extrakten aus der Pars intermedia des Menschen habe hervorbringen können.

Aber die Pars intermedia ist beim Menschen ein rudimentäres Organ. Isolierte Schädigung der Pars intermedia kommt in der klinischen Pathologie überhaupt nicht zur Beobachtung. Manche Forscher (*Erdheim*, *Schiff*, *Plaut*, *Aschner* u. a.) neigen zu der Ansicht, daß die Pars intermedia nur geringe Bedeutung beim Menschen hat.

In unserem Fall zeigt sich die Pars intermedia sehr stark atrophisch. Ob die Atrophie für den Diabetes insipidus Bedeutung gehabt hat, kann

ich nicht sagen. Eine atrophische Pars intermedia kann man ja häufig auch bei an anderen Krankheiten Verstorbenen ohne eine Hypophysenstörung finden; also in unserem Fall spielt die Atrophie hinsichtlich der Entstehung des Diabetes insipidus keine Rolle. Auch der Vorderlappenbefund scheint wenig Bedeutung für die Genese des Diabetes insipidus zu haben.

Man kann sagen, daß es sich bei unserem Fall um eine Art von Dystrophia adiposo-genitalis mit Polyurie handelt, weil starke Adipositas mit Genitalatrophie kombiniert ist. Solche Fälle sind häufiger in der Literatur zu finden (*E. Frank u. a.*). Von manchen Forschern wird angenommen, daß gewisse Zentren in der Gegend des 3. Ventrikels auch den Fettstoffwechsel regeln, wie z. B. *Aschner* auf Grund seiner Versuche es behauptet. Ein solches Zentrum müßte doppelseitig angelegt sein, eine Vermutung, wie sie *v. Dziembowski, Piazza, M. Gregor u. a.* geäußert haben. Eine einseitige Zunahme des Fettgewebes konnte *L. R. Müller* angeblich in der medizinischen Poliklinik in Würzburg beobachten. Jedoch sind die exakten Einzelheiten noch sehr in Dunkel gehüllt, höchstens das scheint sicher, daß das Zentrum im Zwischenhirn liegt.

Außer der Hypophyse scheint noch die Schilddrüse und Nebenniere in den Regulationsmechanismus des Wasserhaushaltes eingeschaltet zu sein. *Ellinger* konnte mit Thyreoideaextraktion eine diuretische Wirkung erzielen, die der des Coffeins gleichartig war. Ebenso ist durch Adrenalingaben, da sie tonussteigernd auf die glatte Muskulatur der Nierenarterien wirken, eine vermehrte Harnabsonderung zu erzielen. An unserem Fall zeigt sich die Schilddrüse schwer erkrankt, da sie fast völlig fibrös umgewandelt ist. Diese Veränderung könnte vielleicht mit der Wechselwirkung zwischen Hypophyse und Schilddrüse in Zusammenhang gebracht werden. Ebenso gut könnte sie jedoch als koordiniert der Zwischenhirnerkrankung, d. h. als aus derselben uns nicht mit Sicherheit bekannten Ursache entstanden, aufgefaßt werden. Des weiteren zeigen außer der Hypophyse und Thyreoidea in unserem Fall andere endokrine Organe morphologische Störungen. Man könnte also, wie es eine ganze Anzahl Forscher tut, die Entstehung des Diabetes insipidus auf eine multiple Blutdrüsenerkrankung („Blutdrüsensklerose“) zurückführen, vielleicht in dem Sinne, daß dabei eine übermäßige Beteiligung der Hypophyse oder der dieser benachbarten Teile des Hirnstammes im Vordergrund steht. So weist *Veit* bei dem von ihm sezierten, von *Hochstetter* klinisch beschriebenen Fall von multipler Blutdrüsensklerose darauf hin, daß die Hypophyse schwerere Veränderungen als die übrigen endokrinen Organe zeigte, und schloß daraus, daß der Hypophyse bei der Entstehung der Erkrankung (multiple Blutdrüsensklerose) eine übergeordnete oder regelnde Stellung zukomme.

