

Dr. med. RUDOLF BAUMANN*

Verdienter Arzt des Volkes

Chefarzt der I. Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses Berlin-Buch

Beitrag zum Problem der kortikalen Regulierung des

DIABETES INSIPIDUS



VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT • BERLIN

1955

1. bis 2. Tausend / Alle Rechte vorbehalten

Copyright 1955 by VEB Verlag Volk und Gesundheit • Berlin

Printed in Germany / Lizenz-Nr. 210 (445/147/55)

Gesamtherstellung: Sächsische Zeitung, Verlag und Druckerei, Dresden

Gesetzt aus Borgis Cornelia

Beitrag zum Problem der kortikalen Regulierung des
DIABETES INSIPIDUS

Dr. med. RUDOLF BAUMANN

Verdienter Arzt des Volkes

Chefarzt der I. Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses Berlin-Buch

Beitrag zum Problem der kortikalen Regulierung des

DIABETES INSIPIDUS



VEB VERLAG VOLK UND GESUNDHEIT • BERLIN

1955

1. bis 2. Tausend / Alle Rechte vorbehalten

Copyright 1955 by VEB Verlag Volk und Gesundheit · Berlin

Printed in Germany / Lizenz-Nr. 210 (445/147/55)

Gesamtherstellung : Sächsische Zeitung, Verlag und Druckerei, Dresden

Gesetzt aus Borgis Cornelia

KONSTANTIN MICHAILOWITSCH BYKOW

IN VEREHRUNG GEWIDMET

VORWORT

Die Schrift von *Rudolf Baumann*, „Beitrag zum Problem der kortikalen Regulierung des diabetes insipidus“, ist ein sehr überzeugender Beweis dafür, daß das Nervensystem und sein höchster Abschnitt, die Hirnrinde, die Tätigkeit der endokrinen Drüsen reguliert. Der Autor zeigt einleuchtend, daß es möglich ist, eine erhebliche Störung der Hypophysenfunktion auf bedingt-reflektorischem Wege zur Norm zurückzuführen — eine besonders wichtige Feststellung.

Während des zweiten Weltkrieges hatte ich Gelegenheit, Fälle von diabetes mellitus zu beobachten und konnte ebenfalls durch Anwendung der *Pawlowschen* Methode die Hypophysenfunktion normalisieren.

Die Einrichtung, die *Baumann* zur Anwendung der Schlaftherapie geschaffen hat, verdient hohe Anerkennung, nicht nur dem äußeren Gefüge, sondern auch dem Inhalt, dem originellen Gang der Untersuchung pathologischer Störungen und ihrer Heilung nach.

Ich würde mich freuen, wenn *Baumann* seine Untersuchungen auf dem Gebiet der kortiko-viszeralen Pathologie, diesem neuen und schwierigen, aber überaus wichtigen Gebiet der Medizin, mit dem gleichen Erfolg fortsetzen würde.

Prof. K. Bykow

Berlin, den 10. November 1955

Der diabetes insipidus, ein in seiner klassischen, ausgeprägten Form relativ seltenes, in seiner larvierten, mit anderen neuroendokrinen Störungen verbundenes und oft verdecktes Syndrom, war seit der Erforschung neuroendokriner Zusammenhänge, besonders des Hypophysenzwischenhirns, Gegenstand zahlreicher experimenteller und klinischer Untersuchungen.

Thomas Willis stellte 1674 fest, daß es zwei Formen der Harnruhr gibt und der Urin des Zuckerkranken durch einen süßen Geschmack charakterisiert ist; somit war die Polyurie nicht als das bis dahin allein bekannte Symptom des diabetes mellitus anzusehen.

Johann Peter Frank erkannte 1794 den prinzipiellen Unterschied zwischen dem diabetes insipidus (Spurius) und dem diabetes mellitus (Verus).

Vassale und *Sacchi* konnten bei tierexperimenteller Hypophysektomie 1883 eine Abhängigkeit der Diurese bzw. Polyurie von der Hypophyse feststellen.

E. Frank [1, 2] beschrieb einen Fall von diabetes insipidus, der nach einer Hirnschußverletzung mit Zerstörung der Hypophyse zum Ausbruch kam.

