

DIE NEUROENDOKRINE STEUERUNG DER ADAPTATIONSTÄTIGKEIT

VON

PROF. DR. K. LISSÁK UND DR. E. ENDRŐCZI

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER UNIVERSITÄT

PÉCS

MIT 45 ABBILDUNGEN



VERLAG DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN

1960

Lektoren
DR. B. KÖRPÁSSY
DR. I. WENT

Durchsicht des deutschen Textes:
DR. ANNALIESE KÖRNYEY-HEUCK

© *Akadémiai Kiadó, Budapest 1960*

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Einleitung	9
I. <i>Morphologische Grundlagen der Funktion des Hypophysenvorderlappens und der Nebennierenrinde</i>	13
Literatur	16
II. <i>Sekretion der Nebennierenrinde im Ruhezustand und auf Belastung</i>	18
1. Allgemeine Bemerkungen	18
2. Die Stoffwechselbasis der Hormonsekretion der Nebennierenrinde ...	18
3. Hormonanalyse des Venenblutes der Nebenniere	21
4. Regulation der Sekretion der Nebennierenrindenhormone	22
5. Einige Probleme der Sekretionsaktivierung der Nebennierenrindenhormone	31
Literatur	36
III. <i>Einige Angaben über die spezifische Adaptationstätigkeit des Nebennierenrindensystems</i>	39
1. In vitro-Beobachtungen	40
a) Standard-Substanzen und methodische Einzelheiten der papierchromatographischen Methode	40
b) Biosynthese der Corticoide verschiedener Polarität in Homogenisaten von NNR-Gewebe	41
c) CrO ₃ -Oxydation von Substanzen, deren Polarität niedriger ist als die des Hydrocortisons	44
d) Allgemeine Bemerkungen zu den Versuchen mit Biosynthese ...	45
2. Species- und individuelle Unterschiede in der Hormonsekretion der Nebennierenrinde	45
a) Einige Bemerkungen über das Verhältnis zwischen Hydrocortison und Corticosteron	46
b) Corticoide, die im NN-Venenblut verschiedener Species in geringer Konzentration vorhanden sind	47
3. Die interglanduläre Wirkung auf die Funktion der Nebennierenrinde ..	48
a) Rückmeldewirkung der Corticoide auf die Hormonsekretion der Nebennierenrinde	48

DIE NEUROENDOKRINE STEUERUNG
DER
ADAPTATIONSTÄTIGKEIT

DIE NEUROENDOKRINE STEUERUNG DER ADAPTATIONSTÄTIGKEIT

VON

PROF. DR. K. LISSÁK UND DR. E. ENDRŐCZI

PHYSIOLOGISCHES INSTITUT DER UNIVERSITÄT

PÉCS

MIT 45 ABBILDUNGEN



VERLAG DER UNGARISCHEN AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN

1960

Lektoren
DR. B. KORPÁSSY
DR. I. WENT

Durchsicht des deutschen Textes:
DR. ANNALIESE KÖRNYEY-HEUCK

© *Akadémiai Kiadó, Budapest 1960*

Dem Andenken
WALTER BRADFORD CANNONS
gewidmet

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Einleitung	9
I. <i>Morphologische Grundlagen der Funktion des Hypophysenvorderlappens und der Nebennierenrinde</i>	13
Literatur	16
II. <i>Sekretion der Nebennierenrinde im Ruhezustand und auf Belastung</i>	18
1. Allgemeine Bemerkungen	18
2. Die Stoffwechselbasis der Hormonsekretion der Nebennierenrinde ...	18
3. Hormonanalyse des Venenblutes der Nebenniere	21
4. Regulation der Sekretion der Nebennierenrindenhormone	22
5. Einige Probleme der Sekretionsaktivierung der Nebennierenrindenhormone	31
Literatur	36
III. <i>Einige Angaben über die spezifische Adaptationstätigkeit des Nebennierenrindensystems</i>	39
1. In vitro-Beobachtungen	40
a) Standard-Substanzen und methodische Einzelheiten der papierchromatographischen Methode	40
b) Biosynthese der Corticoide verschiedener Polarität in Homogenisaten von NNR-Gewebe	41
c) CrO ₃ -Oxydation von Substanzen, deren Polarität niedriger ist als die des Hydrocortisons	44
d) Allgemeine Bemerkungen zu den Versuchen mit Biosynthese ...	45
2. Species- und individuelle Unterschiede in der Hormonsekretion der Nebennierenrinde	45
a) Einige Bemerkungen über das Verhältnis zwischen Hydrocortison und Corticosteron	46
b) Corticoide, die im NN-Venenblut verschiedener Species in geringer Konzentration vorhanden sind	47
3. Die interglanduläre Wirkung auf die Funktion der Nebennierenrinde ..	48
a) Rückmeldewirkung der Corticoide auf die Hormonsekretion der Nebennierenrinde	48

