

(Aus der Klinik für allergische Krankheiten, Sahlgrenska Krankenhaus;
Göteborg, Schweden. Leitender Arzt: Oberarzt Hans Arnoldsson).

HYPOPHYSENIMPLANTATION ALS THERAPIEFORM DES ASTHMA BRONCHIALE¹

Von

HANS ARNOLDSSON und UDO PIPKORN

Im Jahre 1916 schlug *Simmond* für das nach ihm benannte Krankheitsbild eine Substitutionstherapie, das heisst einen Ersatz der Hypophyse vor. Dieser Vorschlag sollte jedoch erst eine Reihe Jahre später in Form der Hypophysenimplantation seine praktische Nutzenanwendung erleben, um dann nach und nach immer mehr Krankheitsbilder in sein Versuchs- und Anwendungsgebiet zu ziehen (*Reye, v. Bergman, Kylin* u.v.a.).

Dabei war es *Erhardt*, der die Hypophysenimplantation zuerst bei hypophysären Insuffizienz Zuständen erprobte und in dem Zusammenhang darauf hinwies, dass die Implantation als eine *pluriglanduläre Stimulationstherapie* anzusehen und als solche darüberhinaus den Behandlungsmethoden mit Hormonextrakten überlegen sei.

In Fortführung der *Erhardtschen* Versuche brachte dann *Westman* die Hypophysenimplantation in der bekannten Technik bei einer Reihe von Fällen von sekundärer Amenorrhoe zur Anwendung und fasst das Resultat in der Feststellung zusammen, dass eine Implantation bei Amenorrhoe dann als wertvoll anzusehen sei, wenn der jeweilige Patient Symptome einer *Hypophyseninsuffizienz* aufweise. Als besonders

¹ Vortrag beim 3. nordischen Allergie-Kongress am 1. und 2. Juni 1951 in Stockholm.

bemerkenswert will uns in *Westman's* Material der Amenorrhoe fall erscheinen, bei dem das Endometrium kurz vor einer zu erwartenden Blutung nach der Hypophysenimplantation untersucht wurde und sich dem Beobachter dabei eine Proliferationsschleimhaut darbot.

Wir wollen hier darauf verzichten die verschiedenen mit der Hypophysenimplantation erzielten therapeutischen Ergebnisse und das darauf fussende Zahlenmaterial im einzelnen durchzublättern. Es bedarf zum Teil der Nachprüfung.

Erwähnt werden mögen lediglich zwei aus den letzten Jahren sich datierende Berichte. Das gilt die Versuche von *Fellinger*, *Kaindl* und *Schmidt* mit Hypophysenimplantation bei Erkrankungen der hämatologischen Reihe, und die *Edströms* u.a. bei der Polyarthrits chronica. Von den erstgenannten Verfassern wurden 3 Fälle mit einer agranulozytischen Störung mit einer Implantation behandelt. Im Anschluss daran beobachteten die Autoren eine *ruckartige Verbesserung* des peripheren weissen Blutbildes. Bei später wieder einsetzender Verschlechterung der Blutwerte konnte die gleiche Verbesserung durch erneute Implantation wiederum erzielt werden.

Mit *Edströms* letzter Mitteilung über Implantationseffekt bei Polyarthrits chronica liegen Erfahrungen an 100 Patienten vor, wovon 51 ein $\frac{3}{4}$ Jahr unter Augen behalten werden konnten. Von diesen 51 war die Hälfte während dieser Zeit ganz beschwerdefrei oder wesentlich verbessert, $\frac{1}{4}$ rezidierte nach 3 Monaten und $\frac{1}{4}$ blieb unbeeinflusst. Im ganzen wird von dem Autor der Effekt bei Kranken bis zu 40 Jahren als besser bezeichnet.