1913 erkannten *van den Velden* [3] und *Farini* [4], daß dem Hypophysenhinterlappenextrakt ein antidiuretischer Effekt zukommt. Im selben Jahre gelang es *Camus* und *Roussy* [5], durch Verletzung im Bereich des tuber cinerium einen experimentellen diabetes insipidus hervorzurufen.

Nach den maßgeblichen Untersuchungen *van den Veldens* beschäftigten sich in der Folge zahlreiche Forscher mit der Frage des diabetes insipidus und der Rolle der Neurohypophyse bzw. des Hypophysenzwischenhirns sowie mit dem Angriffspunkt des Adiuretins. Bekanntlich stellte man drei Hormonprinzipien des Hypophysenhinterlappens fest, und zwar die uteruswirksame, oxytische Fraktion (Alpha-Hypophamin), die vasoaktive-pressorische (Beta-Hypophamin) in Verbindung mit der antidiuretischen Fraktion. Eine Trennung der vasoaktiven von der antidiuretischen Fraktion ist bisher nicht mit Sicherheit gelungen; ebenso ist die chemische Konstitution des Hypophysenhinterlappenhormons infolge des empfindlichen Eiweißcharakters noch nicht aufgeklärt worden¹.

Für die Frage des diabetes insipidus ist der Wirkungsmechanismus des Adiuretins von großer Bedeutung. Es wurden vorwiegend drei Angriffspunkte des Adiuretins diskutiert: erstens die unmittelbare Wirkung auf die Niere (über den Blutweg); zweitens die Gewebswirkung; drittens der Einfluß auf das Zentralnervensystem.

¹ Die chemische Struktur des Adiuretins soll jetzt nach neuesten Untersuchungen aufgeklärt sein. Der Wirkstoff wurde synthetisch dargestellt. Seine Identität mit dem Vasopressin ist erwiesen, wobei zur Beeinflussung des Blutdruckes lediglich höhere Dosen erforderlich sind.

Nach einem Vortrag von H. Schwiegk, Marburg, über „Störungen des Wasser- und Mineralstoffwechsels bei Herzinsuffizienz“, gehalten auf der 61. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden vom 18. bis 21. 4. 1955.

Unter allgemeinen, nicht auf den diabetes insipidus bezogenen Verhältnissen kann man sagen, daß eine Polyurie durch Vermehrung der glomerulären Filtration sowie durch eine Abnahme der tubulären Rückresorption bedingt sein kann. Die Mehrzahl der Forscher nimmt an, daß der antidiuretische Faktor des Hypophysenhinterlappens die tubuläre Rückresorption erhöht und die glomeruläre Filtration hierbei nicht verändert wird. Diese Wirkung tritt nach *E. H. Starling* [5] und *E. B. Verney* [6, 7] auch an der denervierten Niere ein; sie ist unabhängig von der Durchblutung und der Höhe des Blutdrucks. *H. Marx* [8] stellte fest, daß die Konzentration des Adiuretins im Blut unter normalen oder diuretischen Bedingungen verschieden ist. Angeblich soll in der Nacht die Diureseverminderung durch eine erhöhte Ausschüttung an HHL-Hormon bedingt sein, die jedoch nach der Ansicht von *Jores* [9] nicht vom Schlaf abhängig sein soll, sondern durch Veränderung der hormonalen Diureseregulation (möglicherweise über das Pigmenthormon) bestimmt wird. Im Schlafzustand finden wir nach *F. Grosse-Brockhoff* [10] eine Herabsetzung der Glomerulusfiltration mäßigen Grades. Die Weiterstellung der vasa efferentia und Eröffnung arteriovenöser Anastomosen sollen die glomeruläre Durchblutung vermindern und den Filtrationsdruck herabsetzen. *Bansi* [11] stellte mittels der Kreatinin-Clearance bei Patienten mit diabetes insipidus fest, daß die tubuläre Rückresorption vermindert war bzw. fehlte. Nach Gaben von HHL-Extrakt stellte sich die tubuläre Rückresorption wieder ein. Er schloß aus dieser Beobachtung, daß das Adiuretin direkt am tubulären Apparat angreife. *Grosse-Brockhoff* [12] weist darauf hin, daß die Wasserrückresorption der Filtratmenge zu etwa 80 % zusammen mit der Reabsorption von Chloriden, Phosphaten, Bikarbonaten, Aminosäuren und Zucker in den proximalen Hauptabschnitten der Tubuli stattfindet und vom Adiuretin gesteuert wird.

