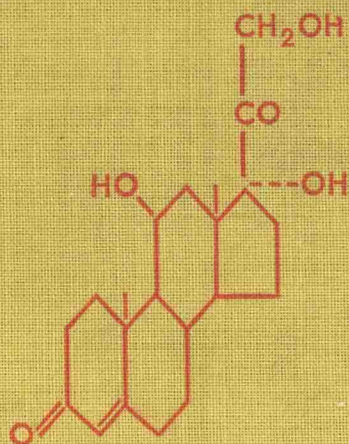


HORMONE



HORMONE

Einführung in ihre Chemie und Biologie

Von

Dr. Ing. OLDŘICH HANČ

Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie, Prag

Den Abschnitt über Analyse der Steroidhormone in biologischem Material

bearbeitete Ph. Mr. OKSANA SIBLÍKOVÁ, Prag

Mit 9 Abbildungen im Text und 6 Tafeln



VEB GUSTAV FISCHER VERLAG JENA

1959

Die 1. Auflage erschien 1953
im Verlag der Tschechoslowakischen Akademie der Wissenschaften, Prag.

Die vorliegende deutsche Ausgabe
wurde nach der 2., umgearbeiteten, tschechischen Auflage
in die deutsche Sprache übersetzt von

Dr. ERIKA RIEDL-TUMOVÁ, Prag.

Das Recht der Übersetzung in fremde Sprachen
ist dem Autor vorbehalten.

ES 17. C. 3

Alle Rechte vorbehalten · Printed in Germany
Copyright by VEB Gustav Fischer Verlag Jena (1959)

für die Ausgabe in deutscher Sprache

Lizenznummer 261 215/11/59

Gesamtherstellung Druckerei „Magnus Poser“, Jena
Gesetzt aus Antiqua

Vorwort

Die Entwicklung der Hormonforschung steht vor allem mit den Problemen der praktischen Medizin in engem Zusammenhang. Daher behandeln auch die meisten Werke die Hormone vom rein physiologischen und therapeutischen Standpunkt aus. In der Weltliteratur gibt es nur wenige Bücher, die sich vorwiegend mit der Chemie der Hormone beschäftigen. In dem vorliegenden Werk werden die einzelnen Hormone eben von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet; damit jedoch der Stoff möglichst abgerundet dargestellt werden konnte, wurden auch Abschnitte über Biologie und Verwendung der Hormone einbezogen. In dem einführenden Kapitel werden die Grundbegriffe der inneren Sekretion besprochen, ohne die der weitere Text für Leser ohne medizinische Vorbildung nicht hinreichend verständlich wäre.

In diesem Buche sind vor allem die Erkenntnisse über die *Hormone der höheren Wirbeltiere* zusammengetragen, und die Einteilung erfolgte nach chemischen Gesichtspunkten in drei Hauptkapitel, d. h. in die von der Aminosäure Tyrosin abgeleiteten Hormone, die Steroidhormone und die Hormone mit Peptidstruktur. In dem einführenden Kapitel findet sich ein kürzerer Abschnitt über die *Hormone der Wirbellosen*. Die sogenannten Pflanzenhormone wurden in dem vorliegenden Buche nicht mit aufgenommen, da diese Stoffe nicht einmal in physiologischer Hinsicht mit den wirklichen Hormonen in näherem Zusammenhang stehen. Ihre Bezeichnung war ziemlich willkürlich nach der oberflächlichen Analogie gewählt worden, ohne daß eine Parallelität zwischen dem Steuerungsmechanismus bei Tieren und Pflanzen besteht; noch weniger kann allerdings von einer inneren Sekretion bei den Pflanzen gesprochen werden.

Diese Einführung in die Chemie und Biologie der Hormone soll grundlegende Aufschlüsse namentlich über die Problematik der *Chemie* und des *Stoffwechsels* dieser Substanzen geben, ohne auf die komplizierten und bisher oft noch nicht zufriedenstellend gelösten Probleme der Wechselbeziehungen der endokrinen Organe, der Einreihung des endokrinen Systems in das Gesamtsteuerungssystem des Organismus und seines Zusammenhanges mit dem Nervenapparat näher einzugehen. Diese Probleme stehen vor allem den Endokrinologen zu.

Die Literatur über die Hormone ist heute bereits so umfangreich, daß ein Band allein nicht einmal ihre bloße Aufzählung umfassen würde. Bei den einzelnen Abschnitten dieses Buches sind die Literaturangaben vor allem auf die wichtigsten Arbeiten ausgerichtet; dennoch mußten einige tausend Veröffentlichungen an-

geführt werden. Diese Literatur ermöglicht dem Leser das Auffinden von Einzelheiten, insbesondere in methodischer Hinsicht, auf die hier nicht eingegangen werden konnte. Die Literatur wurde bis Ende des Jahres 1957 bearbeitet, von den späteren Arbeiten wurden nur die wesentlichsten herausgegriffen, soweit sie zur Zeit der Bearbeitung des Manuskriptes zur Verfügung standen.

