Die klinische Bedeutung der Neuroendokrinologie

Autor(en): **Labhart, A.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **27 (1971)**

PDF erstellt am: **30.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-307869

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.
Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.
Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Medizinische Universitätsklinik Zürich – Direktion: Prof. A. Labhart, Prof. P. Frick

Die klinische Bedeutung der Neuroendokrinologie

A. Labhart

Das Interesse der klinischen Endokrinologen am Hypothalamus begann kurz vor dem letzten Weltkrieg, als Fisher, Ingram und Ranson 1938 durch Hypothalamusläsionen den Diabetes insipidus erzeugten und das Hypothalamus-Neurohypophysen-System als funktionelle Einheit erkannten. Noch wurden nervöse Einflüsse auf den Hypophysenhinterlappen diskutiert, bis Scharrer und Scharrer (1954) sowie Bargmann (1949) die Neurosekretion im Hypothalamus gültig nachwiesen. Damit wurden die Grenzen zwischen Endokrinologie und Neurologie, Elektrophysiologie und Proteinchemie geöffnet. Einen geschichtlichen Überblick gibt Harris (1964).

Trotz dem bahnbrechenden Werk von W. R. Hess (1948), das den Hypothalamus als Regulations- und Integrationszentrum der wichtigsten Lebensvorgänge in das Blickfeld rückte, blieb der Hypothalamus mit Ausnahme des Diabetes insipidus für die klinische Endokrinologie ohne grosse Bedeutung, und es galt der verbreitete Slogan von der Adenohypophyse als dem Dirigenten des endokrinen Orchesters. In den fünfziger Jahren tauchte das

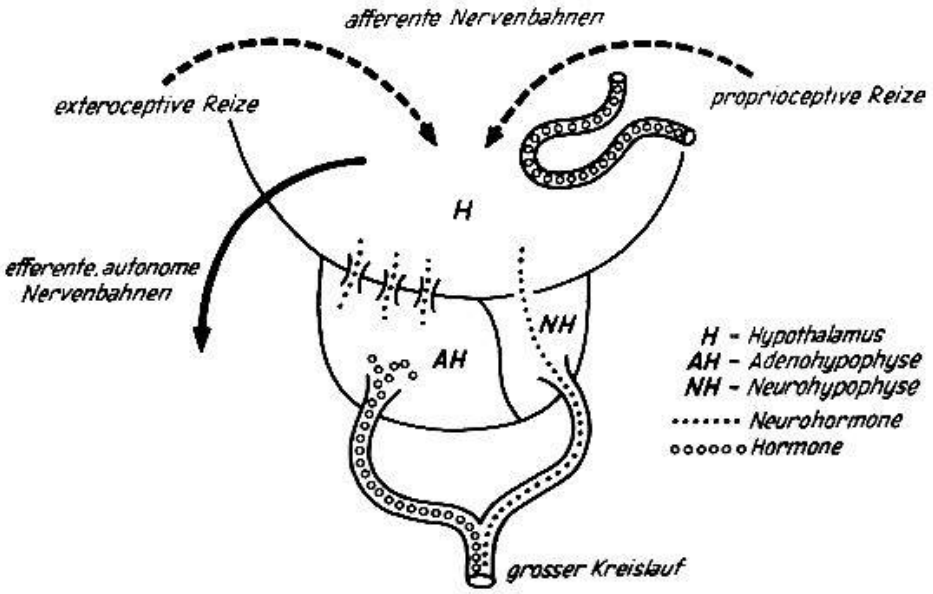

Abb. 1. Der Hypothalamus als Koordinations-, nervöses und neuroendokrines Steuerungszentrum.

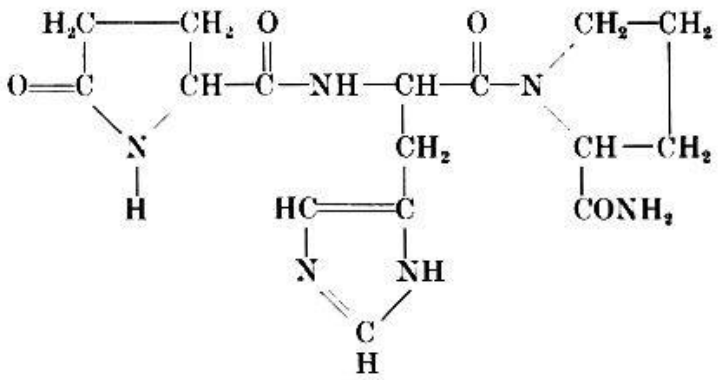

Abb. 2. Das Thyrotropin-releasing-Hormon.

Konzept der «releasing factors» auf, der neurohumoralen Steuerung der Hypophyse (Abb. 1). Während die Neurohormone Vasopressin und Oxytozin über den Grosskreislauf an ihre Zielorgane gelangen, sind die «releasing factors» nur über den Portalkreislauf der Adenohypophyse wirksam. Ihre Konzentration im peripheren Blut ist für eine Wirkung zu gering.