Interessant sind auch noch die Untersuchungen von *Frey* [13]. Er studierte die Gefäßweite in der Niere mit Tuscheinjektionen. Hiernach waren die Glomeruli und die dazugehörigen Gefäße während der Konzentrierungsarbeit der Nieren gut, bei Verdünnungsarbeit dagegen nur wenig gefüllt. Hypophysenhinterlappenextrakte bewirkten eine Umschaltung der Durchblutung auf den Glomerulusapparat (Konzentrierung).

Poulssohn [14] konnte durch die Rehberg-Methode zeigen, daß Hypophysenhinterlappenextrakt die Resorption von Wasser in den Tubuli verstärkt bei gleichbleibender Filtratmenge im Glomerulus. *Verney* [15] nimmt an, daß die Produktion und Ausschüttungsmenge des Adiuretins abhängig sind vom osmotischen Druck des Blutes.

Nach *E. Meyer* [16, 17, 18] handelt es sich nun beim diabetes insipidus immer um eine renale Funktionsstörung, die dadurch charakterisiert sei, daß kein normal konzentrierter Harn produziert werden könne. Diese Anschauung ist durch die Klinik widerlegt worden, da wir auch echte Diabetes-insipidus-Fälle mit normalem Konzentrationsvermögen kennen. Es gibt Diabetes-insipidus-Kranke, deren Nierenfunktion deutlich die Fähigkeit zeigt, auch Chloridkonzentrationen zu produzieren, die die Blutkonzentration überschreiten. Zweifellos finden wir bei den meisten Kranken mit diabetes insipidus eine Störung des Salz- und Wasseraustausches zwischen Blut und Gewebe, und im Durstversuch fehlt häufig eine Steigerung der Chloridwerte im Serum. Wesentlich ist, daß besonders der Kochsalzgehalt (oder besser gesagt — der Chlorionengehalt) — 0,1 bis 0,01 % — im Konzentrationsversuch oder nach Kochsalzbelastung häufig nicht oder nur geringfügig ansteigt. Die Konzentrationsschwäche besteht nach *S. Jonssen* [19], *F. Lebermann* [20] und *P. Iversen* [21] nur für Chlorionen (und Bikarbonat nach *F. Mainzer* [22]); die anderen Elektrolyte, wie Na, K und PO_4 , werden normal ausgeschieden. Nach diesen Autoren besteht eine

gesteigerte tubuläre Rückresorption der Chlorionen; die vermehrte Wasserausscheidung dagegen ist auf eine verminderte Wasserrückresorption zurückzuführen. Immerhin ist das Wesen des renalen Defektes beim diabetes insipidus noch unklar. *William A. Brodsky* und *S. Rapoport* [23] stellten drei Hypothesen auf, die die Ausscheidung des hypotonischen Harns erklären könnten. Hiernach sollen folgende Möglichkeiten des gestörten renalen Wirkungsmechanismus bestehen: 1. der hypotonische Urin wird durch den proximalen Tubulus ausgeschieden; 2. ein isotonischer proximaler Urin wird bei verminderter Rückresorption im distalen Tubulus produziert; 3. es wird ein isotonischer proximaler Urin bei gleichzeitiger Wassersekretion im distalen Anteil bereitet.