b)	Wirkung der Oestronbehandlung auf die Funktion der Nebennierenrinde.....	51
c)	Wirkung der Progesteronbehandlung	53
d)	Wirkung der Choriongonadotropin-Behandlung	54
e)	Beziehungen zwischen Schilddrüsen- und NNR-Funktion. Wirkung der Thyroxinhyperthyreose	54
f)	Die Wirkung der Thyreoidektomie und Methylthiouracilbehandlung auf die NNR-Funktion.....	60
g)	Beobachtungen über die biologischen Wirkungen der Corticoide stärkerer Polarität als das Hydrocortison	63
4.	Einige neurale Beziehungen der spezifischen Adaptation	64
a)	Die Wirkung von »tranquillizer«-Substanzen	65
b)	Verhaltensveränderungen und NNR-Funktion nach operativen Eingriffen am Zentralnervensystem	66
5.	Allgemeine Übersicht über die spezifische Adaptation.....	67
	Literatur	72
IV.	<i>Über den neurohumoralen Charakter der Regulation des Adrenocorticotropen Hormons der Adenohypophyse</i>	75
	Literatur	87
V.	<i>Die Rolle der funktionalen Verbindungen zwischen Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen in der ACTH-Regulation</i>	89
	Literatur	100
VI.	<i>Einige Beobachtungen über die ontogenetische Entwicklung der ACTH-Sekretion der Adenohypophyse</i>	102
	Literatur	106
VII.	<i>Einige Probleme der zentralen Steuerung des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems.....</i>	108
	Literatur	131
VIII.	<i>Einige physiologische und pathologische Probleme des Zusammenhanges zwischen höherer Nerventätigkeit und Hypophysen-Nebennierenrinden-System</i>	133
	Literatur	157
	<i>Schlussbetrachtungen</i>	160
	Namenverzeichnis	163
	Sachverzeichnis	170

EINLEITUNG

Es gehört wohl gegenwärtig zu unseren gesicherten Kenntnissen, daß zwischen den beiden steuernden Mechanismen des Organismus, dem Zentralnervensystem und den peripheren endokrinen Organen, gegenseitige Beziehungen bestehen. Einmal beeinflußt das Zentralnervensystem die Funktion des Hypophysen-Vorder- und -Hinterlappens (HVL bzw. HHL), der Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Nebennierenrinde (NNR), des Nebennierenmarks, der Gonaden, des Pankreas, zum anderen wirken die von diesen Organen an die Blutbahn abgegebenen Substanzen direkt oder indirekt auf die neurale Steuerung zurück und können nicht nur physiologische Wirkungen entfalten, sondern auch verschiedene neurologische und psychische Veränderungen hervorrufen.