Der Text der ersten Ausgabe dieses Buches aus dem Jahre 1953 wurde vollständig umgearbeitet; denn während der letzten 5 Jahre konnten viele Erkenntnisse auf dem Gebiete der Hormone gesammelt werden, die oft die frühere Auffassung völlig veränderten. Der Abschnitt über Kallikrein entfiel, da sich das Präparat als Enzymgemisch erwiesen hat. Das Buch enthält einen neuen Abschnitt über Relaxin. Die Abschnitte über den Stoffwechsel der Steroidhormone sowie der Abschnitt über die Nebennierenrindenhormone wurden wesentlich erweitert. Um den Umfang des Buches nicht zu sehr zu vergrößern, mußten manchmal beinahe schlagwortartige Formulierungen gewählt werden. Eine kurzgefaßte historische Entwicklung der Erkenntnisse wurde bei den einzelnen Hormonen belassen, wogegen alle überholten Anschauungen wegfielen. Bei der Struktur der Hormone sind die endgültigen Befunde ohne ihre Ableitung angeführt, da dies über den Umfang des vorliegenden Buches hinausginge. Ähnlich verhält es sich bei den synthetischen Herstellungsverfahren, wo nur das Prinzip des Verfahrens angedeutet ist. Die Literaturangaben ermöglichen es jedoch dem Leser, alle notwendigen Einzelheiten nachzuschlagen.

Mein besonderer Dank gebührt dem VEB Gustav Fischer Verlag in Jena, der die Herausgabe dieses Buches in deutscher Sprache nach der 2. umgearbeiteten tschechischen Auflage ermöglichte, ferner Frau Dr. RIEDL-TŮMOVÁ für die sorgfältige Übersetzung und meinen Mitarbeitern aus dem Forschungsinstitut für Pharmazie und Biochemie in Prag für wertvolle Anregungen und Mithilfe bei der Abfassung des neuen Manuskriptes. Den Abschnitt über die Analyse der Steroidhormone im biologischen Material hat Frau Ph. Mr. OKSANA SIBLÍKOVÁ sehr sorgfältig separat bearbeitet.

Prag, im Juni 1959

Dr. Ing. OLDŘICH HANČ

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	V
I. Einleitung	1
1. <i>Innere Sekretion und Endokrinologie</i>	1
Hypophyse	4
Epiphyse	8
Schilddrüse	10
Nebenschilddrüsen	13
Thymus	14
Bauchspeicheldrüse	16
Nebennieren	19
Sexualdrüsen	23
Ovarien	23
Hoden	27
Literatur	29
2. <i>Hormone, ihre Definition, Einteilung und Wirkung</i>	34
Literatur	42
3. <i>Hormone bei Wirbellosen</i>	43
Literatur	53
4. <i>Arbeitsmethoden der Hormonforschung</i>	55
Literatur	63
II. Hormone mit tyrosinähnlicher Struktur	65
5. <i>Adrenalin und Noradrenalin</i>	67
Darstellung von Adrenalin und Noradrenalin	68
Analytik	71
Stabilität der Lösungen	73
Adrenalinderivate	74
Biosynthese und Metabolismus	77
Biologische Bestimmungsmethoden	80
Biologische Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin	81
Klinische Verwendung	84
Literatur	85
6. <i>Thyroxin und Thyroninderivate</i>	85
Darstellung	91
Derivate und Analoga des Thyroxins	94
Analytik	98
Biogenese und Stoffwechsel	99
Biologische Bestimmung	103
Biologische Wirkung	104
Therapeutische Verwendung	107
Literatur	108

III. Steroidhormone	113
7. <i>Nomenklatur und Stereochemie der Steroide</i>	115
Literatur	121
8. <i>Eigenschaften und allgemeine Reaktionen der Steroide</i>	123
Literatur	137
9. <i>Östrogene</i>	139
Darstellung der natürlichen Östrogene	141
Totalsynthesen östrogenen Hormone	146
Synthetische Derivate und Analoga der östrogenen Hormone	155
Analytik	164
Biologische Bewertung der Östrogene	166
Biologische Wirkungen der Östrogene	167
Therapeutische Anwendung der Östrogene	170
Handelspräparate der Östrogene	173
Literatur	174
10. <i>Androgene</i>	180
Darstellung von Androsteron	181
Darstellung von Dehydroepiandrosteron	183
Testosterondarstellung	184
Darstellung von 17 α -Methyltestosteron	187
Totalsynthesen der Androgene	188
Darstellung der Derivate natürlicher Androgene	191
Darstellung von Estern und Darreichungsformen der Androgene	195
Analytik der Androgene	197
Biologische Auswertung der Androgene	198
Biologische Wirkungen der Androgene	200
Therapeutische Verwendung der Androgene	203
Handelspräparate der Androgene	206
Literatur	207
11. <i>Gestagene</i>	212
Darstellung von Progesteron	213
Progesteronderivate und synthetische Gestagene	221
Analytik der Gestagene	228
Biologische Auswertung der gestagenen Aktivität	229
Biologische Wirkungen der Gestagene	230
Gestagene in der therapeutischen Praxis	233
Einige bekanntere Gestagenpräparate	234
Literatur	234
12. <i>Corticoide</i>	239
Darstellung der Nebennierenrindenextrakte	241
Darstellung von Cortexon	244
Darstellung von 11-Desoxy-17 α -oxycorticosteron	248
Darstellung von Corticosteron	253
Darstellung von 11-Dehydrocorticosteron	255
Darstellung von Cortisol	256
Darstellung von Cortison	258
Totalsynthesen von Cortison	265
Darstellung von Aldosteron	269
Derivate und Analoga der Corticoidhormone	273
Analytik der Corticoide	283
Biologische Bewertung der Corticoidwirkung	286

