

Das System Hypophyse-Nebennierenrinde

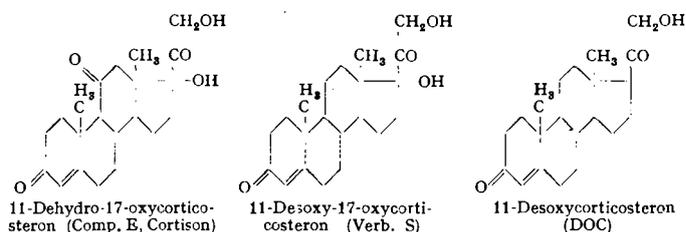
Von Dr. K. H. PFEFFER und Doz. Dr. H. J. STAUDINGER Mannheim*)

Die Zahl der über das Gebiet vorliegenden Arbeiten ist so groß, daß nur versucht werden kann, es zu umreißen und auf einige wichtige Fragen hinzuweisen. Nach Schilderung der Nebennierenrinde und der von ihr gebildeten Hormone sowie der Hypophyse und ihres Inkretes werden die analytische Bestimmung und die Physiologie der Nebennierenrindenhormone behandelt. Bildung, Eigenschaften und Wirkungen des in letzter Zeit bes. interessierenden Adrenocorticotropen Hormones (ACTH), die Entstehung der Nebennierenrindenhormone, ihr Stoffwechsel und ihre Beziehungen zur Hypophyse werden dargelegt.

I. Die Nebennierenrindenhormone

Über die lebenswichtige Bedeutung der Nebenniere, insbes. ihres Rindenanteils, braucht kaum viel gesagt zu werden. Die Experimente von *Brown-Sequard*¹⁾, der zeigte, daß nebennierenlose Tiere lebensunfähig sind, die Mitteilung von *Addison*²⁾, daß das von ihm beschriebene schwere Krankheitsbild auf einer Zerstörung der Nebennierenrinde (meist durch Tuberkulose) zurückzuführen sei, sprechen für sich. Ebenso eindrucksvoll ist, daß das (beim Menschen etwa 10 g schwere) Organ in der Minute von der sechsfachen Gewichtsmenge Blut durchströmt wird und damit wohl das relativ bestdurchblutete Organ ist³⁾. Es ist bekannt, daß nicht die Hormone des Nebennierenmarkes, Adrenalin und Arterenol⁴⁾, sondern die Inhaltsstoffe der Rinde lebenserhaltend wirken. *Pfiffner* und *Swingle* konnten erstmalig solche lebenserhaltend wirkenden Extrakte gewinnen⁵⁾. Die zur Prüfung der Extrakte und den daraus gewonnenen Fraktionen angewandten Tests ergaben sich aus den Ausfallserscheinungen, die nebennierenlose Tiere zeigen. Es sind etwa 20 Tests bekannt^{6,7)}. Viel benutzt wird der Überlebenstest, bei dem bestimmt wird, wieviel eines wirksamen Extraktes oder einer Fraktion erforderlich ist, um ein nebennierenloses Tier am Leben zu erhalten. Ferner wurde und wird häufig eine der vielen Varianten des Muskelermüdungstestes verwendet. Er beruht auf der Beobachtung, daß die Muskelleistung nebennierenloser Tiere wesentlich geringer ist als die normaler Tiere. Sie kann durch Zuführen wirksamer Extrakte wiederhergestellt werden⁸⁾.

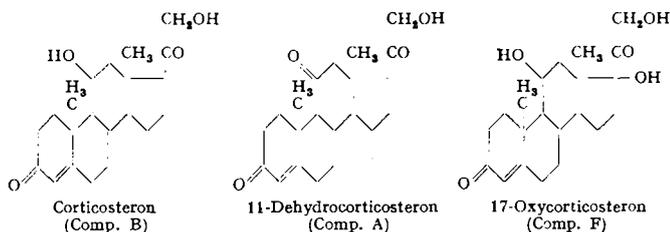
Geleitet durch diese Tests gelang es in den 30iger Jahren *Reichstein*^{8,9)}, *Kendall*¹⁰⁾ und *Wintersteiner*¹¹⁾, aus der Nebennierenrinde reine kristallisierte Hormone zu isolieren und ihre Konstitution zu ermitteln. Im Zuge dieser Arbeiten sind bis heute aus der Nebenniere über dreißig Substanzen bekannt und in ihrer Konstitution aufgeklärt worden. Im Sinne der typischen Nebennierenrindenhormon-Wirksamkeit, also etwa hinsichtlich der Fähigkeit nebennierenlose Tiere am Leben zu erhalten, waren aber nur 6 davon mehr oder minder wirksam:



Sie gehören also der Pregnen-Reihe an. Allen ist der Besitz einer α,β -ungesättigten Keto-Gruppe am C-Atom 3 und einer Ketoalkohol-Gruppe in β -Stellung am C-Atom 17 des Sterin-Skelettes gemeinsam. Jede dieser Gruppierungen ist Voraussetzung für die biologische Wirksamkeit. Sie unterscheiden sich durch Oxy- oder Oxo-Gruppen an den C-Atomen 11 und 17. Zunächst glaubte man, und einzelne Forscher wie *Verzar*^{8,12)} vertreten diese Ansicht noch heute, daß die 6 Hormone alle qualitativ gleich wirksam seien und sich nur quantitativ hinsichtlich ihrer biologischen Wirkung unterscheiden. Im folgenden wird aber deutlich werden, daß diese Ansicht nicht zutreffend ist. Neben diesen Verbindungen kommen nun noch zahlreiche andere Verbindungen, z. B. solche, die der Pregnan-Reihe angehören, u. a. m. vor. Sie sind, soviel wir heute davon wissen, biologisch inaktiv. Man kann vermuten, daß sie Zwischenprodukte oder Nebenprodukte im Hormonaufbau sind, vielleicht kommt ihnen aber auch eine bis heute nicht bekannte akzessorische Wirkung zu.

Neben den 6 Stoffen mit „Cortin-Wirkung“ – so nennt man zusammenfassend die für diese Hormone typische biologische Wirksamkeit – sind aus der Nebennierenrinde noch weitere Hormone mit anderer Wirkung isoliert worden, so drei Stoffe mit androgener Wirkung (3,11-Dioxy-androstan-17-on, Androstendion, Adrenosteron (Androsten-3,11,17-trion)), das Progesteron und auch Oestron⁹⁾. Es gibt Krankheitsbilder, die auf einer Überproduktion dieser Sexualhormone beruhen, über die physiologische Bedeutung dieser Sexualhormone in der Nebennierenrinde ist man sich jedoch noch nicht ganz klar.

Nachdrücklich ist aber darauf hinzuweisen, daß es neben den 6 kristallisierten Hormonen mit Cortin-Wirkung eine weitere, sehr aktive Fraktion gibt, die bisher nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte und die deshalb „amorphe“ Fraktion heißt^{10,13,14)}. Sie ist wesentlich leichter wasserlöslich als die genannten kristallisierten Verbindungen und birgt, je nach der „Vorbehandlung“ bei verschiedenen Arbeitskreisen verschieden, stets aber einen wesentlichen Teil der „Gesamtaktivität“ (im Überlebenstest) des Nebennierenextraktes, von dem ausgegangen worden war. Die amorphe Fraktion ist nicht nur chemisch



*) Vorgetr. am 1. 2. 1951 in Mainz.