Was wird aus dem Implantat? Dass eine Einheilung im Tierversuch bei der Ratte unter bestimmten Versuchsbedingungen — eigene Junge kurze Zeit post partum — möglich ist, konnte *Westman* und *Jakobsohn* zeigen. Dagegen konnte in diesen Versuchen auch nachgewiesen werden, dass eine durch Hypophysektomie bedingte Ovarialatrophie bei keinem der implantierten Fälle verhindert werden konnte, und die Ovarialgewichte völlig denen hypophysenloser Tiere

glichen. Die Autoren schliessen daraus, dass eine gonadotrope Funktion des Implantats, wenn sie überhaupt infrage kommt, nur sehr gering sein kann.

Bei der Implantation von Tierhypophysen auf den Menschen rechnet man jetzt mit einer Nekrotisierung und daran anschliessenden Resorption.

Der Effekt wird als Hormonstoss angesehen.

Im Zusammenhang mit gehäuften Implantationen bedürfen *Nystrands* Untersuchungen Erwähnung, der nach wiederholten gleichartigen Implantationen eine nachweisbar veränderte Reaktion des Körpers auf tierisches Eiweiss erkennen konnte.

Klinisch-experimentell soll es nach einer Implantation zu einem Absinken der eosinophilen Zellen im strömenden Blut, einer Leukocytose und gleichzeitigem Abfall der Lymphocyten sowie einer Vermehrung der 17-Ketosteroide kommen (*Edström, Fellinger*).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Unsere an andere Stelle niedergelegte günstige Erfahrungen mit ACTH gaben den Anlass für die folgende Untersuchungsreihe.

Das für den Bericht zur Verfügung stehende Krankengut besteht aus 15 Fällen, 10 Frauen und 5 Männern, mit Asthma bronchiale.

Bei allen wurde eine Hypophysenimplantation nach der in der 1. Frauenklinik Göteborg geübten Technik vorgenommen¹. Dabei war der Ort der Lokalisation in einem Teil der Fälle die Labia majora und im anderen Teil die Glutäalmuskulatur. Zur Anwendung kamen jeweils drei frische Kalbshypophysen. Die Zeit zwischen Tod des Tieres und dem Augenblick des Einführens der Drüse lag etwa bei 30 Minuten. Danach wurde der Patient drei Tage ruhig im Bett

¹ Wir möchten hier Gelegenheit nehmen Herrn Dr. Nils Fürstenberg von der 1. Frauenklinik Göteborg für die Durchführung der Implantation unsern aller besten Dank zu sagen.

gehalten und erhielt während dieser Zeit täglich 400.000 E Depotpenicillin (Astracillin). Entlassung aus dem Krankenhaus durchschnittlich nach 1 Woche.

Wie aus der Tabelle I ersichtlich kam es in 7 Fällen zu einer Fremdkörperreaktion und Einschmelzung des implantierten Gewebes in der Zeit zwischen 13—21 Tagen post implantationem. Warum es zu einer Einschmelzung in solch hohem Prozentsatz gekommen ist, ist uns nicht klar. Leider konnten wir aus der Literatur zwecks Vergleichsmöglichkeit keine diesbezüglichen Zahlenangaben herauslesen. Der früheste Fall lag bei 13 Tagen. Betrachtet man den therapeutischen Effekt der Implantation als einen Hormonstoss, wie später auszuführen sein wird, so ist man auch in diesen Fällen mit einer Einschmelzung von dem Vorliegen eines solchen zu sprechen berechtigt.

Zur Altersverteilung des Materials ist zu sagen, dass 6 der Kranken über 40 Jahre waren, somithin also nach den Erfahrungen von *Edström* an Polyarthritiden in die weniger gut ansprechbare Altersgruppe fallen. Wie ohne weiteres aus der Tabelle I zu ersehen, ist eine eindeutige Korrelation zwischen Alter und Effekt aus dem vorliegenden Material nicht herauszulesen.