Entsprechende Untersuchungen bei drei Patienten mit diabetes insipidus (Belastung mit 25 % Mannitollösung und Paraaminohippursäure) zeigten, daß es einen basalen Fluß eines verdünnten Urins beim diabetes insipidus gibt und daß der bei Belastung beobachtete vermehrte Urin durch die Abgabe einer zusätzlichen isotonischen Flüssigkeit aus den proximalen Tubuli entsteht. Die Autoren sind der Ansicht, daß dem distalen Tubulus eine besondere Aufgabe für den Wassertransport zukommt. Die Produktion eines hypotonischen Urins soll durch Wassersekretion, die Bereitung eines hypertonen Urins dagegen durch Wasserrückresorption im distalen Tubulus entstehen. Die in der Mehrzahl der Fälle beobachteten Veränderungen des Chloridstoffwechsels, besonders nach Trinkversuchen, weisen darauf hin, daß eine Dysregulation zwischen der Wasser- und Salzausscheidung vorliegt, ebenso wie generell hypophysär bedingte Diuresestörungen der verschiedensten Genese gar nicht selten eine Mehrphasigkeit des Diureseablaufs nach Wasserstoß und auch eine Molendissoziation aufweisen (*H. Marx*) [24].

Nach der Entdeckung *van den Veldens* und *Farinis* war man zunächst der Ansicht, daß der diabetes insipidus durch isolierte Störungen des Hypophysenhinterlappens, morphologischer oder funktioneller Art, bedingt sei. Diese Ansicht ist umstritten. Wie tierexperimentelle Ergebnisse, besonders von *Fisher*, *Ingram* und *Ranson* [25], nachweisen konnten, ist ein tierexperimenteller diabetes insipidus nicht immer durch alleinige Exstirpation des Hypophysenhinterlappens zu erzielen. Wird jedoch bei der Entfernung des Hypophysenhinterlappens gleichzeitig der Hypophysenstiel durchtrennt, so entsteht regelmäßig ein diabetes insipidus. Ebenso ist ein diabetes insipidus nach beidseitiger Zerstörung der *nuclei supraoptici* hervorzurufen. Die letztere Operation führt zu sekundären Degenerationen der Nervenfasern im *tractus supraoptico-hypophyseus*.

Nach dem Dargelegten kann man als sicher annehmen, daß der *nucleus supraopticus* sowohl eine sekretorische wie auch eine trophische Stimulierung des Hypophysenhinterlappens bewirkt. Sehr wesentlich ist die Feststellung, daß nach operativer Ausschaltung bzw. Entfernung des Hypophysenhinterlappens in der *pars tuberalis* des Hypophysenstiels noch *Adiuretin* produziert werden kann (*P. Trendelenburg*) [26].

Von besonderer Bedeutung sind die Untersuchungen von *Richter* [27] und *Keller* [28], die im Tierexperiment nachweisen konnten, daß ein permanenter diabetes insipidus dann entsteht, wenn der Hypophysenvorderlappen nicht zerstört wurde. Schon 1918 glaubte *von Hann* [29], beweisen zu können, daß der menschliche diabetes insipidus nur dann entsteht, wenn der Hypophysenvorderlappen noch erhalten ist. Schaltet man die *nuclei supraoptici* operativ aus, so kann man den hierdurch hervorgerufenen diabetes insipidus wieder beseitigen, wenn nachträglich auch der Hypophysenvorderlappen entfernt wird. Wird später wieder Hypophysenvorderlappen-

extrakt injiziert, so findet sich erneut ein diabetes insipidus. Man nimmt deshalb an, daß im Hypophysenvorderlappen ein diuretisches Prinzip vorhanden ist, obwohl ein diuretischer Stoff bisher noch nicht sicher nachgewiesen werden konnte.

Auch die Schilddrüsenfunktion soll bei der Entstehung des diabetes insipidus eine gewisse Rolle spielen. Thyreoidektomie soll die Polydipsie und Polyurie verringern bzw. beseitigen. Nach *Wermer* [30] besteht möglicherweise hier ein Zusammenhang über das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens. Diese Zusammenhänge sind jedoch noch nicht einwandfrei geklärt.

Theel und *Riwoold* [31] glaubten, eine diuresefördernde Substanz des Vorderlappens nachgewiesen zu haben. Vielleicht handelt es sich jedoch nicht um ein neues Vorderlappenhormon, sondern um Wirkungen, die über die Schilddrüse oder Nebennieren verlaufen.