1) C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 43, 422, 542 [1856].

2) "On the constitutional and local effects of diseases of the suprarenal capsules", Highley, London 1855.

3) F. Verzar: Die Funktion der Nebennierenrinde. Basel, 1939.

4) P. Holtz, Klin. Wschr. 28, 145 [1950].

5) Amer. J. Physiol. 96, 153, 164 [1931]; 98, 144 [1931].

6) Chr. Bomskov: Methodik d. Hormonforsch. Leipzig, 1937.

7) D. J. Ingle, Endocrinology 26, 472 [1940]; 34, 191 [1944].

8) Ergeb. Vitamin- u. Hormonforsch. 1, 334 [1938].

9) Chimia 4, 21, 47 [1950].

10) Proc. staff meet. Mayo Clinic 12, 136 [1937]; Endocrinology 30, 853 [1942].

11) J. biol. Chemistry 116, 291 [1936].

12) Schweiz. med. Wschr. 80, 468 [1950].

13) E. C. Kendall, J. biol. Chemistry 128, 51 [1939].

14) Ders. u. Mitarbb., ebenda 123, Sci. Proc. XXXII, CXVII [1938].

unbekannt, sondern sie stellt auch bei allen noch auszuführenden Überlegungen über Bildung, Umwandlung, Ausscheidung und biologische Bedeutung der Corticoide einen unbekanntem Faktor dar¹⁵⁾.

Nachdem die Konstitution der Rindenhormone geklärt war, glückte Reichstein auch die Synthese der einfachsten dieser Substanzen: des Desoxycorticosterons¹⁶⁾, das dann auch recht bald von den verschiedenen pharmazeutischen Industrien nach verschiedenen Synthesen hergestellt und mit Essigsäure verestert in den Handel gebracht wurde (DCA)^{17,18,19,20)}. Auch die Synthese der an C₁₁ und C₁₇ oxylierten Corticoide ist sowohl Kendall, wie Reichstein und in verschiedenen anderen Arbeitskreisen gelungen^{21,22,23,24,24a)}. Gerade diese Stoffe haben, wie ja allgemein bekannt geworden ist und worauf noch zurückzukommen sein wird, ein besonderes Interesse gefunden (Cortison). Da die nachträgliche Einführung der Oxy-Gruppe in C₁₁ sehr schwierig ist und nur über viele Zwischenprodukte und mit schlechten Ausbeuten verläuft, suchte man nach natürlichen Ausgangsprodukten, die eine OH-Gruppe am C-Atom 11 des Sterin-Skelettes tragen. Eine solche Verbindung ist z. B. das Sarmetogenin, das Aglykon eines *Strophantus*-Glykosids, das aber nicht, wie der Name irrtümlicherweise annehmen läßt, im *Strophantus sarmetosus* vorkommt. Erst nach langem Sammeln zahlreicher Samenproben von verschiedenen *Strophantus*-Arten ist es Reichstein gelungen, ein oder zwei verschiedene Samensorten zu finden, die dieses Glykosid enthielten^{9)*}.

II. Analytische Bestimmung der Nebennierenrindenhormone

In neuer Zeit wurden einige Verfahren bekannt, die es ermöglichen, die Nebennierenrindenhormone chemisch mehr oder minder spezifisch zu bestimmen. Sie beruhen alle auf der Bestimmung der für die Steroide der Nebennieren charakteristischen Ketoalkohol-Seitenkette am C-Atom 17, z. B. kann die stark reduzierende Eigenschaft dieser Gruppe ausgenutzt werden. Die Reduktion von Phosphormolybdänsäure (Heard und Sobel²⁵⁾) oder von Cu²⁺ Salzen (Talbot²⁶⁾) hat sich zur Bestimmung geeignet erwiesen. Da aber in den durch Verteilen zwischen verschiedenen Lösungsmitteln angereicherten „Hormon-auszügen“ aus Harn, aus Blut, oder auch aus Nebennieren, zahlreiche andere reduzierende Substanzen sich finden, hat der eine von uns vor Jahren schon ein Verfahren entwickelt, das die chemische Bestimmung der Nebennierenrindenhormone spezifischer macht. Es beruht auf der Tatsache, daß die zu erfassende Ketoalkohol-Gruppe durch verdünnte Alkalilauge weitgehend spezifisch zerstört werden kann (Staudinger, Schmeißer^{27,28)}). Auch für die Untersuchungen der Nebennieren hat sich dieses Verfahren bewährt. Neuedings können nach ihm nach Verteilen der Corticoide zwischen Wasser und Petroläther die 11-Oxy-corticoide (Glucocorticoide) und 11-Desoxy-corticoide (Mineralocorticoide) getrennt bestimmt werden (Weißbecker, Staudinger²⁹⁾). Die Ketoalkohol-Seitenkette kann ferner mit Perjodat oxydiert werden. Der dabei frei werdende Formaldehyd wird dann quantitativ bestimmt (Corcoran³⁰⁾, Daughaday³¹⁾). Die Spezifität des Verfahrens ist etwas geringer, da auch Diol-Seitenketten bei der Oxydation mit Perjodsäure Formaldehyd geben. Allen Methoden gemeinsam ist der Mangel, daß auch Steroide ohne die α,β -ungesättigte Keto-Gruppe am C-Atom 3 mitbestimmt werden, sofern sie die Ketoalkohol-Gruppe am C-Atom 17 tragen. Solche Substanzen kommen sowohl in der Nebennierenrinde, als auch im Harn vor; sie sind aber inaktiv. Ungeklärt ist, ob die Nebennierenrindenhormone, die „Corticoide“ im Harn ge-

paart oder frei ausgeschieden werden. Von anderen Steroiden, z. B. von den sog. 17-Ketosteroiden, aber auch vom Pregandiol, von den östrogenen Hormonen, weiß man, daß sie mit der Oxy-Gruppe am C-Atom 3 mit Glucuronsäure, oder falls die OH-Gruppe phenolischer Natur ist, mit Schwefelsäure gepaart im Harn ausgeschieden werden. Die biologisch aktiven Corticoide tragen an dieser Stelle aber eine Keto-Gruppe; vermutlich werden diese also frei ausgeschieden, während die biologisch inaktiven „Corticoide“ mit einer Oxy-Gruppe am C₃ und einer Ketol-Gruppe an C₁₇, möglicherweise verestert ausgeschieden werden. Diese und andere Fragen des „Corticoide-Stoffwechsels“ bedürfen noch einer Klärung. Vielleicht wird die papierchromatographische Trennung und Bestimmung der Nebennierenrindenhormone (Zaffaroni³²⁾, Hofmann und Staudinger³³⁾) einen weiteren Fortschritt bringen. Jedenfalls sind die geschilderten Methoden für das Studium der Nebennierenrindenphysiologie und des Steroidstoffwechsels eine große Bereicherung (vgl. auch M. Sprechler^{33a)}).