Die Dauer der Erkrankung lag zwischen 3 und 24 Jahren. Dabei wurden nur solche Kranke der Implantation zugeführt, die in den vorausgegangenen Jahren so gut wie ständige tägliche asthmatische Beschwerden und als solche einen Gross- teil der symptomatischen teilweise auch antiallergischen Therapie hinter sich hatten.

Im Rahmen der Versuche haben wir geachtet auf Zusammenhänge zwischen Ausfall des Intrakutantestes und dem Implantationseffekt weiterhin zwischen Salizylempfindlichkeit und therapeutischer Wirkung der Drüsenüberführung, konnten aber aus der vorliegenden Serie keine Beziehungen aufdecken.

Der in der Tabelle I Spalte 6 angegebene Körperbautyp, ist aspektmässig und nicht rechnerisch erfasst. Der leptosome Habitus macht zahlenmässig 2/3 des gesamten Krankengutes aus.

	Initialien	Alter in Jahren	Dauer d. Erk. in Jahren	Intrakutan Testung	Körperbautyp	Effekt	Dauer d. Beob. Zeit	Salzyl- über- empfind- lichkeit	Gewebs Reaktion
1	M.M.	Q	45	23	neg.	Leptosom	gut	+	Einschmelzung nach 14 Tagen
2	B.C.	Q	34	12	neg.	Leptosom	kein	—	—
				Staub ++ Milch ++ Fleisch ++					
3	B.N.	♂	34	11	Hafer +	Leptosom	gut	—	—
4	V.O.	Q	34	14	neg.	Dysplastiker	kein	—	—
5	A.A.	Q	42	24	neg.	Stammfertsucht	gut	—	—
6	S.B.	♂	45	6	neg.	Leptosom	kein	—	Einschmelzung nach 14 Tagen
7	P.J.	♂	36	6	neg.	Leptosom	gut	—	Einschmelzung nach 3 Wochen
				Staub ++ Hund ++ Katze ++					
8	E.R.	Q	43	15	Pferd ++	Leptosom	kein	—	Einschmelzung nach 16 Tagen
9	L.N.	Q	44	20	—	Pykniker	kein	—	—
				Staub ++ + Hund ++ + Katze ++					
10	S.B.	Q	20	19	Pferd ++ +	Dysplastiker	Verbesserung	—	Einschmelzung nach 13 Tagen
11	G.O.	♂	45	8	neg.	Leptosom	kein	+	Einschmelzung nach 16 Tagen
12	M.J.	Q	34	3	neg.	Leptosom	kein	+	—
13	C.L.	Q	15	14	neg.	Leptosom	kein	—	—
				Staub ++ + + + Pollen ++ + + +					
14	N.W.	♂	47	7	—	Leptosom	kein	—	—
15	M.A.	Q	30	13	—	Pykniker	gut	—	Einschmelzung nach 3 Wochen
							1 Monat Rezidiv		

In der Spalte 7 der Tabelle I ist der Implantationserfolg aufgezeichnet. Die Bezeichnung gut wurde da und zwar nur da erwardt, wo es zu einem schnellen und vollständigen Abklingen der Asthmaatmung im unmittelbaren Anschluss an die Implantation kam, wo man also an einem Zusammenhang mit dem Eingriff, welcher Art dieser Zusammenhang nun auch sein mag, nicht mit gutem Grund zweifeln konnte. Das was 5 mal der Fall. Davon sind bei 4 die alten Beschwerden im Laufe von 2 Wochen bis 2½ Monaten sämtlich wieder aufgetreten und nur in einem Fall liegt eine völlige Beschwerdefreiheit nach nunmehr 6 Monaten vor. Eine richtige Einstellung zu dem Resultat wird man jedoch erst dann bekommen wenn man einen Blick auf die Kranken im Einzelnen wirft:

Fall 1: 45 jährige Ehefrau. Asthma seit 23 Jahren, in den letzten 4—5 Jahren so gut wie tägliche Arthmabeschwerden mit einer deutlichen Accentuierung des Nachts und gegen Morgen. Eine Reihe von Behandlungsarten durchgegangen. Ohne wesentlichen Effekt. Anwendet täglich Adrenalin spray. Versprach sich von der Implantation Erfolg. Völlig beschwerdefrei unmittelbar danach. Auftreten der alten Asthmaatemnot nach 2 Monaten.