Biologische Wirkungen der Corticoide	290
Therapeutische Verwendung der Corticoide	296
Die bekanntesten Corticoidpräparate	301
Literatur	303
IV. Stoffwechsel der Steroidhormone	313
13. <i>Analyse von Steroidhormonen in biologischem Material (Ph. Mr. O. ŠIBLÍKOVÁ) .</i>	314
Separationsmethoden	316
Hydrolyse	316
Säure-Hydrolyse	316
Enzymatische Hydrolyse	318
Extraktion	319
Reinigung und Fraktionierung der Extrakte	322
Ausschütteln und Gegenstromverteilung	323
Verteilungschromatographie an Säulen	324
Adsorptionsschromatographie an Säulen	325
Papierchromatographie	328
Papierelektrophorese	333
Bestimmung und Charakterisierung	333
Spektroskopische Methoden	333
Kolorimetrische und fluorometrische Methoden	334
Analyse unter Anwendung von Derivaten und Reaktionsprodukten	341
Polarographie	343
Isotope bei der Analyse der Steroide	344
Literatur	345
14. <i>Gesamtstoffwechsel der Steroidhormone</i>	353
Ausscheidung der Steroidhormone und ihrer Stoffwechselprodukte beim Menschen	353
Ausscheidung der Steroidmetaboliten beim Menschen nach Hormonzufuhr	365
Steroidausscheidung bei Tieren	371
Schicksal der Steroidhormone im Organismus nach der Darreichung	374
Literatur	379
15. <i>Intermediärer Stoffwechsel der Steroidhormone</i>	385
Intermediärer Stoffwechsel der Östrogene	385
Intermediärer Stoffwechsel der Androgene	387
Intermediärer Stoffwechsel des Progesterons	389
Intermediärer Stoffwechsel der Nebennierenrindenhormone	391
Umwandlungen der Steroide durch Enzymsysteme des tierischen Organismus	395
Umwandlungen der Steroide durch Enzymsysteme von Mikroben	397
Literatur	404
16. <i>Biogenese der Steroidhormone</i>	408
Biosynthese des Steroidgerüsts	408
Biogenese der östrogenen Hormone	413
Biogenese des Testosterons	416
Biogenese des Progesterons	417
Biogenese der Nebennierenrindenhormone	418
Literatur	425
V. Hormone mit Peptidstruktur	429
17. <i>Hypophysenhormone</i>	432
Handelspräparate	434
Literatur	435

18. <i>Hypophysengonadotropine</i>	437
Follikelstimulierendes Hormon (FSH)	438
Hormondarstellung	438
Chemische und physikalisch-chemische Eigenschaften	440
Biologische Bewertung	441
Luteinisierungshormon (LH)	443
Hormondarstellung	443
Chemische und physikalisch-chemische Eigenschaften	444
Biologische Bewertung	446
Luteotropes Hormon (<i>Prolactin</i>)	447
Hormondarstellung	447
Chemische und physikalisch-chemische Eigenschaften	448
Biologische Bewertung	450
Biologische Eigenschaften der Hypophysengonadotropine	452
Therapeutische Verwendung der Hypophysengonadotropine	456
Literatur	457
19. <i>Thyreotropes Hormon</i>	460
Darstellung	460
Chemische und physikalisch-chemische Eigenschaften	463
Biologische Bewertung	464
Biologische Eigenschaften	467
Therapeutische Verwendung	470
Literatur	472
20. <i>Somatotropes Hormon</i>	475
Darstellung	475
Chemische und physikalisch-chemische Eigenschaften	477
Biologische Bewertung	480
Biologische Eigenschaften	481
Therapeutische Verwendung	485
Literatur	486
21. <i>Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)</i>	489
Darstellung der Corticotropinpräparate	489
Chemische und physikalisch-chemische Eigenschaften	493
Biologische Bewertung	496
Biologische Eigenschaften	499
Therapeutische Verwendung	503
Literatur	503
22. <i>Melanophorenhormon (Intermedin)</i>	508
Darstellung	508
Chemische und physikalisch-chemische Eigenschaften	509
Biologische Bewertung	511
Biologische Eigenschaften	512
Literatur	513
23. <i>Oxytocin und Vasopressin</i>	515
Darstellung der Präparate	516
Chemische und physikalisch-chemische Eigenschaften	518
Biologische Bewertung	522
Biologische Eigenschaften (inkl. Adiuretin)	524
Therapeutische Verwendung	528
Literatur	529