Die Hinweise auf die Existenz kleinmolekularer Peptide als Überträgersubstanzen von Hypothalamus auf die Adenohypophyse verdichteten sich dank den mit einem gewaltigen Aufwand – Extraktion von Tonnen von Schafs- und Schweinehypothalami – vorangetriebenen Arbeiten, vor allem der Gruppen von GUILLEMIN (1964) und SCHALLY (1968). 1970 gelang endlich der Durchbruch, der die Skepsis, es könnten die «releasing factors» unspezifische oder indirekte humorale Wirkungen auf die Adenohypophyse ausüben, beseitigte und die Existenz spezifischer, auf ein einziges adenotropes Hormon einwirkender Neurohormone bewies. Nachdem die Aminosäurezusammensetzung aus dem hochgereinigten Material des Thyrotropin-releasing-factors von GUILLEMIN und SCHALLY bekannt wurde, synthetisierte die Gruppe von GILLESSEN (1970; BURGUS u. Mitarb. 1970) hier in Basel bei Roche ein Pyroglutamyl-Histidyl-Prolin-Amid (Abb. 2), das in allen Wirkungen den hochgereinigten Extrakten von GUILLEMIN und SCHALLY entsprach. Das Neurohormon, das in vitro in Pikogramm-Mengen, in vivo in Nanogrammen wirksam ist, wird heute grammweise hergestellt und steht dem Kliniker zur Verfügung. HALL u. Mitarb. (1970) in Newcastle gelang der Nachweis des TSH-Anstiegs auf intravenöse Injektion beim Menschen; in präliminären Versuchen von VALE u. Mitarb. (1970) und BANGERTER u. Mitarb. (1971) führte es sogar, da sowohl an der terminalen Karboxyl- als auch an der initialen Amidgruppe geschützt, peroral in mg-Mengen zu einem messbaren Thyroxinanstieg im Blut. Damit lässt sich die Reserve der Hypophyse an Thyrotropin einwandfrei messen, und eine Gruppe von Endokrinologen ist dabei, einen einfachen und zuverlässigen Test auszuarbeiten.

Dies ist ein höchst bedeutsamer Fortschritt in der klinischen Diagnostik der Hypophysenerkrankungen und wenn CRF, LRF, FRF und GRF (s. Tab. 1) bald einmal rein zur Verfügung stehen oder messbar sein werden,

Tabelle 1
Neurohormone des Hypothalamus

Mit Zirkulation im Pfortadersystem der Adenohypophyse und Lokalwirkung		Mit Zirkulation im Grosskreislauf und distaler Organwirkung
CRF	Corticotropin releasing factor	Vasopressin, Oxytozin
TRF	Thyrotropin releasing factor	
GRF	Growth hormone releasing factor	
LRF	Luteinizing hormone releasing factor	
FRF	Follicle-stimulating hormone-releasing factor	
PIF	Prolactin-inhibiting factor	

sind die heute in der Klinik notwendigen und weit weniger zuverlässigen Hemm- und Stimulationsteste wie Karbimazol-, Methapyrapon-, Dexamethason-, Hypoglykämie-, Pyrogen-Tests überholt.

Die heute gesicherten releasing factors zeigt Tabelle 1. Hypothetisch sind noch GIF, MRF, MIF und PRF-Hemm- bzw. Stimulationsfaktoren für Wuchshormon, Melanotropin und Prolaktin. An der Reindarstellung und Synthese von LRF und FRF wird fieberhaft gearbeitet, lässt sich doch für diese nicht nur ein diagnostischer, sondern auch zur Behebung von Amenorrhöe und weiblicher Sterilität bedeutender therapeutischer Wert voraussehen.

Der Kliniker konnte bis heute hypothalamische Prozesse als Ursache endokriner Krankheiten fast stets nur vermuten und oft nicht von hypophysären Störungen unterscheiden. Am häufigsten sind es Tumoren, Gliome, Kraniopharyngeome, ektopische Pinealome, aber auch Zysten und chronische Entzündungen im Hypothalamusgebiet, die zu partieller oder totaler Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz, zuweilen aber auch zu Über- bzw. Frühfunktion der Hypophyse führen (Pubertas praecox). Bei Hypophyseninsuffizienz weisen neurologische Symptome, wie besondere Gesichtsfeldausfälle und Augenmuskellähmungen, Sensations- und emotionelle Störungen auf Erkrankungen im Hypothalamus, ferner Fieber ohne Leukozytose und autonome Epilepsie. Über die Häufigkeit solcher assoziierten Störungen gibt eine Beobachtungsreihe von 100 Patienten mit autoptisch verifizierten, hypothalamisch bedingten Endokrinopathien Auskunft (Bauer, 1959). Der Diabetes insipidus weist immer auf den Hypothalamus; der symptomatische, durch hypothalamische Läsion bedingte geht jedoch meist mit Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz einher und kann dadurch maskiert sein. Ein seltenes, aber charakteristisches hypothalamisches Syndrom ist die Polydipsie, die dann in Adipsie oder zentrale Hyperelektrolytämie mit okkultem Diabetes insipidus umschlägt. Wir hatten kürzlich Gelegenheit, dieses Syndrom bei operiertem Kraniopharyngeom zu beobachten. Durch Depot-Vasopressin und vorschriftsgemässes Trinken ist der Patient beschwerdefrei und geht seinem Beruf nach (Richner, 1970).