BERTHOLD (1849) bzw. BAYLISS und STARLING (1904) haben die grundlegende Beobachtung gemacht, daß aus gewissen Organen spezifische chemische Substanzen in die Blutbahn gelangen, die die Aktivität eines anderen Organs erhöhen. HARDY hat diese Substanzen als Hormone ($\delta\rho\mu\acute{\alpha}\omega$) bezeichnet. STARLING bzw. BAYLISS (1905) haben den Begriff »Hormon« erweitert, so daß er einen komplexen Inhalt erlangt hat. Die großzügige Entwicklung der Endokrinologie hat seitdem unsere Kenntnisse von den endokrinen Organen und somit die Bedeutung des Ausdrucks »Hormon« erheblich verändert. So wissen wir, daß über die Aktivität eines endokrinen Organs die Analyse seines Hormongehaltes keinen Aufschluß geben kann, da die Hormone in den meisten endokrinen Organen erst im Laufe der Ausscheidung aus Praecursorstoffen gebildet werden. Ferner kommt in der ursprünglichen Bedeutung des Wortes »Hormon« seine volle biologische Wirkung nicht zum Ausdruck. Allgemein bekannt ist heute, daß die Hormone nicht nur bestimmte Prozesse aktivieren, sondern auch auf gewisse endokrine Systeme oder Organe hemmend wirken und durch komplexe neurohumorale Rückmelde- (»feed-back«-)Mechanismen auch ihre eigene Sekretion steuern.

Die Hauptaufgabe sowohl der humoralen als auch der neuralen Steuerung ist die Konstanterhaltung des »milieu intérieur«, das, seitdem CLAUDE

BERNARD diesen Begriff geprägt hat, in den Vordergrund der modernen physiologischen Betrachtungen trat. CANNONS »Homöostase« (1915), SELYES allgemeines Adaptationssyndrom (1946) und die auf Analogie der modernen »Servomechanismen« aufgebaute Betrachtungsweise der Homöostase bedeuten die geschichtlichen Marksteine im Bestreben, die allgemeinen Adaptationsvorgänge des Organismus nach einheitlichen Gesichtspunkten zusammenzufassen und zu erklären. Man kann wohl als einen Grundsatz betrachten, daß die einfache vegetative Adaptation und psychischen Verhaltensweisen, ja die abstrakte psychische Tätigkeit Funktionen wesensgleicher neurohumoraler Adaptationsvorgänge sind.

Morphologisch läßt sich leicht feststellen, daß gewisse endokrine Organe eine reichliche Nervenversorgung haben (HHL, Nebennierenmark), so daß die direkte neurale Regelung ihrer Tätigkeit leicht erkennbar ist. Bei den meisten endokrinen Organen, die größtenteils vitale Funktionen regeln, führte jedoch der Nachweis einer Innervierung zu Schwierigkeiten, und heute wird immer allgemeiner angenommen, daß ihre Nerven die Sekretion nur indirekt, auf dem Wege der Vasomotorik, beeinflussen.

Die Analyse der biologischen Prozesse führte immer mehr zu der Folgerung, daß die Aktivität der endokrinen Organe durch Umgebungsreize aufrechterhalten wird, und daß diese Reize durch Vermittlung des Zentralnervensystems wirken. Die moderne Neuroendokrinologie liefert reichlich Angaben, die auf die führende Rolle des Zentralnervensystems in der Funktion der einzelnen endokrinen Organe hinweisen, teils durch direkte Steuerung der Trophormone des HVL, teils durch komplexe vegetative Steuerungen. Die peripheren endokrinen Organe, wie die Nebennierenrinde, Schilddrüse, Gonaden stehen unter der Steuerung der Trophormone der Hypophyse, in deren Aktivierung dem Diencephalon die Hauptbedeutung zufällt. Transplantationsversuche und Veränderungen in den peripheren endokrinen Organen nach Hypophysektomie beweisen, daß die wichtigsten Impulse auf humoralem Wege einlaufen. Die Frage wird durch die Tatsache kompliziert, daß die Beziehung zwischen Hypothalamus und HVL ebenfalls neurohumoralen Charakter trägt (Abb. 1).

Forschungen der letzten Jahrzehnte ergaben, daß die einzelnen endokrinen Organe auch nach Ausschaltung der physiologischen Impulse eine gewisse inkretorische Tätigkeit aufweisen. So scheidet das HVL-Transplantat oder die Nebennierenrinde hypophysektomierter Tiere eine geringe, aber eindeutig nachweisbare und zur Aufrechterhaltung einzelner biologischer Funktionen genügende Hormonmenge aus. Diese Erkenntnis führte zur Annahme einer sogenannten autonomen Aktivität der endo-

krinen Organe. Es fragt sich nun, wie sich diese autonome Aktivität in die biologischen Steuerungsmechanismen hineinfügt.