Fall 3: 34 jähriger Ingenieur mit Asthma seit 11 Jahren. War in den letzten 3—4 Jahren so stark gehindert durch die ständige Atemnot, dass er seinen Beruf nur sehr unzureichend ausfüllen konnte. Mehrere Male in der Klinik gelegen und da nicht wesentlich gebessert worden. Versprach sich auch von der Implantation keine Besserung. War völlig beschwerdefrei danach, ist es nach 6 Monaten immer noch. Füllt nicht nur seinem Beruf voll aus, sondern hat danach eigenes Unternehmen gegründet.

Fall 5: 42 jährige verheiratete Frau mit Asthma seit 24 Jahren. Seit den letzten 2 Jahren kaum noch ausserhalb Ihrer Wohnung sein können wegen täglicher Atemnot, die noch bei den geringsten Anstrengungen wesentlich zunimmt. Mehrere Male in der Klinik gelegen. Infolge der äusserst geringfügigen therapeutischen Resultate gegen jede Behandlung sehr kritisch, ja negativistisch geworden. War völlig beschwerdefrei 2½ Monate lang nach dem Eingriff, dann Wiedereinsetzen der Beschwerden, aber nicht so hochgradig wie vorher.

Fall 7: 36 jähriger Kaufmann. Asthma seit 6 Jahren und seit 1 Jahre tägliche Atemnot mit sich zeitweise einschiebenden schweren Asthmaattacken. Kritisch eingestellt gegenüber einem Implantationseffekt. Völlig beschwerdefrei 1½ Monate danach, dann Wiedereinsetzen des Asthmas.

Fall 15: 30 jährige Ehefrau mit Asthma seit 13 Jahren. In den letzten 2 Jahren so gut wie ständige Schwere in der Brust. Hat dazwischen mehrere

TABELLE II.

	Initialen	Senkung (n. Westergren)		17-Ketosteroide		Leukocyten		Eosinophile		Lymphocyten in %	
		vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1	M.M. ♀	4	4	3,3	6,6	5400	6000	550	820	—	—
2	B.C. ♀	22	13	5,6	8,7	3000	—	—	750	31	24
3	B.N. ♂	16	5	12,4	8,1	10000	5800	1050	630	13,5	29
4	V.O. ♀	18	14	6,5	6,3	8000	7400	600	300	24	27
5	A.A. ♀	15	23	4,7	8,6	8000	7200	770	1300	—	—
6	S.B. ♂	8	6	11,8	7,6	6200	4800	1030	1170	—	—
7	P.J. ♂	14	12	6,2	9,8	6000	5400	390	530	—	—
8	E.R. ♀	9	9	5,1	5,4	—	—	250	250	31,5	25
9	L.N. ♀	47	22	9,4	6,7	—	—	—	—	30,5	29
10	S.B. ♀	11	8	—	—	9400	5000	770	800	16	22
11	G.O. ♂	14	17	7,0	9,3	5600	7600	630	450	23	17
12	M.J. ♀	42	12	3,5	5,5	9400	9200	700	550	15	24
13	C.L. ♀	4	14	—	—	10800	12000	2780	840	—	—
14	N.W. ♂	14	11	6,3	5,1	11000	9000	3310	1000	26	18
15	M.A. ♀	8	8	7,3	5,4	—	—	2400	730	—	—
								1910	1700	—	—
								1050	1000	—	—
								1500	1560	28	27
								640	690	—	—
								250	960	21	25

Male mit schweren Asthmazuständen in der Klinik gelegen. Versprach sich einen Effekt von der Implantation. Beschwerdefrei 1 Monat, danach wieder Auftreten von schweren Asthmabeschwerden, die nach Einlieferung in die Klinik dieses Mal auffallend schnell abklangen.