24. Choriongonadotropine	533
Gonadotropin aus dem Serum trächtiger Stuten	534
Gonadotropin aus Schwangerenharn	536
Biologische Bewertung	538
Biologische Eigenschaften	540
Choriongonadotropine in der klinischen Praxis	541
Handelspräparate	542
Literatur	543
25. Insulin und Glucagon	545
Darstellung des Insulins	546
Präparate mit protrahierter Wirkung	548
Chemische und physikalisch-chemische Eigenschaften	551
Darstellung und chemische Eigenschaften des Glucagons	556
Methoden zur Bewertung von Insulinpräparaten	557
Biologische Eigenschaften des Insulins und Glucagons	560
Therapeutische Verwendung des Insulins	566
Literatur	568
26. Parathormon	574
Darstellung	574
Chemische und physikalisch-chemische Eigenschaften	575
Biologische Bewertung	576
Biologische Eigenschaften	578
Handelspräparate	580
Literatur	580
27. Relaxin	582
Darstellung	582
Chemische und physikalisch-chemische Eigenschaften	584
Biologische Bewertung	584
Biologische Eigenschaften	585
Literatur	587
28. Hormone des Verdauungstraktes	589
Secretin	589
Cholecystokinin	593
Literatur	594
VI. Hormonwirkung	597
29. Hormone und Enzymsysteme	598
Literatur	605
30. Hormone und bösartige Geschwülste	608
Literatur	616
Sachregister	620

Verzeichnis der Abbildungen und Tafeln

	Seite
Abb. 1: Die physiologischen Veränderungen während des Menstruationszyklus	24
Abb. 2: Räumliche Anordnung des Androstanskeletts	120
Abb. 3: Infrarotspektrum des Testosterons	128
Abb. 4: Verteilungschromatographie der Corticoide an Hyflo-Super-Cel	325
Abb. 5: Gradient-Elutionschromatographie der Corticoide an Hyflo-Super-Cel	326
Abb. 6: Östrogenausscheidung im Harn normaler Frauen	354
Abb. 7: Ausscheidung der 17-Ketosteroide durch den Harn bei normalen Männern und Frauen	359
Abb. 8: Corticoidausscheidung durch den Harn bei normalen Männern und Frauen. .	363
Abb. 9: Schematische Darstellung der Wirkungsdauer verschiedener Insulinpräparate. .	567

	zwischen Seiten
Tafel I, 1: Menschliche Hypophyse und histologisches Bild des Vorderlappens .	8/9
2: Menschliche Epiphyse mit dem histologischen Bild	8/9
Tafel II: Menschliche Schilddrüse und Epithelkörperchen	8/9
Tafel III, 1: Kinderthymus mit histologischem Bild	16/17
2: Menschliches Pankreas mit dem histologischen Bild	16/17
Tafel IV, 1: Schnitt durch menschliche Nebennieren	20/21
2: Menschliches Ovarium mit Teilansicht und histologischem Bild . . .	20/21
Tafel V: Kinderhoden mit dem histologischen Bild	28/29
Tafel VI, 1: Mikroskopische Bilder von kristallisiertem Insulin	552/553
2: Mikroskopisches Bild von kristallisiertem Glucagon	552/553

Beilagen am Ende des Buches

Tabelle 1: Übersicht der einzelnen isolierten Hormone der Wirbeltiere
Tabelle 2: Übersicht der Hauptsteroidmetaboliten
Tabelle 3: Übersicht der Biogenese der Steroidhormone