Auch *Borchardt* scheint diese Meinung zu teilen und nimmt an, daß die pluriglandulären Degenerationserscheinungen der Blutdrüsen durch eine anatomische Erkrankung der Gegend der Hypophyse und des Zwischenhirns hervorgerufen werden können. Ob zwischen diesen verschiedenen Gruppen von organischen Störungen Beziehungen bestehen, darüber lassen sich nach Ansicht dieses Forschers zur Zeit auch noch nicht einmal Vermutungen äußern.

Zusammenfassung.

Im vorliegenden Fall, der klinisch als Diabetes insipidus bezeichnet wurde, findet sich als anatomische Grundlage für die klinischen Erscheinungen eine schwere Schädigung des Tuber cinereum in Gestalt von hochgradigen, vorwiegend rundzelligen Infiltrationsprozessen. Besonders die Kerne im Tuber cinereum, der Nucleus tuberis, der Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis sind stark verändert. An der Hypophyse findet sich ein hochgradiger Schwund des Hinterlappens, der als Folgeerscheinung der lang dauernden, intensiven Schädigung der Kerne im Tuber cinereum aufgefaßt werden könnte.

Dieser Befund allein kann trotz seiner ungewöhnlichen Ausdehnung und Schwere nicht ohne weiteres als restlose Erklärung für die Entstehung der Diabetes insipidus herangezogen werden, da sich daneben eine hochgradige Erkrankung der Thyreoidea und leichtere Störungen anderer innersekretorischer Organe finden. Auch darf der eigenartige Befund an den Nieren, insbesondere die schwielige peri- und paranephritische Gewebsveränderung bei der Beurteilung des Falles nicht unberücksichtigt bleiben. Die histologischen Befunde am Boden des Ventrikels berechtigen vielleicht zu dem Schluß, daß die Nervenfaserrichtung zwischen Tuber cinereum und Hypophyse vom Tuber als Zentrum zur Hypophyse peripherwärts verläuft.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Alpern, v.*, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Zwischenhirns auf die Diurese. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* **34**. 1923. — ²⁾ *Arai, H.*, Der Inhalt des Canalis cranopharyngeus. *Anat. Hefte I. Abt.*, **33**. — ³⁾ *Aschner*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **146**. 1912. — ⁴⁾ *Aschner*, Die Konstitution der Frau. München: Verlag J. Bergmann 1920. — ⁵⁾ *Borchardt*, Klinische Konstitutionslehre. Urban & Schwarzenberg 1924. — ⁶⁾ *Brugsch, Dresel* und *Lewy*, Experimenteller Beitrag zur Frage des hypophysären Diabetes. *Verhandl. des 34. Kongresses für innere Med.*, Wiesbaden 1922. — ⁷⁾ *Buecher*, Hypophyse und Zwischenhirn. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie* **80**. Heft 3/4, 1922. — ⁸⁾ *Cajal*, Histologie de syst. nerv. de l'homme et des animaux. Paris: Maloine 1911. — ⁹⁾ *Cushing*, The pituitary body and its disorders. *Rev. neurol.* **29**. 1922. — ¹⁰⁾ *Dziembowski, V.*, *Piazza, M. Gregor*, zitiert nach *L. R. Mueller*. — ¹¹⁾ *Ellinger*, zitiert nach *L. R. Mueller*. — ¹²⁾ *Fleckseder, R.*, Über die Bedingungen der hypophysären Polyurie. *Wien. med. Wochenschr.* 1916. — ¹³⁾ *Foerster, A.*, Diabetes insipidus im Anschluß an Meningitis serosa. *Münch. med. Wochenschr.* **24**. 1920.