Schon *Curschmann* [32] hatte darauf hingewiesen, daß eine Atrophie oder Zerstörung des Vorderlappens, wie man sie auch bei der *Simondschen* Kachexie findet, oft eine Oligurie zur Folge hat.

P. Heinbecker, *H. L. White* und *D. Rolf* [33] haben ausführliche experimentelle Untersuchungen angestellt, die die Beziehungen des Hypophysen-Zwischenhirns weiter klären konnten und in gewissem Sinne die Anschauung von *Hanns* widerlegten, der die Ansicht vertrat, daß ein diabetes insipidus nicht entstehen könne, wenn der Hypophysenvorderlappen ausgefallen bzw. zerstört sei. Nach ihren Untersuchungen tritt ein experimenteller diabetes insipidus nur auf, wenn man die ganze Neurohypophyse zerstört oder denerviert. Die Gegenwart der pars distalis der Hypophyse ist für das Entstehen eines diabetes insipidus nicht notwendig; wird sie jedoch gleichzeitig entfernt, so fallen ihre Einflüsse auf Schilddrüse und Nebennierenrinde fort. Im letzteren Fall zeigt sich nur für eine begrenzte Zeit eine vermehrte Wasserausscheidung. Gibt man einem totalhypophysektomierten Tier zusätzlich Schilddrüsenhormon und Desoxykortikosteron, dann tritt wieder eine zusätzliche Wasserausscheidung ein. Nach einfacher Hypophysektomie bedingt nachträgliche Schilddrüsenentfernung die sofortige Beendigung der Polyurie. Bei totaler Hypophysektomie kann die Schilddrüsenentfernung die Polyurie nur etwas vermindern. Selbst die Entfernung der Vorderhypophyse verhindert bei Hypophysektomie den diabetes insipidus nicht, wenn noch ein Rest funktionsfähiger Neurohypophyse vorhanden ist.

Heinbecker [34] stellte fest, daß nur 15 % der Zellen der nuclei supraoptici nach Entfernung der pars distalis genügen, um das Auftreten eines diabetes insipidus zu vermeiden.

F. R. Graser [35] vertritt die Ansicht, daß eine intakte diuretische Hypophysenvorderlappenfunktion und Elektrolytstoffwechselfunktion der Nebennierenrinde als Voraussetzungen für die Manifestation eines Diabetes-insipidus-Syndroms anzusehen sind. Bei Diuresestudien an drei Diabetes-insipidus-Kranken ergab sich, daß eine Exkretionsstarre für Kochsalz besteht.

Die Diuresestörung beruht, wie er glaubt, in erster Linie auf dem Ausfall von Vasopressin, das sowohl die Polyurie zügelt als auch die Exkretionsstarre für Kochsalz aufhebt. Oxytozin fördert bei dem Diabetes-insipidus-Kranken die Cl-Ausscheidung nicht. Sein sonst beobachteter chloruretischer Effekt wird auf eine extrarenale Kochsalzmobilisation bei normaler renaler Vasopressinwirkung zurückgeführt.

Gower Smith und *E. Lasater* [36] beobachteten unter Kaliumentzug in der Nahrung das Syndrom der Polydipsie und Polyurie bei Hunden. Dasselbe konnte bei Desoxykortikosteronazetatzufuhr, die zu einer Senkung des Kaliumgehaltes des Serums führte,

beobachtet werden. In diesem Zusammenhang ist interessant, daß *L. Botelho* und *I. R. Puchol* [37] bei 10 Patienten mit diabetes insipidus eine Erhöhung der 17-Ketosteroidausscheidung bis zu 94 mg pro die, die etwa den Ausscheidungsmengen parallel gingen, feststellen konnten.