III. Physiologie der Nebennierenrindenhormone

Wenn nun versucht werden soll, ein einigermaßen zutreffendes Bild von der Wirkung der Hormone zu entwerfen, so wird es notwendig, noch mehr als bisher nur einige wenige Tatsachen und Ergebnisse herauszugreifen, weil das Schrifttum unübersehbar und z. T. sehr widerspruchsvoll ist (vgl. hierzu die mit vielen Literaturangaben ausgestatteten zusammenfassenden Übersichten^{3,15,34,35,36,37)}). Die meisten Forscher neigen heute zu der Meinung, daß die 6 bekannten kristallisierten Hormone sich hinsichtlich ihrer Wirkung in zwei Gruppen teilen lassen. Die 11-Desoxysteroiden, d. h. also DOC und Substanz S wirken nur auf den Mineral- und Wasserhaushalt, weshalb man sie „Mineralocorticoide“ nennt, die 11-Oxysteroiden demgegenüber daneben auch auf den Eiweiß- und Kohlenhydratstoffwechsel, vermutlich auch auf den Fettstoffwechsel. Der Name „Glucocorticoide“ dafür ist also nicht ganz glücklich.

Ein auffallendes Symptom beim *Morb. Addison* und bei nebennierenlosen Tieren ist das Unvermögen, den normalerweise sehr konstant einregulierten K⁺, Na⁺- und Chlorid-Haushalt aufrecht zu erhalten. Solche Organismen können Na⁺ und Cl⁻ nicht mehr zurückhalten, sie werden vermehrt im Harn ausgeschieden, der Körper verarmt an diesen Mineralien. Demgegenüber steigt der K⁺-Gehalt des Blutes stark an. Die harnpflichtigen Stickstoff-Substanzen sind vermehrt. Diese Störungen können am wirkungsvollsten mit DOC behoben werden. Die Störung und damit auch der Angriffspunkt des DOC liegt vermutlich wesentlich in der Niere^{38,39)}, deren tubulärer Apparat die Fähigkeit verloren hat, Natrium und Chlorid rückzuresorbieren und damit auch die Möglichkeit, harnpflichtige Stickstoff-Substanzen, also vor allem Harnstoff im Austausch gegen NaCl auszuschleiden (Frey⁴⁰⁾). Diese Störung im Mineralhaushalt läßt sich allein durch reichliche Kochsalzgaben ausgleichen; nebennierenlose Tiere können allein mit einer NaCl-reichen Diät recht lange am Leben erhalten werden⁴¹⁾. Über die Eigenschaften der anderen 11-Desoxy-Verbindung, der Substanz S, liegen noch wenig gesicherte Ergebnisse vor. Sie scheint gleich wie DOC, aber schwächer als dieses, auf den Mineralstoffwechsel zu wirken⁴²⁾. Ebenso wenig Gesichertes ist hinsichtlich der Wirkung der sog. amorphen Fraktion bekannt. Übereinstimmend wird berichtet, daß die amorphe Fraktion im Überlebensstest und in der Beeinflussung des Mineralstoffwechsels besonders wirksam sei^{15,43)}. Es ist sogar wahrscheinlich, daß die häufig beschriebene, in mancherlei Hinsicht überlegene Wirkung von Nebennieren-gesamtextrakten gegenüber den reinen Hormonen auf dem Vorhandensein der amorphen Fraktion beruht.

¹⁵⁾ E. P. Ralli: Adrenal Cortex: Trans. I. Conference; New York 1950.

¹⁶⁾ T. Reichstein u. Mitarb., Helv. chim. Acta 20, 1164 [1937].

¹⁷⁾ G. Ehrhardt u. Mitarb., diese Ztschr. 52, 363 [1939].

^{17a)} H. Ruschig, ebenda 60, 247 [1948].

¹⁸⁾ A. Wettstein u. Mitarb., Helv. chim. Acta 30, 1037, 1256 [1946].

¹⁹⁾ Dieselben, Experientia 3, 185 [1947].

²⁰⁾ Helv. chim. Acta 30, 1508 [1947].

^{20a)} Ebenda 29, 1913 [1946]; 31, 2076 [1948].

²¹⁾ J. biol. Chemistry 166, 345 [1946].

²²⁾ E. C. Kendall, Chem. Engng. News 28, 2074 [1950].

²³⁾ Ch. Meystre u. Mitarb., Helv. chim. Acta 31, 1890 [1948].

²⁴⁾ L. H. Sarett, J. Amer. Chem. Soc. 70, 1454 [1948]; J. biol. Chemistry 162, 601 [1946].

^{24a)} K. Mliischer, J. Schmidlin, Helv. chim. Acta 33, 1840 [1950].

^{*} Nachtrag b. d. Korr.: Kürzlich ist Woodward die Totalsynthese des Cortisons, ausgehend von Toluchinon gelungen (Vortrag in Zürich Juni 1951).

²⁵⁾ J. biol. Chemistry 165, 687 [1946].

²⁶⁾ J. biol. Chemistry 160, 535 [1945].

²⁷⁾ Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 283, 54 [1948].

²⁸⁾ Biochem. Z. 321, 83 [1950].

²⁹⁾ Klin. Wschr. 29, 59 [1951]; Arch. exp. Pathol. Pharmacol. (i. Druck).

³⁰⁾ J. Labor. clin. Med. 33, 1326 [1948].

³¹⁾ J. clin. Endocrin. 8, 166 [1948].

³²⁾ Science [New York] 111, 6 [1950].

³³⁾ Naturwiss. 38, 213 [1951].

^{33a)} Acta Endocrinol. 4, 205 [1950].

³⁴⁾ F. A. Hartman u. K. A. Brownell, The adrenal gland. Philadelphia, 1949.

³⁵⁾ G. Pincus u. K. Thiemann: The hormones 1948.

³⁶⁾ D. J. Ingle, J. clin. Endocrinol. 10, 1312 [1950].

³⁷⁾ H. Selye: Textbook Endocrinology. Montreal 1949.

³⁸⁾ W. H. Daughaday u. Mitarb., J. clin. Invest. 29, 591 [1950].

³⁹⁾ D. M. Green u. Mitarb., Endocrinol. 47, 281 [1950].

⁴⁰⁾ Funktionen der gesunden u. kranken Niere. Springer-Verlag 1950.

⁴¹⁾ D. J. Ingle, u. Mitarb., Amer. J. med. Sci 214, 286 [1947].

⁴²⁾ G. M. C. Masson u. Mitarb., Endocrinol. 46, 441 [1950].

⁴³⁾ E. C. Kendall, Arch. Pathol. 32, 474 [1941].