I. Einleitung

1. Innere Sekretion und Endokrinologie

Das zweckmäßige Zusammenwirken der Gewebe und Organe der höheren Organismen kommt auf zwei Wegen zustande, und zwar — schematisch ausgedrückt — *nervös* und *humoral*. Die einzelnen Zellen in ihrer Gesamtheit, das sind Gewebe und Organe, beeinflussen durch ihren Stoffwechsel auch die übrigen Teile des höheren Organismus, welcher mit einer Reihe regulierender Einrichtungen ausgerüstet ist (42), deren Aufgabe es ist, ein Entgleisen des Stoffwechselgleichgewichtes zu verhindern. Die für den Fortbestand des Organismus unerläßliche Aufrechterhaltung dieses Gleichgewichtes erfolgt durch viele gleichzeitig verlaufende Reaktionen, deren Ablauf durch thermodynamische Gesetzmäßigkeiten von allgemeiner Gültigkeit für das Naturgeschehen bedingt ist. Es ist besonders auf das LE CHATELIERSche Prinzip von der Erhaltung des beweglichen Gleichgewichtes aufmerksam zu machen, nach welchem ein System unter dem Einfluß der äußeren geänderten Bedingungen derart reagiert, daß es unter den gegebenen Umständen den ursprünglichen Zustand der optimalen Bedingungen beibehält. Diese „Autoregulation“ gilt sowohl für „nicht organisierte“ Systeme, z. B. die chemische homogene und heterogene Phase, wo sie auf gröbere Art zur Geltung kommt, als auch für „organisierte“ Systeme, wie z. B. Zellen, Gewebe, Organe und schließlich Gesamtorganismen. In der angedeuteten Reihe der organischen Einheiten ist die zunehmende Empfindlichkeit in der Autoregulation gegenüber Einflüssen der Umgebung charakteristisch; diese wird eben durch die organische Spezialisierung der einzelnen Funktionen bedingt, welche allerdings eine Verengung des Existenzbereiches einer derartig spezialisierten organischen Einheit mit sich bringt.

Die Einteilung in nervöse und humorale Regulation des Organismus ist natürlich sehr grob und willkürlich; sie ist zwar in morphologischer Hinsicht anschaulich, stellt jedoch nicht den grundsätzlichen Unterschied im biologischen Mechanismus des Reizes und seiner Übertragung dar (45, 56, 59, 68, 111, 122). Die Bedeutung des Acetylcholins, Adrenalins usw. für die Reizübertragung im Nervensystem und den entsprechenden Körperorganen wird heute allgemein anerkannt (107). Die Nervenreflexe werden nämlich auch durch spezifisch wirkende Substanzen hervorgerufen und übertragen, die an der zugehörigen Stelle mit einem bestimmten Akzeptor in Reaktion treten und so eine Reihe von Reaktionen hervorrufen, deren Er-

gebnis schließlich die Regulationsänderung ist. Der genaue Mechanismus dieser Vorgänge bleibt jedoch vorläufig noch ungeklärt.

Wir wissen z. B., daß steigende Konzentration von Kohlensäure im Blut das Atemzentrum spezifisch reizt, von welchem aus dann sowohl Atemvertiefung als auch Erhöhung der Atemfrequenz angeregt werden. Der Magensaft verursacht nervöse Reizung, die zu regelmäßigem Öffnen des Pylorussphinkter führt.

Andere Reize können ohne Mitwirkung des Nervensystems lediglich durch die Blutbahn übertragen werden. Derartige Organe, die spezifische Stoffe ausscheiden, welche durch die Blutbahn regulierend auf andere Organe wirken, nennen wir *endokrine Drüsen* oder *Drüsen mit innerer Sekretion*, zum Unterschied von den Drüsen, die ihre Absonderung durch einen Ausführungsgang entweder in den Magen-Darm-Trakt oder aus dem Körper nach außen sezernieren. Die *Endokrinologie* ist die Lehre von der inneren Sekretion (aus dem griechischen *ἐνδον* = innen, *κρίνειν* = abscheiden, *λόγος* = Abhandlung). Die Endokrinologie hat je nach ihrer Richtung verschiedene Gesichtspunkte; wir unterscheiden eine allgemeine Endokrinologie (20, 26, 27), eine vergleichende (3, 16), experimentelle (20), klinische, d. h. auf den Menschen abzielende (5, 6, 9, 12, 14, 18, 23, 24, 28, 29) usw.

Den Begriff der inneren Sekretion benutzte zunächst BROWN-SÉQUARD in der Hälfte des vorigen Jahrhunderts. Verschiedene Beobachtungen über die Wichtigkeit der heute als endokrin bezeichneten Drüsen wurden jedoch schon früher gemacht. Schon im 18. Jahrhundert beobachtete z. B. T. DE BORDEAU die Folgen der Kastration bei Tieren und Menschen. Mit der Implantation von Keimdrüsen bei Kastraten beschäftigten sich J. HUNTER und BERTHOLD; der letztere beobachtete dann das Verschwinden einiger Ausfallserscheinungen der Kastration. ADDISON beschrieb die heute nach ihm benannte Krankheit, die auf einer schweren Schädigung der Sekretion der Nebennierenrinde beruht. Viele endokrine Krankheitsbilder wurden schon im vergangenen Jahrhundert beschrieben, obwohl damals noch genauere Kenntnisse der einzelnen Beziehungen und auch der Methoden fehlten, wie bei diesen Störungen zweckmäßig klinisch vorzugehen sei.