Es soll bereits hier hervorgehoben werden, dass sich die Patienten 3,5 und 7 aufgrund der vorhergehenden zahlreichen Therapieversuche sehr kritisch, in dem einen Fall wenn man so will sogar negativistisch gegenüber der Implantation verhielten.

Die im Zusammenhang mit der Implantation erbobenen Laboratoriumswerte sind in der Tabelle II aufgezeichnet.

Von den 10 Fällen, in denen erhöhte Blutkörperchensenkung vorlag, die von uns als infektionsbedingt angesehen wurde, kam es zu einer Herabminderung derselben im unmittelbaren Anschluss an die Implantation in 4 Fällen.

Im Verhalten der 17-Ketosteroide konnten wir in vier Fällen einen mässigen Anstieg post implantationem nachweisen.

Ein deutliches Absinken der Leukocyten wurde in 2 Fällen und der eosinophilen Zellen ebenfalls in zwei Fällen beobachtet. Anstieg der Leukocyten in keinem und ebenso in keinem Fall sichere zahlenmässige Veränderung der Lymphocyten.

Feste Beziehungen zwischen veränderten, Laboratoriumswerten und dem in den zitierten Fällen erzielten Effekt ergeben sich weder von seiten der 17-Ketosteroide, der Leukocyten, Eosinophilen oder Lymphocyten.

DISKUSSION

An Faktoren, die an dem therapeutischen Effekt beteiligt sein können kommen folgende infrage:

1. spontane Remission
2. operativer Eingriff
3. Fieber nach der Implantation
4. Psychotherapie
5. Hormonstoss

Die Möglichkeit einer spontanen Remission kann man natürlich nie ganz ausschliessen beim Asthma bronchiale. Trotzdem ist diese hier, wie sich aus den Krankengeschichten von selbst ergibt, als gering zu erachten. Bei den Kranken hat es sich um ein chronisches Geschehen seit mindestens 2 Jahren gehandelt, ohne dass in dieser Zeit auch nur einmal eine Tendenz zur Spontanremission zu erkennen gewesen wäre.

Die Rolle der Grössenordnung des operativen Eingriffes im genannten therapeutischen Geschehen ist bereits wesentlich schwerer zu ermessen, zumal auffallende Verbesserungen bei Asthmatikern nach Operationen keineswegs zu den Seltenheiten gehören. Wenn man jedoch bedenkt, dass der operative Eingriff einer Hypophysenimplantation klein, ja in einigen Fällen nicht einmal ein solcher, sondern nur eine Injektion war, so möchten wir auch diese Möglichkeit, auf jeden Fall diese Möglichkeit *allein*, für gering erachten.

Bei dreien der günstig beeinflussten Asthmakranken kam es zu einer lokalen Gewebsreaktion mit anschliessender Entleerung des Detritus. Einer davon, Fall 1 der Tabellen, bekam einen Temperaturanstieg bis $38,5^{\circ}$ 8 Tage nach dem Eingriff. Zu dem Zeitpunkt war die Pat. bereits völlig frei von Asthmabeschwerden. Die übrigen Fälle waren fieberfrei während des Krankenhausaufenthaltes.

Zur Frage einer eventuellen Psychotherapie. Auch diese Frage kann, was schon in der Natur der Erkrankung liegt, nicht mit einem strikten ja oder nein beantwortet werden. Gegen einen solchen Effekt allein sprechen unserer Ansicht nach folgende Argumente: Die Patienten hatten eine bunte Sammlung von Behandlungsmethoden bereits über sich ergehen lassen. Sie haben mehrere Male in der hiesigen Klinik gelegen, sie haben teilweise auch andere Hormonbehandlungen, z.B. Testodrin, verabfolgt erhalten, aber eine nennenswerte Verbesserung des Zustandsbildes war in keinem der Fälle auch nur einmal erzielt worden. Danach wäre es doch nicht gut zu verstehen, warum gerade die Hypophysenimplantation eine so kräftige psychotherapeutische Wirkung gehabt

haben sollte. Trotzdem besteht die Möglichkeit natürlich, aber wir möchten auch sie als gering ansehen.