Die bei Nebennierenlosen Menschen und Tieren beobachteten Störungen im Kohlenhydrathaushalt, z. B. Verarmung der Leber an Glykogen und Hypoglykämie, können nun durch DOC nicht oder nur sehr unvollkommen behoben werden. Diese Tiere sind sehr insulin-empfindlich, ermüden rasch, neigen bei Anstrengungen zu gefährlichen Hypoglykämien^{54,56}). Diese Störungen werden aber durch die andere Gruppe der Nebennierenrindenhormone behoben, die ein Sauerstoff-Atom am C₁₁ tragen. Die Leber lagert nach Gaben dieser Stoffe auch beim Hungern des Tieres wieder Glykogen an, der Blutzuckerspiegel normalisiert sich, die Tiere werden insulin-resistenter. Besonders wirksam sind hier 17-Oxycorticosteron und 11-Dehydro-17-oxycorticosteron (Comp. F u. E). Bei hohen Gaben dieser Hormone kann sogar eine Hyperglykämie und eine Glucosurie auftreten^{44,45}) Gleichzeitig beobachtet man dann eine negative Stickstoff-Bilanz, d. h. es wird mehr N in Form von Harnstoff ausgeschieden, als in Form von Eiweiß zugeführt wird⁴⁶). Man hat deshalb angenommen, daß diese „Glucocorticoide“ eigentlich „Proteino-corticoide“ seien, deren Wirkung in einer vermehrten Zuckerneubildung aus Eiweiß, also letztlich in einem Eiweißabbau und einer Desaminierung von Aminosäuren beruhe^{47,48}). Die Steigerung der Arginase-Aktivität in der Leber unter Einfluß dieser Hormone würde auch in diesem Sinne sprechen^{49,50}). Die vermehrte Neubildung von Zucker aus Eiweiß würde zwanglos die gesteigerte Insulin-Resistenz nach Nebennierenrindenhormon-Gaben erklären⁵¹). Die eiweißabbauende Wirkung äußert sich auch in einer allgemein wachstumshemmenden Wirkung von hohen Dosen von Comp. E und F⁵²). Es sei nicht verschwiegen, daß *Ingle* und andere Autoren diese katabolische Wirkung der genannten Hormone aber mehr als ein Zeichen einer Überdosierung werten, die mit der physiologischen Wirkung nicht identisch sei⁵³). Vielleicht beruhe die Wirkung dieser Hormone auch in einer verminderten Glucose-Utilisation in der Peripherie. Dies würde die von *Cori*^{53,54}) mitgeteilte (von anderen Autoren aber nicht bestätigte) Beobachtung⁵⁵) unterstreichen, wonach diese Steroide die hemmende Wirkung von Hypophysenvorderlappenextrakten auf die Hexokinase (=Enzym, das die Phosphorylierung der Glucose zu Glucose-6-phosphat bewirkt) steigere, die ihrerseits wieder durch Insulin aufhebbar sei. So könnte auch diese – wie nachdrücklich betont sei, unbestätigte – Mitteilung den experimentell sichergestellten Antagonismus zwischen den Glucocorticoiden und Insulin erklären.

In jüngster Zeit ist sehr viel von verschiedenen therapeutischen Erfolgen nach Anwendung sehr hoher Dosen von 17-Oxy-11-dehydro-corticosteron (Comp. E, Cortison) die Rede. Gelenkrheumatismus, Sclerodermie (schwere chronische Hautkrankheit) und andere Krankheiten können durch dieses Hormon günstig beeinflußt werden, allerdings nur solange die Hormonwirkung anhält^{56,57}). Auf die sehr zahlreichen klinischen Arbeiten darüber kann hier nicht eingegangen werden. Erwähnt seien die Befunde von *Dougherty* und *White*⁵⁸), wonach den „Glucocorticoiden“ und nur diesen, eine Wirkung auf das lymphatische Gewebe zukommt. Unter ihrer Wirkung werden Thymus und andere lymphatische Gewebe eingeschmolzen, die Lymphozyten im strömenden Blut sind vermindert. Nach Ansicht dieser Verf. zerfallen die Lymphozyten unter der Cortison-Wirkung, wofür auch die vermehrte Ausscheidung von Harnsäure im Harn spricht, als Ausdruck erhöhten Abbaus von Nucleinsäuren. Ob der von ihnen behauptete Zusammenhang zwischen dieser lymphoklastischen Wirkung des Cortisons und der Antikörperbildung, also allem. der Abwehrlage eines Organismus, wirklich zutreffend ist, ist noch nicht

zu sagen^{59,60}). Die Antikörper, die in den Lymphozyten vor- gebildet sein sollen, sollen danach bei deren Zerfall frei werden und somit vermehrt im Blut auftreten, was sich auch in einer Vermehrung der γ -Globuline des Serums äußere. Diese Befunde blieben aber nicht unwidersprochen⁶¹). Schließlich wäre in diesem Zusammenhang noch die Beobachtung von *Thorn* anzuführen, daß unter der Wirkung von „Glucocorticoiden“ die Eosinophilen (Leukozytenart) in dem strömenden Blut verschwinden, eine Beobachtung, auf der ein heute häufig verwendeter Test auf Cortison-(bzw. ACTH) Wirkung beruht^{62,63}). (Vgl. aber hierzu: *B. M. de Fossey, G. H. Deltour*⁶⁴)).

Alle zuletzt genannten Wirkungen der „Glucocorticoide“, also insbes. auch die günstige therapeutische Beeinflussung verschiedener Erkrankungen lassen sich auf eine gemeinsame Eigenschaft zurückführen: Diese Hormone, die Verbindungen E und F, hemmen das Wachstum des mesenchymalen (Mesenchym: embryonales Gewebe, aus dem sich das Bindegewebe, aber auch blutbildende Zellen, Lymphknoten u. s. w. entwickeln) Gewebes, wie das auch experimentell an Gewebekulturen von *Studer, Heilmeyer* u. a.^{65,66,67,68,69}) gezeigt worden ist. Auch die Tatsache, daß Cortison die Wundheilung hemmt, spricht in diesem Sinn^{70,71}). Diese hemmende Wirkung auf das Wachstum mesenchymalen Gewebes, die man andererseits auch als entzündungshemmende Wirkung bezeichnen kann, hat einen interessanten biochemischen Aspekt: Cortison wirkt hemmend auf die Hyaluronidase^{72,73}). Diese Wirkung der beiden typischen „Glucocorticoide“, Verbindung F und E, steht nun im echten antagonistischen Gegensatz zum DOC und zur Substanz S, also den sog. „Mineralocorticoiden“⁷⁴). Diese haben wie *Selyé* zeigen konnte, eine entzündungsfördernde Wirkung, eine wachstumssteigernde Wirkung auf mesenchymale Gewebe. Um dies zu zeigen, müssen allerdings recht hohe Dosen DOC bzw. Substanz S zusätzlich zu einer primären entzündungsmachenden Noxe (z. B. Formaldehyd) gegeben werden^{74a,74,75}). Immerhin der Antagonismus ist da, in Tierexperimenten läßt er sich leicht beweisen, bei denen die DOC-Wirkung durch Comp. E aufhebbar ist. *Selyé* hat aus diesen Beobachtungen weitgehende Folgerungen für den Mechanismus von Krankheitsentstehungen gezogen⁷⁴).