Die Tätigkeit der Drüsen mit innerer Sekretion wird sowohl durch humorale Autoregulation als auch nervös, vor allem durch das vegetative System gelenkt. Diese beiden regulierenden Komponenten sind voneinander untrennbar und greifen ständig ineinander über. Der russische Physiologe PAWLOW wies darauf hin, daß die Kastration nicht nur als Ausfall der hormonalen Einflüsse zu betrachten ist, sondern daß sich gleichzeitig auch die höhere Nerventätigkeit ändert. Von der Kastration bei Hunden spricht PAWLOW als von einem „Zermalmen“ der höheren Nerventätigkeit der betroffenen Tiere. Gerade der funktionelle Zusammenhang der endokrinen Drüsen mit dem Zentralnervensystem erschwert ungemein die Übersichtlichkeit der einzelnen Störungsercheinungen. Zu den endokrinologischen Problemen treten neurologische hinzu (61, 110).

Der Begriff „Drüsen mit innerer Sekretion“ muß jedoch noch genauer umrissen werden. Im weiteren Sinne des Wortes steht nämlich allen Körpergeweben „innere“ Sekretion zu, denn alle Zellen sondern in die Blutbahn Stoffwechselprodukte ab, die andere Gewebe, und somit auch eine Reihe von Prozessen im Organismus beeinflussen. Es hängt jedoch von der Art der abgeschiedenen *Inkrete* ab, von ihrer Spezifität in der Wirkung auf andere Organe und auch von der Quantität, in welcher sie einer *spezifischen Wirkung* fähig sind. *Inkrete* oder *Hormone*, wie wir sie nach dem Vorschlag von BAYLISS und STARLING (76) nennen, zeichnen sich durch hohe spezifische Wirkung schon in sehr geringen Dosen aus.

Vom morphologischen Standpunkt aus wurde die endokrine Aktivität nur solchen Geweben zugeschrieben, welche sich durch besonders differenzierte Epithelzellen auszeichneten. Eine derartige Struktur haben z. B. die Schilddrüse, Epithelkörperchen, Nebennierenrinde, LANGERHANSsche Inseln der Bauchspeicheldrüse und die Hypophyse. Das Nebennierenmark weist hingegen keine solche Struktur auf und gilt dennoch als endokrin aktives Gewebe. Daher ist ein derartiger ausschließlich morphologischer Gesichtspunkt zum Umreißen des Begriffes „Drüsen mit innerer Sekretion“ nicht ganz am Platze. LAUFBERGER verwies richtig auf den phylogenetischen Standpunkt bei der Beurteilung und Unterscheidung der endokrinen Organe bei höheren Organismen.

Nach der histologischen Struktur unterscheidet WOLF (Prag) drei Arten endokriner Drüsen, und zwar:

- a) der *retikulären* Typ, wobei die sezernierenden Teile zu einem zusammenhängenden netzartigen Gerüst angeordnet sind. Eine derartige Struktur besitzt z. B. der Hypophysenvorderlappen;
- b) den *Follikel*-Typ, bei welchem die sezernierenden Teile zu Follikeln angeordnet sind. Diese Struktur haben z. B. die Schilddrüse und Ovarien;
- c) den *dispersen* Typ, wo die Sekretionselemente im Organ entweder einzeln oder in Gruppen zerstreut sind. Dieser Typ findet sich bei den Hoden und der Bauchspeicheldrüse.

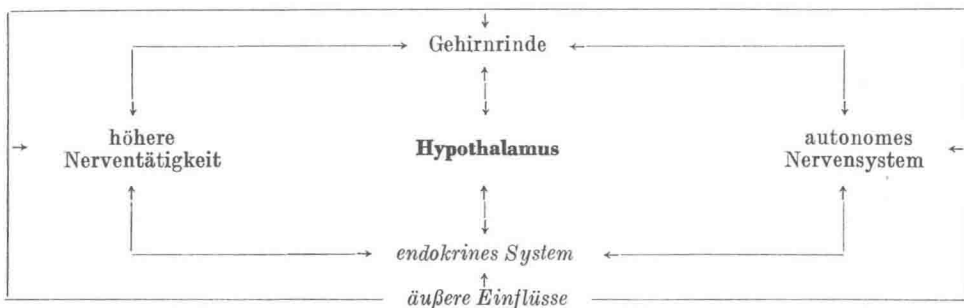
Die Drüsen mit innerer Sekretion erzeugen entweder ein Hormon oder mehrere spezifische Inkrete — *plurihormonale Drüsen*. Einige Drüsen mit innerer Sekretion sind von der Geburt an aktiv, andere entwickeln sich zur vollen Tätigkeit erst während der Reife, wieder andere sind periodisch aktiv. Die Wichtigkeit oder Un-erläßlichkeit der endokrinen Organe für den Normalzustand des Organismus ist von ihrer Größe und ihrem Gewicht nicht direkt abhängig.