Diese Übersicht zeigt uns, daß das Hauptsymptom des diabetes insipidus, nämlich die Polyurie und Polydipsie, mit der Ausschüttung eines diuretischen und antidiuretischen Prinzips der Hypophyse sowie ihrer Verbindung zum Hypothalamus, also dem gesamten Hypophysenzwischenhirn, verbunden ist. Über den chemischen Charakter des diuretischen Prinzips des Hypophysenvorderlappens, die Bedingungen für seine Ausschüttung und seinen Wirkungsmechanismus ist praktisch noch nichts bekannt. Es wird vermutet, daß die Wirkung des diuretischen Hormons vorwiegend durch eine Vergrößerung der glomerulären Filtration zustande kommt. Der Wirkungsmechanismus des Adiuretins dagegen ist, wie oben dargelegt, weitgehendst geklärt. Schon *Claude Bernard* hatte darauf hingewiesen, daß im Bereich des vierten Ventrikels, zwischen Vagus- und Akustikusvorsprung für die Nierensekretion wesentliche Regionen vorhanden sind. Wie aus dem Dargelegten hervorgegangen ist, haben die zahlreichen experimentellen Untersuchungen erwiesen, daß im Bereich des Hypophysen-Zwischenhirns (Hypothalamus, nucleus supraopticus) regulierende Schaltstellen vorhanden sein müssen, die wahrscheinlich eine extrarenale und auch eine renale Wirkung für den Wasserhaushalt besitzen. Dem Hypophysenhinterlappen, wie vermutlich auch dem Vorderlappen, werden — z. B. auch entsprechend der osmotischen Konzentration des Blutes — regulierende Impulse über den tractus supraoptico-hypophyseus vermittelt. Auf diesem Wege wird die jeweils erforderliche Hormonausschüttung mit ihrer konsekutiven tubulären Rückresorption oder glomerulären Filtration gelenkt. In diesem Zusammenhang muß noch auf verschiedene Beobachtungen eingegangen werden, nach denen die größere Bedeutung für das Entstehen eines diabetes insipidus nicht dem Hypophysenhinterlappen, sondern dem Hypothalamus zukommen soll. *R. Greving* [38, 39, 40] und *Pines* [41] konnten den Nachweis eines hypothalamo-hypophysären Verbindungsweges zwischen den nuclei supraoptici des Hypothalamus und der Neurohypophyse erbringen. Hierdurch wurde es erklärbar, daß Polyurie und Polydipsie sowohl durch eine Störung im Bereich der Hypothalamusganglienzellkerne wie auch im Bereich des hypothalamohypophysären Verbindungsbündels und auch der Neurohypophyse entstehen können. Wesentlich sind auch neuere morphologische und tierexperimentelle Untersuchungen von *W. Bargmann* [42, 43], die die Befunde von *Scharrer* [44] und *Gaupp jun.* [45, 46, 47] bestätigen konnten; sie wiesen durch die Gomorische Chromhämatoxylin-Phloxinfärbung verschieden große Sekretgranula in den Randpartien der Ganglienzellen der nuclei supraoptici und paraventriculares nach, die auf Kosten der Nissl-Granula entstehen sollen. *W. Bargmann* [48] fand ferner diese gomoripositiven Sekretgranula in den Randpartien der den tractus supraoptico-hypophyseus aufbauenden Neuriten der Supraoptikus- und Paraventriculäreszellen und an deren Endigungen sowie in unmittelbarer Nachbarschaft von Blutgefäßen im Bereich der Neurohypophyse, die schon längere Zeit als *Herringsche* Körperchen bekannt waren. *Zetler* [49, 50] und *Bargmann* [51] fanden in weiteren Untersuchungen an Gewebsextrakten, daß Adiuretin, Vasopressin und Oxytozin sich angeblich nur in den durch die Gomorifärbung darstellbaren Neurosekretgranula der Ganglienzellen der nuclei supraoptici und paraventriculares sowie in tuber cinereum und in der Neurohypophyse finden. Auf Grund dieser Untersuchungen sowie der von *Melville* und *Hare* [52], *Duke*, *Pickford* und *Watt* [53], *M. Weicksel*