Es wäre noch kurz der Einfluß der Nebennierenrinde auf den Fettstoffwechsel zu erörtern. Hier sind die Mechanismen des an sich sichergestellten Zusammenhangs noch weniger klar. Die Nebennierenrindenhormone spielen vielleicht eine Rolle bei der Fettersorption, und vielleicht bei der Fettbildung aus Kohlehydraten, wohl sicher beim Fetttransport. Die Fetttarmut bei *Addison'scher* Erkrankung, die Adipositas (Fettsucht) bei *Morbus Cushing* – einer Erkrankung mit Nebennieren-Überfunktion – sprechen dafür, wie auch die Beobachtung, daß die Leberverfettung nach Phosphor- und anderen Vergiftungen bei Nebennierenlosen Tieren ausbleibt⁷⁶). Besonders wirkungsvoll sollen im Hinblick auf den Fettstoffwechsel und den Fetttransport das Corticosteron und das 11-Dehydro-corticosteron sein⁷⁸) (Comp. B und A von *Kendall*).

IV. Das Adrenocorticotrope Hormon

Die Nebennierenrinde besteht histologisch aus drei Schichten, von außen nach innen: *Zona glomerulosa*, *Zona fasciculata*, *Zona reticularis*. Wahrscheinlich ist die *Zona glomerulosa* der Ort der Bildung der „Mineralocorticoide“, die *Zona fasciculata* hingegen die Zone, in der die „Glucocorticoide“ und die androgenen Hormone entstehen⁷⁷). Über die funktionelle Bedeutung der innersten Zone, der *Reticularis*, ist noch wenig bekannt. Die Nebennierenrinde steht offenbar nicht unter der Kontrolle des vegeta-

⁵⁹) *A. White* u. Mitarbb., *J. Immunol.* 52, 101 [1946].

⁶⁰) *A. White*, *J. Allergie* 21, 273 [1950].

⁶¹) *H. N. Eisen* u. Mitarbb., *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 65, 301 [1947].

⁶²) *H. P. Fortham* u. Mitarbb., *J. clin. Endocrinol.* 8, 15 [1948].

⁶³) *M. Roche* u. Mitarbb., *New Engl. J. Med.* 242, 307 [1950].

⁶⁴) *Ann. Endocrinol. [Paris]* 11, 341 [1950].

⁶⁵) Vortrag in Pyrmont, Oktober 1950.

⁶⁶) Ebenda.

⁶⁷) *R. Meier* u. Mitarbb., *Experientia* 6, 469 [1950].

⁶⁸) *V. Köhler* u. Mitarbb., *Klin. Wschr.* 29, 324 [1951].

⁶⁹) *H. N. Green* u. Mitarbb., *Brit. med. J.* 1951, 496.

⁷⁰) *C. Ragan* u. Mitarbb., *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 72, 718 [1949]; vgl. auch diese Ztschr. 63, 177 [1951].

⁷¹) *C. Ragan* u. Mitarbb., *Bull. New York Acad. Med.* 26, 251 [1950].

⁷²) *J. C. Opsahl*, *Yale J. Biol. Med.* 22, 115 [1949].

⁷³) *J. Seifter* u. Mitarbb., *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 72, 136 [1949].

⁷⁴) *H. Selyé*, „Stress“ *Acta Endocrinol. [Montreal]* 1950.

^{74a}) *Ders.*, *Brit. med. J.* 4647, 203 [1950/1].

⁷⁵) *W. Pirozynski* u. Mitarbb., *Schweiz. med. Wschr.* 79, 745 [1949].

⁷⁶) *E. C. Kendall*, *Conf. metabolic aspects of convalescence Trans.*, 10th meeting New York 1945.

⁷⁷) *R. O. Greep* u. Mitarbb., *Ann. New York Acad. Sci.* 50, 596 [1949].

⁴⁴) *D. J. Ingle*, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 44, 176 [1940]; *Endocrinol.* 29, 649 [1941].

⁴⁵) *C. N. H. Long* u. Mitarbb., *Endocrinol.* 26, 309 [1940].

⁴⁶) *C. N. H. Long*, ebenda 30, 870 [1942].

⁴⁷) *F. Albright*, *Harvey Lectures* 38, 123 [1943].

⁴⁸) *G. Evans*, *Am. J. Physiol.* 114, 297 [1936].

⁴⁹) *H. Fraenkel-Conrat* u. Mitarbb., *J. biol. Chemistry* 147, 99 [1943].

⁵⁰) *C. D. Kochakian* u. Mitarbb., *Fed. Proc. [New York]* 9, 191 [1950].

⁵¹) *D. J. Ingle* u. Mitarbb., *Endocrinol.* 37, 341 [1945].

⁵²) *Ders.* u. Mitarbb., *Amer. J. Physiol.* 139, 499 [1943].

⁵³) *J. biol. Chemistry* 168, 583 [1947].

⁵⁴) *Harvey Lectures* 41, 253 [1945].

⁵⁵) *W. C. Stadie* u. Mitarbb., *J. biol. Chemistry* 184, 617 [1950].

⁵⁶) *P. S. Hench* u. Mitarbb., *Proc. staff. Meet. Mayo clinic* 24, 277 [1949].

⁵⁷) *P. S. Hench* u. Mitarbb., *Arch. Intern. Medicine* 85, 545 [1950].

⁵⁸) *Endocrinol.* 35, 1 [1944].

tiven Nervensystems, ihre Tätigkeit wird allein durch humorale (stofflich faßbare) Faktoren bestimmt, die dem Hypophysenvorderlappen entstammen. Nach Herausnahme der Hypophyse atrophiert die Nebennierenrinde, insbes. die *Zona fasciculata*. Bei bestimmten Tumoren der Hypophyse, bei denen die sog. „basophilen Zellen“ vermehrt sind, findet man umgekehrt eine Hypertrophie der *Zona fasciculata*, die physiologisch ihren Ausdruck in einem Hypercorticoidismus findet. Das adrenocorticotrope Prinzip des Hypophysenvorderlappens läßt sich von den anderen „glandotropen“ Hypophysenvorderlappen-Hormonen abtrennen; es ist das allgemein bekannte „ACTH“. Das ACTH wird in den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet. Dem heute meist angewandten Verfahren zu seiner Auswertung liegt folgende Erscheinung zugrunde: Bei hypophysectomierten Ratten nimmt charakteristisch und von der angewandten Dosis ACTH abhängig der Gehalt der Nebennierenrinde an Ascorbinsäure ab, die dort normalerweise reichlich vorkommt. Das Verschwinden der Ascorbinsäure ist nur ein Symptom der durch das ACTH verursachten Aktivierung der *Zona fasciculata*. Mit diesem Test, der von *Sayers* angegeben wurde^{78,79}) gelang es, durch verschiedene Fällungen, Extraktionen usw. sehr reine hochwirksame Präparate aus der Hypophyse (des Schafes oder Schweins) zu isolieren^{80,81}). Das ACTH ist wie die anderen Hormone des HVL ein eiweißartiger Körper⁸²). Es unterscheidet sich aber doch in einigen Eigenschaften bemerkenswert von den anderen Hypophysenhormonen, z. B. ist es hitzebeständig. Das Mol-Gewicht des reinen ACTH beträgt etwa 20000⁸³). Beim p_H 4,6, dem isoelektrischen Punkt, scheint es nach seinem Verhalten bei der Elektrophorese weitgehend einheitlich zu sein. Bei p_H 4,1 in Acetatpuffer wird die Molekel in mehrere Komponenten aufgespalten. Wird das p_H wieder auf den isoelektrischen Punkt zurückgebracht, dann aggregieren die Komponenten wieder zur alten einheitlichen Molekel⁸³). Wird ACTH mit Keten, HNO_2 , Formaldehyd oder Jod behandelt, dann erlischt die biologische Wirksamkeit⁸²), sie ist also an die Gegenwart der freien NH_2 - und Tyrosin-OH-Gruppen gebunden. Sehr bemerkenswert erscheinen einige Beobachtungen über die in jüngster Zeit sowohl von englischer Seite (*Morris*⁸⁴)), als auch von amerikanischer Seite (*Li* u. a.⁸⁵)) berichtet wurde.