Die Ausschaltung einer endokrinen Drüse führt für den Gesamtorganismus zu schweren Folgeerscheinungen, oft auch zum Tode. Eine wichtige Eigenschaft der spezifischen Inkrete — Hormone — ist ihre funktionell spezifische, jedoch nicht artspezifische Wirkung. Ein bestimmtes von der Drüse einer Art von Wirbeltieren abgeschiedenes Hormon ist auch bei anderen Individuen wirksam.

Die Gesamtheit aller endokrinen Drüsen eines bestimmten Organismus bezeichnen wir als *endokrinen Apparat* oder *endokrines System*, wodurch seine funktionelle Ein-

heit und die gegenseitige Abhängigkeit seiner einzelnen Teile zum Ausdruck kommen sollen. Wird ein endokrines Organ beschädigt, so kommt das meistens auch bei den übrigen zur Geltung, welche die ursprüngliche Störung durch sekundäre Veränderungen ihrer Tätigkeit verdecken können. Daraus ergeben sich namentlich bei der Diagnostik endokriner Störungen in der klinischen Praxis mannigfache Schwierigkeiten.

Die innere Sekretion übt, wie schon erwähnt, einen starken Einfluß auf die Nerventätigkeit des Organismus aus und greift auch in die Sphäre der höheren Nerventätigkeit ein. Umgekehrt tritt allerdings auch Beeinflussung der endokrinen Tätigkeit durch Reize aus der Gehirnrinde ein (85, 101). Charakteristisch ist z. B. die sogenannte *Cannonsche Reaktion* auf Erschrecken und Angst, bei der starke Sekretion von Adrenalin durch das Nebennierenmark eintritt. Die wechselseitigen Beziehungen des Zentralnervensystems und der endokrinen Drüsen können nach NIEBURG (13) folgendermaßen schematisch dargestellt werden:



Zum endokrinen System der Wirbeltiere zählen wir gewöhnlich folgende Drüsen: *Hypophyse, Epiphyse, Schilddrüse, Epithelkörperchen, Thymus, Bauchspeicheldrüse, Nebennieren und Keimdrüsen*. Über die endokrine Funktion der Verdauungsorgane, das ist des Zwölffingerdarms, Dünndarms und Pylorusteils des Magens, herrscht bislang keine einheitliche Meinung. Vorläufig fehlt nämlich eine genaue Umgrenzung des Begriffes der spezifischen Inkrete — der Hormone —, und der Begriff wird oft in willkürlicher und zu weiter Auffassung verwendet. Man spricht z. B. auch manchmal von sogenannten „Gewebshormonen“, von „Wundhormonen“ usw., was zu Unklarheiten bei der Definition des Hormonbegriffes führt.

Bevor wir noch zu dem Kern der Abhandlung über die von den einzelnen endokrinen Organen abgeschiedenen spezifischen Inkrete — Hormone — übergehen, sei noch eine Übersicht der einzelnen Drüsen und ihrer Funktionen gegeben.

Die **Hypophyse** (*Glandula pituitaria*) (60, 87, 125) nimmt in der Regulation des endokrinen Systems eine übergeordnete Stellung ein. Sie findet sich bei allen Wirbel-

Gewicht der endokrinen Organe bei Säugetieren

Endokrine Drüse	Gewicht bei				
	Mensch g	Rind g	Schwein g	Ratte g	Walfisch g
Hypophyse	0,63	3	0,2	0,013	34
Epiphyse	0,157	0,35	0,04	0,002	—
Schilddrüse	30	40	10	0,025	—
Epithelkörperchen . .	0,065	0,1—0,5	—	—	—
Thymus	210	—	—	—	—
Bauchspeicheldrüse .	70	200	80	—	75 kg
Nebennieren	13,5	18	4,6	0,025	—
Ovarien	10,5	16	10	—	—
Hoden	34,5	350	—	—	—

tieren; bei den Säugetieren ist sie an der Schädelbasis im sogenannten Türkensattel des Keilbeins beinahe ganz eingeschlossen. Ihre Größe schwankt, und zwar nimmt sie mit zunehmendem Alter zu, ebenso bei Schwangerschaft, nach Kastration, bei Tieren im Winterschlaf usw. Im vorgeschrittenen Alter hingegen wird sie kleiner, ebenso verkleinert sich die Hypophyse der Mutter nach beendeter Stillperiode, jedoch nicht bis zum ursprünglichen Ausmaß, so daß sie nach jeder Schwangerschaft etwas vergrößert bleibt.

An der Hypophyse sind folgende Teile zu unterscheiden:

Der *Vorderlappen* (*Pars anterior*) nimmt den größten Teil der Hypophyse ein, ist von bohnenförmiger Gestalt, besitzt Säulenstruktur und ist epithelialen Ursprungs. Er enthält leicht färbbare (*chromophile*) Zellen, und zwar *acidophile* (*Eosinophile*) und *basophile* (*Siderophile*, *Cyanophile*), ferner in geringerer Zahl schlecht färbbare (*chromophobe*) Zellen mit ungranuliertem Protoplasma. Manchmal werden diese drei Zelltypen als α , β und γ bezeichnet, ferner unterscheidet man noch Zellen δ als Abart der Zellen β , dann ϵ als Abart der Zellen α und schließlich noch indifferente und „erschöpfte“ (vakuolisierte) Zellen.