Solche Überlegungen führen uns zu der Auffassung, daß in der Regelung sämtlicher endokriner Prozesse die Hauptbedeutung dem Zentralnervensystem zukommt. Das Zentralorgan steigert die endokrine Aktivität dem Hormonbedarf des Organismus entsprechend, so daß unter physiologischen Bedingungen die Adaptation auf die Umgebungsreize gesichert wird.

Diese »cranio-vegetative« bzw. »cranio-viscerale« Regelung ist aber nur die eine Richtung der Korrelation der neurohumoralen Prozesse. Es

ist allgemein bekannt, daß gewisse komplexe Verhaltensweisen, emotionale Manifestationen, vor allem das Sexualverhalten, mit der Funktion einzelner endokriner Organe eng verbunden sind. Die Fragen der humoralen Rückwirkung bilden aus methodischen Gründen ein außerordentlich kompliziertes, verzweigtes Forschungsgebiet, schon deswegen, weil die Beobachtungen zum Teil auf verschiedenen Evolutionsstufen gemacht werden. Die verschiedene humorale Empfindlichkeit phylogenetisch verschiedener Gebiete des Zentralnervensystems sowie die Veränderung von Funktionen während der Evolution sind Faktoren, welche die Prüfung dieser Fragen sehr erschweren. An den Methoden, die die humorale Reafferentation in Reizversuchen sowie durch Ausschaltung gewisser neuraler Strukturen untersuchen, haften Schwierigkeiten, bedingt in erster Linie durch die lokalisatorische Betrachtungsweise der zentralnervösen Funktionen. Schon aus den verfügbaren Angaben folgt, daß die zentrale Wirkung der Hormone nicht auf einzelne Gebilde beschränkt ist, sondern durch Veränderung der Erregungsprozesse komplexer, phylogenetisch verschiedener neuraler Strukturen zustande kommt. In dieser Arbeit sollen die experimentellen Ergebnisse eines verhältnismäßig neuen Gebietes der

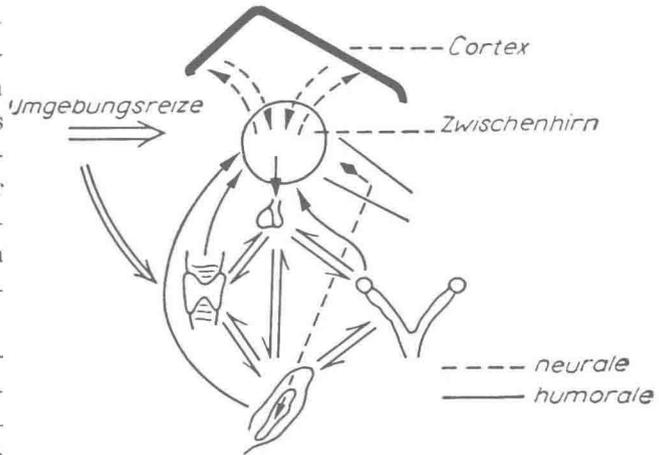


Abb. 1. Schematische Darstellung der neuroendokrinen Verbindungen

Neuroendokrinologie zusammengefaßt werden, ohne dabei bereits eine umfassende Synthese anzustreben.

Die Untersuchung der humoralen Reafferentation wird durch die Analyse der nervösen Vorgänge mit der Methode der bedingten Reflexe gefördert. Die labilen zeitweiligen Verbindungen ermöglichen die Prüfung der humoralen Wirkungen unter den meistphysiologischen Bedingungen, die uns besser informiert als die Analyse des natürlichen unkontrollierten Verhaltens. Allerdings gibt auch diese Methode nur über die Intensität und Richtung der Vorgänge Aufklärung, ohne zu zeigen, was sich in den Strukturen abspielt. Die modernen Reiz- und Elektrokoagulationsversuche sowie die Beobachtung der elektrischen Aktivität gewähren auch in diese Vorgänge einen wertvollen Einblick.