Zunächst gelang es *Morris* aus Hypophysen-Vorderlappen-Extrakten durch Ultrafiltration ein Polypeptid vom Eiweiß abzutrennen und durch Elektrophorese zu reinigen. Dieses Polypeptid schien einheitlich zu sein und war bezogen auf gleiches Gewicht etwa 8–10 mal so wirksam wie das beste bisher bekannte ACTH. *Li* berichtete 1950: Reines ACTH, das elektrophoretisch einheitlich ist und ein Mol-Gewicht von 20000 hat, wird mit Säure oder Pepsin zu etwa 50 % abgebaut. Das unverdaute Eiweiß wird mit Trichloressigsäure gefällt; es hat keine ACTH-Wirkung mehr. Aus der Lösung kann durch Gefriertrocknung ein Peptidgemisch gewonnen werden, das bereits doppelt (nach ähnlichen Versuchen anderer Autoren sogar noch wesentlich höher⁸⁶)) so aktiv ist wie das Ausgangsprodukt. Wird die Hydrolyse aber bis 60 % Abbau fortgesetzt, oder wird das Pepsin durch Trypsin, Chymotrypsin, Katesin ersetzt, so erhält man keine aktiven Polypeptide mehr. Dieses Polypeptidgemisch hat ein durchschnittliches Mol-Gewicht von etwa 1200, baut sich also aus 7–9 Aminosäuren auf. Von diesen wurden isoliert und identifiziert: Asparaginsäure, Glutaminsäure, Lysin, Arginin, Serin, Glykokoll, Threonin, Alanin, Histidin, Valin, Prolin, Leucin, Phenylalanin, Tryptophan, Tyrosin. Durch Papierchromatographie läßt sich das Peptidgemisch mit Essigsäure/Butanol oder Phenol/Wasser weiter trennen. Zwei Flecken sind inaktiv, ein dritter, der am schnellsten wandernde Fleck, ist aktiv. Dieses Peptid scheint dann einheitlich zu sein und ist mindestens 13 mal aktiver als das reinste ACTH.

Die beschriebenen ACTH-Peptide haben biologisch alle Eigenschaften vom reinen ACTH. Auch klinisch wirken sie qualitativ genau wie ACTH, jedoch bedeutend stärker als dieses⁸⁷). Über die biologische resp. biochemische Bedeutung dieser merkwürdigen Befunde kann man sich noch schwer ein Bild machen. Man wird wohl annehmen müssen, daß die aktiven Peptide so etwas wie eine aktive Stelle in der ACTH-Molekel bilden, die

aber im Verband der Gesamtmolekel nicht zur vollen Geltung kommt. Es muß hinzugefügt werden, daß diese Befunde nicht unwidersprochen geblieben sind (*Payne, Raben, Astwood*⁸⁸)). Danach läßt sich durch einfache Anreicherungsverfahren, wie Lösen in Eisessig, Fällungen mit Aceton, Adsorption an Cellulose, Verteilen der Pikrate, bzw. Sulfosalicylate in Butanol und Wasser ein ACTH gewinnen, das etwa 100 mal aktiver als der bisher verwendete „Armour-Standard“ ist⁸⁹). Über die chemischen Eigenschaften dieses Produktes ist noch wenig bekannt. Das ACTH oder die daraus gewonnenen Peptide entfalten ihre Wirksamkeit ausschließlich auf die *Zona fasciculata*, der Erfolg ist erst eine Ausschüttung, dann eine vermehrte Neubildung der Hormone dieser Zone, also der Glucocorticoide⁷⁹). In Anpassung an die erhöhte Leistung hypertrophiert dann die *Zona fasciculata*. Die physiologische Wirkung von ACTH-Gaben, etwa hinsichtlich der Stoffwechseleränderungen im Organismus äußern sich also wie Gaben von „Glucocorticoiden“, da diese ja laufend vermehrt ins Blut abgegeben werden, falls eine funktionstüchtige Nebennierenrinde vorliegt. Man kann also auch an dem Eintritt oder Ausbleiben einer entsprechenden Antwort des Organismus auf ACTH-Gaben die Funktionstüchtigkeit der Nebennierenrinde, resp. ihrer *Zona fasciculata* beurteilen⁹⁰). Die *Zona glomerulosa* wird durch das ACTH nicht beeinflusst. Nach *Selye* soll aber vom Hypophysenvorderlappen noch eine andere Wirkgruppe gebildet werden, die nur in rohen Extrakten nachweisbar ist, und die eine Mobilisierung der „Mineralocorticoide“ aus der *Zona glomerulosa* bewirkt⁷⁴). *Selye* nennt sie Faktor X. Er soll nach einer neueren Arbeit identisch mit dem Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens sein⁹¹). Da er eine vermehrte Sekretion von „Mineralocorticoiden“ bewirkt, hat er auf den Organismus die gleiche Wirkung wie diese. Es gelang *Selye* z. B. mit rohen Extrakten des Hypophysenvorderlappens genau wie in früheren Versuchen mit DOC unter bestimmten Bedingungen im Tierversuch arthritis-artige Bilder zu erzeugen⁷⁴).

Die Nebennierenrinde bedarf also zur Bewältigung ihrer Aufgabe des Anstoßes durch das adrenotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens. Fehlt dieses, so bleibt zwar zunächst noch eine verminderte Leistung der Nebennierenrinde bestehen, sie kann aber nicht mehr in Anpassung an einen höheren Bedarf des Organismus ihre Hormonproduktion steigern. Mit der Zeit verkümmert dann auch die Struktur, sie atrophiert. Das ACTH bewirkt also nicht nur den Ausstoß der jeweils vorhandenen Hormone. Seine Gegenwart ist darüber hinaus Voraussetzung, um die permanente Bildung der Hormone zu ermöglichen und die hormonbildenden Strukturen der Nebennierenrinde zu erhalten, oder falls erforderlich zu vermehren. Bei Erfüllung dieser Aufgabe „verbraucht“ sich das ACTH sehr schnell. Vorsichtiger ausgedrückt: es wird sehr schnell von der Nebenniere (aber auch von Niere und Leber) inaktiviert. Es hat im Körper nur eine Halbwertszeit von etwa 5 min⁹²).