Der *Hinterlappen* (*Pars posterior*) ist kleiner, eher kugelförmig und meist in den Vorderlappen eingetaucht. Er ist nervösen Ursprungs (Neurohypophyse) und wird von einem Netz aus Neuroglia, Blut- und Lymphgefäßen mit eingestreuten Gruppen von drüsigen Zellen und pigmentierten Gebilden dargestellt.

Der *Mittellappen* (*Pars intermedia*) ist bei den verschiedenen Individuen unterschiedlich entwickelt; am größten ist er bei den niederen Wirbeltieren, wo er teilweise den Hinterlappen umhüllt. Beim Menschen ist er bloß im embryonalen Entwicklungszustand sichtbar. Er enthält Epithelzellen mit granuliertem Protoplasma.

Das *Infundibulum* mit der *Pars tuberalis* schließt an den Hypothalamus an. Die *Pars tuberalis* umgibt das Infundibulum (Tafel I/1, neben S. 8).

Bei den Fischen bildet der Mittellappen den größten Teil der Hypophyse, bei den Amphibien, Vögeln und Säugetieren ist der Vorderlappen am größten. Die

morphologische und funktionelle Verschiedenheit (65) in der Anordnung der Hypophyse kommt in Art- und Variantenmerkmalen der einzelnen Tiergattungen zum Ausdruck.

Die Hypophyse ist ein lebenswichtiges Organ, ihre Exstirpation oder Störung ruft schwere Folgeerscheinungen im Stoffwechsel des Gesamtorganismus hervor, die oft zum Tode führen. Bei in der Entwicklung befindlichen Tieren sind diese Folgen unmittelbarer als bei erwachsenen Individuen. Bei Amphibien treten vor allem Wachstumsstörungen ein, die Fähigkeit zur Regulation der Chromatophoren geht verloren, und das Tier geht meistens in Krämpfen oder durch Lähmung zugrunde. Auch bei Vögeln bewirkt Hypophysenentfernung verlangsamtes Wachstum und ein Absinken des Stoffwechsels, während jedoch tödliche Folgen dieses Eingriffes nicht beobachtet werden konnten. Bei jungen oder trächtigen Säugetieren tritt der Tod in Krämpfen einige Wochen nach der Hypophysektomie ein, nachdem zunächst Wachstumsstörungen und beträchtliche Herabsetzung der Vitalität des Tieres in jeder Hinsicht vorangegangen waren.

Die Stoffwechselstörungen sind gekennzeichnet durch Senkung des Eiweißumsatzes, mäßige Hypoglykämie, Senkung des Grundumsatzes, übermäßige Fettablagerung und erhöhte Empfänglichkeit schädlichen Einflüssen gegenüber. Die Geschlechtsorgane und -drüsen entwickeln sich nicht (78), bei erwachsenen Individuen treten degenerative Veränderungen ein, die Tätigkeit der Gehirnrinde ist gedämpft; dies kommt durch geringe Beweglichkeit, Apathie und starke Herabsetzung der Intelligenz zum Ausdruck (76). Alle diese Folgeerscheinungen sind allerdings nicht primär, denn durch die Hypophysenschädigung ergibt sich eine Kette sekundär hervorgerufener Störungen der übrigen Organe.

Versuche der einzelnen Forschergruppen bewiesen, daß der Schädigung des Vorderlappens Wachstumsstörung, Erniedrigung der Körpertemperatur, Fettablagerung, Stoffwechsel-, Entwicklungs- und besonders Genitalstörungen zuzuschreiben sind. Der Hypophysenhinterlappen wiederum hängt mit den Störungen des Wasseraustausches zusammen, wogegen der Mittellappen die Pigmentierung bei Amphibien und Fischen beeinflußt. Die einzelnen Störungerscheinungen werden durch Verabreichen von Hypophysenauszügen oder den entsprechenden Hormonen teilweise abgeschwächt.

Zu den Symptomen der Überfunktion (82) der Hypophyse (*Hyperfunktion*) gehört die sogenannte *Akromegalie*. Diese Erkrankung äußert sich durch Vergrößerung einiger Körperteile, wie der Finger, Zunge, Nase, Ohren und des Kinns. Diese anatomischen Symptome sind auch von einer Reihe von Stoffwechselstörungen begleitet, welche beim Patienten zu Mattigkeit und Schläfrigkeit, verbunden mit typischen Kopfschmerzen, führen. Akromegalie wird am häufigsten durch eine Geschwulst des Hypophysenvorderlappens verursacht. Auch der Riesenwuchs (*Gigantismus*) ist auf Hyperfunktion der Hypophyse zurückzuführen: er tritt gewöhnlich im