Lediglich so viel kann man nach *Westmans* vorn erwähnten Tierenversuchen sagen, dass es sich um einen gonadotropen Effekt mit grosser Wahrscheinlichkeit nicht handeln kann. Dagegen wird man einen ACTH-Effekt anzunehmen sehr schnell gewillt sein. Und es bieten sich da tatsächlich, wie aus dem Bericht hervorgegangen ist, gewisse Parallelen zwischen Implantationseffekt und ACTH-Wirkung. So wird man also bis zur weiteren Klärung der Verhältnisse an einem möglicherweise statthabenden ACTH-Effekt auf jeden Fall unter anderem festhalten wollen. Dass hier auch noch Dosierungsfragen und individuelle Momente wie Ansprechbarkeit, Tonus des vegetativen Nervensystems u. s. w. hineinspielen liegt auf der Hand.

Betrachten wir das Ergebnis nun, so möchten wir es trotz der kleinen Zahl von Gebesserten doch mit Hinsicht darauf, dass es sich bei diesen Kranken um schwere chronische Zustandsbilder gehandelt hat, die allen anderen Therapieformen bis dahin getrotzt hatten als gut und für weitere Versuche in dieser Richtung als stimulierend halten.

ZUSAMMENFASSUNG

15 Fälle mit chronischem Asthma wurden mit Hypophysenimplantationen behandelt. Davon sprachen 5 mit schnellem Nachlassen der Asthmaatmung an und waren völlig beschwerdefrei danach von 14 Tagen bis zu 3 Monaten. Ein Fall ist nach nunmehr 6 monatiger Beobachtungszeit immer noch völlig frei vom Asthma. Nennenswerte Veränderungen der 17-Ketosteroidmenge, Leukocyten, eosinophilen Zellen und Lymphocyten nach der Implantation konnten nicht erhoben werden. Im Rahmen einer Diskussion über den eventuellen Angriffspunkte des Effektes wird auf die Parallelität mit der ACTH-Wirkung auf das Asthma aufmerksam gemacht.

SUMMARY

15 cases with asthma were treated with hypophysisinplantation. 5 of them had no asthma after that lasting 14 days to three months. A case is observed now 6 months and still without asthma. Remarkable changes in 17-Ketosteroids in urin, leukocyts, eosinophils and lymphocyts were not seen after implantation. The parallelism between effect of inplantation and ACTH-effect is discussed.

LITERATURVERZEICHNIS

- v. Bergmann*: Dtsch. klin. Wschr. 60, 1934.
Edström: Sv. Läkaretidn. 456—464, 1951.
Erhardt: Halban-Seitz Biologie und Pathologie des Weibes 8, II, 44, 1928.
Fellinger: Wien. klin. Wschr. 1, 1950.
Fellinger, Kaindl u. Reimer: Schweiz. med. Wschr. 35, 931, 1950.
Fellinger, Kaindl u. Schmid: Wien. Z. inn. Med. 93, 1950.
Kylin, E.: Ibid. 40, 574, 1943.
 — Ibid. 43, 1639, 1946.
Nystrand: Nord. med. 35, 1481—1484, 1947.
Reye, E.: Z. B. i. Med. 946, 1931.
Simmond: Dtsch. med. Wschrft. 7, 1914.
 — Dtsch. med. Wschrft. 7, 1916.
Westman, A.: Acta obst. et. gyn. scand. 21, 105—150, 1942.
 — Acta med. Scand. vol. 133, III, 1949.
Westman u. Jacobsohn: Act. path. mikrobiol. Scand. 17328, 1940.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.