- ¹⁴⁾ *Frank, E.*, Diabetes insipidus und Infundibularregion. *Klin. Wochenschr.* 1924. Nr. 20 und 19. — ¹⁵⁾ *Fuchs, B.*, Die Blutversorgung des Hirnanhangs. *Zeitschr. f. d. ges. Anat.*, Abt. 1: **72**. 1924. — ¹⁶⁾ *Goldziher*, Über Sektionsbefunde bei Diabetes insipidus. *Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges.* 1913. — ¹⁷⁾ *Greving, R.*, Zur Anatomie. Physiologie und Paeigothol der vegetativen Zentren im Zwischenhirn. *Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch.* **24**. 1924. — ¹⁸⁾ *Grundmann*, Über eine neue Theorie des Diabetes insipidus. *Berl. klin. Wochenschr.* 1917, Nr. 31. — ¹⁹⁾ *Habertel, W.*, Die Rachendachhypophyse, andere Hypophysengangreste und deren Bedeutung für die Pathologie. *Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* 1909. — ²⁰⁾ *Hann, F.*, Über die Bedeutung der Hypophysenveränderungen bei Diabetes insipidus. *Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* **21**. 1918. — ²¹⁾ *Kary, C.*, Pathologisch-anatomische und experimentelle Untersuchungen zur Frage des Diabetes insipidus und der Beziehungen zwischen Tuber cinereum und Hypophyse. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **252**, Heft 2/3. 1924. — ²²⁾ *Haussay*, Sur la polyurie soi-disant hypophysaire. *Cpt. rend. des séances de la soc. de biol.* **81**. 1918. — ²³⁾ *Leschke, E.*, Beiträge zur klinischen Pathologie des Zwischenhirns. 1. Mitteilung: Klinische und experimentelle Untersuchungen über Diabetes insipidus, seine Beziehungen zur Hypophyse und zum Zwischenhirn. *Zeitschr. f. klin. Med.* **87**, Heft 3/4, 1919. — ²⁴⁾ *Lewy, F. H.*, Pathologisch-anatomische Veränderungen beim Diabetes insipidus. *Verhandl. d. Berl. med. Ges.* 1922. — ²⁵⁾ *Lewy, F. H.*, Die Lehre vom Tonus und der Bewegung. Berlin: Springer 1913. — ²⁶⁾ *Lhermitte*. Le diabète insipide d'origine unfundibulaire. *Bull. de la soc. de chim.-biol.* Paris 1922. — ²⁷⁾ *Luce*, Zur Diagnostik der Zirbelgeschwulst und zur Kritik der cerebralen Adipositas. *Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk.* 1921, Nr. 68/69. — ²⁸⁾ *Meyer, E.*, und *R. Reyer-Bisch*, Beiträge zur Lehre vom Diabetes insipidus. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* **137**, Heft 3/4. — ²⁹⁾ *Myer, M.*, Klinischer Beitrag zur Kenntnis der Funktionen des Zwischenhirns (Encephalitis corporum mamillarium). *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie* **20**, Heft 3. — ³⁰⁾ *Mueller, L. R.*, Die Lebensnerven. Berlin: Verlag J. Springer 1924. — ³¹⁾ *Nonne*, Syphilis und Nervensystem. 1915. — ³²⁾ *Oehme, C.*, Über das Wesen des Diabetes insipidus. *Med. Klinik* **35**. 1919. — ³³⁾ *Oehme, C.*, Zur Lehre vom Diabetes insipidus. 2. Mitteilung: Wirkung der Hypophysenextrakte auf den Wasserhaushalt. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* **9**. 1919. — ³⁴⁾ *Plaut, A.*, Die Stellung der Pars intermedia im Hypophysenapparat des Menschen. *Klin. Wochenschr.* 1922. Nr. 31. — ³⁵⁾ *Roemer, C.*, zitiert nach *R. Greving*. — ³⁶⁾ *Schaefer* und *Herring*, zitiert nach *Biedl*. — ³⁷⁾ *Schiff*, Hypophysenpathologie. Wien und Leipzig: Verlag Moritz Perles 1923. — ³⁸⁾ *Simmonds*, Hypophysis und Diabetes insipidus. *Münch. med. Wochenschr.* 1913. S. 127. — ³⁹⁾ *Simmonds*, Über sekundäre Geschwülste des Hirnanhangs und ihre Beziehungen zum Diabetes insipidus. *Münch. med. Wochenschr.* 1914, Nr. 4. S. 180. — ⁴⁰⁾ *Veit, W. H.*, Über intermediaire Vorgänge beim Diabetes insipidus und ihre Bedeutung für die Kenntnisse vom Wesen dieses Leidens. *Biochem. Zeitschr.* **91**, Heft 5/6. 1918. — ⁴¹⁾ *Veit, Bernhard*. Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie der Hypophyse. (Die Stellung der multiplen Blutdrüsensklerose zur hypophysären Kachexie und Adipositas hypogenitalis.) *Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol.* **28**. Heft 1 und 2. 1922. — ⁴²⁾ *Velden, v. d.*, *Berl. klin. Wochenschr.* 1913.