V. Entstehung der Nebennierenrinden-Hormone

M. Vogt hat biologisch bestimmt, daß nach ACTH-Gaben die von der Nebenniere pro Minute in das Blut abgegebene Hormonmenge wesentlich größer ist als die in der Nebenniere selbst vorhandenen Vorräte⁹³). Die Synthese des Nebennierenrindenhormons muß also laufend vor sich gehen. Nach ACTH-Gaben sieht man einen Verlust von Ascorbinsäure, aber auch von den normalerweise reichlich vorkommenden Lipoiden, insbes. Cholesterinestern. Nach chronischer Anwendung von ACTH werden beide Substanzen bei gleichzeitiger Hypertrophie der Strukturen wieder reichlich, d. h. mehr als normal vorgefunden. Das legt die Annahme nahe, daß sie irgendwie an der Synthese der Hormone beteiligt seien^{94,95}). Bei Ascorbinsäure-Mangel besteht in der Tat auch eine Nebennieren-Insuffizienz. Außerdem

⁷⁸) *Endocrinol.* 42, 379 [1948].

⁷⁹) *Rec. Progr. Hormon Res.* 2, 81 [1949].

⁸⁰) *C. H. Li* u. Mitarbb., *J. biol. Chemistry* 149, 413 [1943].

⁸¹) *G. Sayers* u. Mitarbb., ebenda 149, 425 [1943].

⁸²) *C. H. Li*, *Ann. Rev. Biochemistry* 16, 291 [1947].

⁸³) *E. L. Smith* u. Mitarbb., *J. biol. Chemistry* 187, 631 [1950].

⁸⁴) *Lancet* 6595, 117 [1950].

⁸⁵) *Arkiv för Kemi* 1, 533 [1950].

⁸⁶) *J. D. Lesh* u. Mitarbb., *Science* [New York] 112, 43 [1950].

⁸⁷) *J. P. Mote*, *Proc. first clin. ACTH-Conf.*, Philadelphia 1950.

⁸⁸) *J. biol. Chemistry* 187, 719 [1950].

⁸⁹) *E. B. Astwood* u. Mitarbb., *J. clin. Invest.* 29, 797 [1950].

⁹⁰) *F. T. G. Prunty*, *J. clin. Pathol.* 3, 87 [1950].

⁹¹) *H. Selye*, *Lancet* 6653, 483 [1951/1].

⁹²) *G. Sayers* u. a., *Diskuss.bem. Laurentian Hormon Conf.* 1948.

⁹³) *J. Physiol.* 102, 341 [1943].

⁹⁴) *C. N. H. Long*, *Rec. Progr. Hormon Res.* 1, 99 [1947].

⁹⁵) *J. W. Conn* u. Mitarbb., *J. Labor. clin. Med.* 35, 504 [1950].

hat *M. Vogt* nachgewiesen, daß auch ATP zur Hormonbildung in der Drüse notwendig ist⁹⁶⁾.

Das Cholesterin, oder welches Steroid auch den Ausgangspunkt für die Corticoid-Synthese bildet, kann jedenfalls im Organismus selbst aufgebaut werden (*Schönheimer*⁹⁷⁾, *Bloch*^{98,99)}). Isolierte Leber kann aus Essigsäure, die mit ¹⁴C markiert war, radioaktives Cholesterin synthetisieren (*Bloch*). Wie aus dem Cholesterin die C₂₁- und C₁₉-Steroide in der Nebenniere gebildet werden, ist noch unklar^{100,101)}. Hingegen ist experimentell gesichert, daß die Nebennierenrinde eine Oxy-Gruppe in die 11-Stellung von Steroiden einfügen kann¹⁰²⁾. Gibt man nämlich zur Durchströmungsflüssigkeit einer isolierten Nebenniere oder zu Nebennierenrinden-Brei DOC, Substanz S oder Androsteron, so kann man die entspr. „11-oxylierten Steroide“ also Corticosteron, 17-Oxycorticosteron, 11-Oxyandrosteron isolieren (*Pincus*¹⁰³⁾). Bei gesunden Menschen mit funktionstüchtiger Nebennierenrinde wird parenteral zugeführtes DOC als 11-Oxycorticoid im Harn ausgeschieden. Bei fehlender Nebenniere (*Morb. Addison*) und in einigen Fällen von chronischer Polyarthritits ist diese Umwandlung nicht mehr möglich (*Ruppel, Pfeffer, Staudinger, Weißbecker*¹⁰⁴⁾).

Nach *M. Vogt*⁹³⁾ und Angaben von *Ingle*¹⁰⁵⁾, der tierexperimentell bestimmte, wieviel Nebennierenrinden-Extrakt notwendig ist, um eine kompensatorische Hypertrophie der verbleibenden Nebennierenrinde nach einseitiger Adrenalectomie zu verhüten, kann man schätzen, daß eine Nebennierenrinde pro Tag beim Menschen unter normalen Umständen etwa 40–60 mg Nebennierenrindenhormon bildet. Nach Untersuchungen von *Reich*^{106,107)}, ferner *Pincus* und Mitarb.¹⁵⁾ wird von der mit ACTH stimulierten Nebennierenrinde hauptsächlich 17-Oxycorticosteron (Comp. F) sezerniert. Das 17-Oxy-corticosteron wäre danach in erster Linie als das Hormon der Nebennierenrinde anzusprechen. Die anderen 5 Hormone werden auch, aber in geringerer Menge ins Blut abgegeben^{107a)}.

VI. Ausscheidung und Stoffwechsel der Corticoide

Von dem im Tag durch die Nebennierenrinde sezernierten Hormon erscheinen beim Mann nach unseren Bestimmungen im 24 h-Harn nur etwa 600–800 γ wieder²⁸⁾. Bei der Frau ist die Ausscheidung von der gleichen Größenordnung, aber cyklusabhängig (nach körperlichen Anstrengungen und anderen Belastungen, ferner bei *Morb. Cushing*, nach ACTH-Gaben und im Beginn einer akuten Infektion sind die Werte mehr oder minder stark erhöht¹⁰⁸⁾). Im Harn erscheinen also nur rund 1% der von der Nebennierenrinde gebildeten Hormone als „Corticoide“ wieder. Was ist aus dem Rest geworden? Untersuchungen von *Dobriner*¹⁰⁹⁾, *Heard*¹¹⁰⁾ und von *Mason*¹¹¹⁾ haben sich damit befaßt, die gesamten im Harn ausgeschiedenen Steroide zu isolieren und zu trennen. Es sind über 40 Steroide identifiziert worden, wovon die meisten wahrscheinlich aus der Nebennierenrinde stammen. Bei verschiedenen Krankheiten, z. B. bei Tumoren der Nebennierenrinde, aber auch nach hohen Dosen ACTH, weichen nicht nur die Mengen der einzelnen Steroide im Harn stark von der Norm ab, es treten auch ganz neuartige, beim Normalen nicht gefundene Körper auf.