Die Methoden der klassischen Endokrinologie und der modernen Neuroendokrinologie unterscheiden sich somit nicht nur technisch, sondern auch in der Betrachtung der Probleme. Diese macht sich sämtliche Untersuchungsmöglichkeiten der Physiologie — einschließlich der biochemischen, aber auch der durch die Methode der bedingten Reflexe gebotenen — dienstbar, was in Anbetracht des Wesens dieses Forschungsgebietes verständlich ist. In den Teilfunktionen des Organismus besitzt die neurale und humorale Regulation eine komplexe steuernde, organisierende Rolle; sie erhält nicht nur die Verbindung mit der Umgebung aufrecht, sondern sichert auch die Adaptation des inneren Milieus auf die Reizwirkungen der Umgebung. Unter neurohumoraler Steuerung ist mithin ein leitender Mechanismus der Gesamtfunktionen, unter Adaptation die Gesamtheit der grundlegendsten physiologischen Funktionen zu verstehen. Obwohl hinsichtlich der Teilmechanismen die Adaptationstheorie von SELYE (1946) oft mechanistisch erscheint, müssen wir ihm beipflichten, wenn er sämtliche Lebenserscheinungen in den Begriffskreis des »Stress« einbezieht und sämtliche Reaktionen des Organismus als allgemeine Adaptationstätigkeiten deutet.

I. MORPHOLOGISCHE GRUNDLAGEN DER FUNKTION DES HYPOPHYSENVORDERLAPPENS UND DER NEBENNIERENRINDE

In der Regulation des HVL kommen zwei Mechanismen in Frage, und zwar die neurale und die vasculär ablaufende humorale Aktivierung. BOUGERY (1845) erkannte als erster den Plexus sympathicus längs der A. carotis und brachte diesen mit der HVL-Funktion in Zusammenhang. Die erste ausführliche Beschreibung des sympathischen Nervennetzes stammt von DANDY (1913), der mit intravitale Methylenblaufärbung nachwies, daß die cervicalen sympathischen Fasern entlang des Circulus Willisi mit den arteriellen Blutgefäßen in die Hypophyse eintreten. RASMUSSEN (1938) und andere Autoren kamen zu dem Schluß, daß die im Drüsengewebe vorhandenen vegetativen Fasern hauptsächlich vasomotorische Funktion haben, um so mehr, als in der Pars distalis, der Zentralstelle der Drüsensekretion, keine Nervenendigungen vorhanden sind. Beinahe an sämtlichen Säugetieren wurden Beobachtungen gemacht, die dies bestätigen.

Die Literatur enthält mehrere Angaben über die sekreto-motorische Rolle des sympathischen Systems, die jedoch in Nachprüfungen nicht bestätigt wurden. CANNON, NEWTON, BRIGHT, MENKIN und MOORE (1929) fanden bei weiblichen Katzen, daß totale Sympathektomie die Fortpflanzung der Tiere nicht beeinflußt. Diese Beobachtung spricht gegen einen nennenswerten Einfluß des Sympathicus in der Regulation der gonadotropen Hormonsekretion. Ähnliche Bedeutung haben die Beobachtungen (CANNONS Mitarbeiter 1929), die nach totaler Sympathektomie keine signifikante Veränderung des die Schilddrüsenaktivität registrierenden Grundumsatzes erwiesen. PHILIPS (1942) untersuchte das Aktionspotential der Pars distalis des HVL bei Reizung des sympathischen Grenzstranges und fand, daß diese hauptsächlich zu vasomotorischer Aktivität führt. Zu ähnlichen Folgerungen kamen COLLIN und HENNEQUIN (1936) sowie POPJÁK (1940) auf Grund histologischer Untersuchungen nach der Durchtrennung des Halssympathicus. Die Literaturangaben zusammenfassend zog HARRIS (1948) den Schluß, daß der Halssympathicus an der Steuerung