und *H. Cain* [54], *W. Koella* [55] u. a. kann man mit begründeter Wahrscheinlichkeit annehmen, daß Adiuretin und auch Vasopressin wie Oxytozin in den Ganglienzell-elementen der *nuclei supraoptici* und *paraventriculares* gebildet werden. Von hier aus gelangen diese Wirkstoffe über die Randpartien der Neuriten dieser Ganglienzellen (*tractus supraoptico-hypophyseus* bzw. *tractus hypothalamicus anterior*) in die Neurohypophyse. Nach *O. Gagel* [56] stellt die Neurohypophyse, in deren Bereich die Neurosekretgranula in unmittelbarer Nachbarschaft von Blutgefäßen vorkommen, demnach nicht die Produktionsstätte der neurohypophysären Inkrete, sondern lediglich deren Stapel- und Abgabeort, also gewissermaßen nur ein Ausscheidungsorgan des Hypothalamus, dar. Deshalb sollte man in Zukunft nicht mehr von den Hypophysenhinterlappen-, sondern vielmehr folgerichtig von den Hypothalamushormonen Adiuretin, Vasopressin und Oxytozin sprechen. Die enge Verbindung von Neurohypophyse und Hypothalamus bedingt es, daß bei den verschiedensten Stoffwechselstörungen und vor allem auch beim diabetes insipidus das funktionelle Zusammenspiel des Hypothalamus-Hypophysensystems wechselseitig betroffen wird.

Sehr wesentliche und aufschlußreiche Untersuchungen machte *A. W. Tonkich* [57]. Er stellte fest, daß im Stamm des Halssympathikus sekretorische Fasern zum Hypophysenhinterlappen verlaufen und diesen offenbar nicht direkt über den *plexus caroticus* erreichen, sondern über den Hypothalamus und über den Hypophysenstiel (*A. W. Tonkich* und *L. N. Gawrilowa* [58]). Die Zufuhr von Adrenalin und Azetylcholin in die *a. carotis interna* hat den Austritt von Hormonen des Hypophysenhinterlappens in den *liquor cerebrospinalis* zur Folge, wobei Adrenalin diese Wirkung nicht unmittelbar auf den Hypophysenhinterlappen ausübt, sondern über die Kerne des Hypothalamus; Azetylcholin dagegen wirkt teils unmittelbar auf den Hypophysenhinterlappen (1. Phase), teils über die Kerne des Hypothalamus (2. Phase). *A. W. Tonkich*, *A. I. Iljina*, *T. T. Gorlanowa* und *N. L. Gawrilowa* [59] stellten fest, daß die Zufuhr von Histamin ins Blut den Austritt von Hypophysenhinterlappenhormonen hemmt. *A. W. Tonkich* und *A. M. Mariz* [60] fanden ferner, daß die Reizungen der zentralen Enden des Vagus und Ischiadikus zum Austritt von Hypophysenhinterlappenhormonen in den Liquor führt. Die efferente Reflexbahn bei Reizungen des zentralen Vagusendes verläuft unmittelbar über den Hypophysenstiel und bei Reizungen des zentralen Ischiadikusendes über den Halssympathikus mittelbar zum Hypothalamus. *Tonkich* sieht den Hypothalamus und die Hypophyse als ein einheitliches System an, durch das die komplizierte neurohumorale Regulation im Organismus (als subkortikales Gebilde) mittels seiner Wechselbeziehungen zum Kortex im Organismus realisiert wird. Auf seine weiteren, sehr aufschlußreichen Untersuchungen der Wechselbeziehungen zwischen Kortex und dem hypothalamo-hypophysären System komme ich später noch zu sprechen. War man jedoch bisher vorwiegend der Ansicht, daß ein diabetes insipidus durch morphologische Veränderungen in dem Gebiet der Neurohypophyse bzw. des Hypothalamus bedingt sei, so müssen wir heute diese Frage nach den bahnbrechenden Untersuchungen, vor allem *Bykows* und seiner Schule, unter ganz neuen Gesichtspunkten betrachten. Wir wissen, daß die sogenannte neurotische Polydipsie und Polyurie durchaus nicht immer scharf zu trennen sind von der Polydipsie und Polyurie des sogenannten echten diabetes insipidus. *Regnier* [61], *Oehme* [62] und *Kunstmann* [63] haben zuerst gezeigt, daß die ständige Zufuhr größerer Flüssigkeitsmengen einen echten diabetes insipidus hervorrufen kann. Als wesentliches Unterscheidungsmerkmal des neurotischen diabetes insipidus vom echten diabetes insipidus wurde die Analyse des Chlorgehalts von Blut und Harn nach