Die klinische Symptomatik kann Hinweise auf den Ort der Läsion geben. Die verschiedenen Krankheitsbilder können hier nicht besprochen werden. Es sei auf die Übersicht von ROTHBALLER (1966) verwiesen. Ein typisches Syndrom, die Dystopie des Hypophysenhinterlappens, die in ihrer tuberalen Form zur Unterbrechung der hypothalamischen Neurosekretion und damit zu hypophysärem Zwergwuchs mit Hypogonadismus führt (HEDINGER und HÜRZELER, 1953; LUNDBERG und GEMZELL, 1966), sei als Naturexperiment hier noch erwähnt, während der hypothalamische Ursprung der Syndrome von LAURENCE-MOON-BIEDL und ALBRIGHT (polyostotische fibröse Dysplasie mit Pubertas praecox und Pigmentverschiebungen) umstritten ist.

Die klinische Endokrinologie sieht heute in der neuroendokrinen Forschung einen der Schwerpunkte ihres eigenen Fortschrittes, und die Hypophyse ist heute vom Dirigenten zum Konzertmeister degradiert, während der Hypothalamus den Taktstock führt und für Harmonie oder Homöostase zu sorgen hat.

BANGERTER S., WEISS S., STAUB J. J., BÜRGI H., KÖNIG M. P. und STUDER H.: Effekt von peroral verabreichtem «TSH-releasing-hormone» (TRH) auf die Radiojodaufnahme der Schilddrüse: Eine Möglichkeit zur Testung der hypophysären TSH-Reserve. Abstract. Helv. med. Acta 1971 (im Druck).

BARGMANN W.: Über die neurosekretorische Verknüpfung von Hypothalamus und Neurohypophyse. Z. Zellforsch. *34*, 610 (1949).

BAUER H. C.: Endocrine and metabolic conditions related to pathology in the hypothalamus: a review. J. nerv. ment. Dis. *128*, 323 (1959).

BURGUS R., DONN TH. F., DESIDERIO D. M., WARD D. N., VALE W., GUILLEMIN R., FELIX P. M., GILLESSEN D. und STUDER R. O.: Biological activity of synthetic polypeptide derivatives related to the structure of hypothalamic TRF. Endocrinology *86*, 573 (1970).

FISHER C., INGRAM W. R. und RANSON S. W.: Diabetes insipidus and the neurohormonal control of water balance. Edwards Bros. Inc., Ann Arbor, Mich. 1938.

GILLESSEN D., FELIX A. M., LERGIER W. und STUDER R. O.: Synthese des Thyrotropin releasing-Hormons (TRH) (Schaf) und verwandter Peptide. Helv. chim. Acta *53*, 63 (1970).

GUILLEMIN R.: Hypothalamic factors releasing pituitary hormones. Recent Progr. Hormone Res. *20*, 89 (1964).

HALL R., AMOS J., GARRY R. und BUXTON R. L.: Thyroid-stimulating hormone response to synthetic thyrotrophin releasing hormone in men. Brit. med. J. *1970*/II, 274.

HARRIS G. W.: The development of ideas regarding hypothalamic-releasing factors. Metabolism *13*, 1171 (1964).

HEDINGER CHR. und HÜRZELER D.: Hypopituitarismus bei Dystopie des Hypophysenhinterlappens. Acta endocr. (Kbh.) *14*, 170 (1953).

HESS W. R.: Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems. Schwabe & Co., Basel 1948.

LUNDBERG P. O. und GEMZELL C.: Dysplasia of the sella turcica: clinical and laboratory investigations in three cases. Acta endocr. (Kbh.) *52*, 478 (1966).

RICHNER K.: Diabetes insipidus occultus. Ein Fall von Diabetes insipidus occultus hypersalaemicus nach Kraniopharyngeomoperation mit akut-progredienter Hypernatriämie, hyperosmolarem Koma und hypokaliämischer Paralyse. Schweiz. med. Wschr. *100*, 2100 (1970).

ROTHBALLER A. B.: Some endocrine manifestations of central nervous system disease. Bull. N.Y. Acad. Med. *42*, 257 (1966).

SCHALLY A. V., ARIMURA A., BOWERS C. Y., KASTIN A. J., SAVANO S. und REDDING T. W.: Hypothalamic neurohormones regulating anterior pituitary function. Recent Progr. Hormone Res. *24*, 497 (1968).

SCHARRER E. und SCHARRER B.: Neurosekretion, in: W. VON MÖLLENDORF und W. BARGMANN's Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. VI/5. Springer, Berlin/Göttingen/Heidelberg 1954.

VALE W., BURGUS R., DUNN TH. F. und GUILLEMIN R.: Release of TSH by oral administration of synthetic peptide derivatives with TRF activity. J. clin. Endocr. *30*, 148 (1970).

Adresse des Autors: Prof. Dr. A. Labhart, Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital, Rämistrasse 100, CH-8006 Zürich.