Hierauf kann hier aber nicht genauer eingegangen werden. Es seien nur festgehalten: Ein Großteil der ausgeschiedenen Steroide gehören der C₁₉-Gruppe an. Soweit diese eine Keto-Gruppe am C₁₇ und keinen phenolischen Ring A haben, zeigen sie mehr oder minder starke androgene Wirksamkeit. Während beim Mann ¹/₃ dieser Stoffe den Testes, ²/₃ aber

der Nebennierenrinde entstammen, kommen bei der Frau vermutlich alle diese Stoffe aus der Nebennierenrinde, normalerweise sind es beim Mann 10–15, bei der Frau 8–10 mg/Tag, also beträchtliche Mengen! Die biologische Bedeutung dieser 17-Ketosteroide liegt nach *Albright*¹¹²⁾, *Kochakian*^{112a)} in einer Bedeutung für den Eiweißaufbau. Die N-Bilanz wird in der Tat nach Zufuhr von androgenen Hormonen positiv. Insofern wären sie Antagonisten der „Glucocorticoide“. Aber ob die C₁₉-Steroide, also die 17-Ketosteroide, die im Harn gefunden wurden, wirklich mit dem Eiweißstoffwechsel etwas zu tun haben, ist unbekannt. Klinisch ist bedeutsam, daß bei Überproduktion solcher androgener Nebennierenrinden-Hormone, etwa durch einen entsprechenden Tumor der Nebennierenrinde, bei der Frau eine gewisse Vermännlichung beobachtet wird und daß gewisse, nicht alle, Formen von Zwittern ebenfalls auf dem Boden einer solchen bereits fötal angelegten Nebennierendysfunktion möglich sind⁹⁷⁾.

Man glaubte eine Zeitlang, daß ein großer Teil der normalerweise ausgeschiedenen 17-Ketosteroide Abbauprodukte der Corticoide seien. Das ist wohl sicher nicht der Fall, denn Gaben von DCA und Cortison bringen keine Steigerung der 17-Ketosteroid-Ausscheidung mit sich. Was wird aus den Corticoiden? Parenteral gegebenes DOC erscheint zu einem kleinen Teil als Pregnan-2,3-Diol wieder (*Westphal*¹¹³⁾). Die im Harn zahlreich aufgefundenen Pregnand-2,3-Derivate mit mehreren Hydroxyl-Gruppen (Di-, Tri-, Tetra-, Penta-ole) sind Reduktionsprodukte der „Corticoide“. Aber die Summe aller bekannten Umwandlungsprodukte ergibt noch nicht die von der Nebennierenrinde wirklich produzierte Menge. Man muß also annehmen, daß sie entweder zu bisher unbekanntem Produkten umgewandelt oder sehr viel weiter abgebaut werden. Vielleicht bilden die Steroide im Körper aber auch einen Kreislauf: Die Corticoide werden in der Peripherie im Verlauf ihrer Funktionsausübung umgewandelt und werden vielleicht von der Nebennierenrinde erneut in die aktive Form zurückgebildet¹¹⁴⁾. Wie die Dinge wirklich liegen, ist bis jetzt unbekannt.

Können Variationen an dem rund 1% der von der Nebennierenrinde gebildeten Corticoide, die im Harn erscheinen, wirklich ein Maß für die Nebennierenfunktion sein? Obgleich nach unseren Erfahrungen bereits relativ kleine Änderungen der Hormonausscheidung statistisch gesicherte Abweichungen von der Norm bedeuten, so können wir allerdings nicht entscheiden, ob z. B. eine verringerte Corticoid-Ausscheidung einer verringerten Produktion seitens der Nebennierenrinde, einem erhöhten Verbrauch in der Peripherie oder beidem entspricht. Ob ein Hormon, wenn es seine Funktion in der Zelle – etwa als Aktivator oder Hemmstoff eines Fermentsystems – ausübt, dabei verbraucht wird, oder ob die Notwendigkeit der steten Neubildung von Hormonen auf einem völlig unspezifischen Abbau in der Peripherie beruht, ist eine der vielen noch ungelösten grundsätzlichen Fragen der Endocrinologie.

VII. Korrelation zwischen Hypophyse und Nebennierenrinde

Nachdem die Elemente des Systems Hypophyse-Nebennierenrinde im wesentlichen dargelegt worden sind, wäre nun noch auf die Korrelationen, die diese Elemente zu einem einheitlichen System verknüpfen, hinzuweisen und dessen biologische Bedeutung hervorzuheben. In diesem Zusammenhang wären die Arbeiten von *Tonutti*¹¹⁵⁾, *Selye*²⁴⁾, *Sayers*¹¹⁶⁾, *Vogt*⁹⁶⁾ u. a. zu besprechen. Wiederum kann nur kurz das Wesentliche zusammengefaßt werden. Jeder schädigende Umwelteinfluß – jeder „stress“ – ruft im Körper zwei getrennte Abwehrreaktionen hervor: eine ist eine für jede Noxe spezifische Antwort, welche uns im Zusammenhang hier nicht interessieren soll; die andere ist eine unspezifische, d. h. für eine Vielzahl von Noxen gleichartige Antwort des Organismus. Diese besteht in einer Aktivierung des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems.

Die Anpassungsfähigkeit eines Organismus an eine Noxe beruht auf der Möglichkeit zu einer solchen Aktivierung. *Selye* bezeichnet den ganzen, damit im Zusammenhang stehenden Komplex als „Allgemeines Adaptationssyndrom“. Ganz kurz skizziert ist sein Ablauf etwa so: Setzt man Tiere z. B. in die Kälte, so machen sie erst ein kurzes Stadium

⁹⁶⁾ Brit. med. J. 1950, 1242.

⁹⁷⁾ J. biol. Chemistry 121, 235 [1937].

⁹⁸⁾ Ebenda 162, 441 [1946].

⁹⁹⁾ Adrenal cortex: Trans. first conference. N. Y. [1950].

¹⁰⁰⁾ K. Bloch, J. biol. Chemistry 157, 661 [1945].

¹⁰¹⁾ K. Mitscher u. Mitarb., Helv. chim. Acta 33, 1847 [1950].

¹⁰²⁾ M. Hayano u. Mitarb., Proc. Soc. exp. Biol. Med. 72, 700 [1949].

¹⁰³⁾ Arch. Biochem. 25, 457 [1950].

¹⁰⁴⁾ Arch. exp. Pathol. Pharmacol. (i. Druck).

¹⁰⁵⁾ Endocrinol. 31, 419 [1942].

¹⁰⁶⁾ J. biol. Chemistry 137, 411 [1950].

¹⁰⁷⁾ Science [New York] 2391, 578 [1950].

^{107a)} G. Rincus, Vortrag Bern, Mai 1951.

¹⁰⁸⁾ Klin. Wschr. 29, 325 [1951].

¹⁰⁹⁾ Rec. Progr. Hormon Res. 3, 72 [1948].

¹¹⁰⁾ In G. Pincus, K. V. Thimann: Hormones, Vol. I [1948].

¹¹¹⁾ Rec. Progr. hormone Res. 3, 103 [1948].

¹¹²⁾ Ebenda 1, 293 [1947].

^{112a)} Vit. a. Hormones 4, 255 [1946].

¹¹³⁾ Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 273, 13 [1942].

¹¹⁴⁾ J. Frey, Diskussionsbem., Freiburg, Okt. 1950.

¹¹⁵⁾ Neue med. Welt 1, 111 [1950].

¹¹⁶⁾ G. Sayers u. Mitarb., Endocrinol. 40, 265 [1947].

verminderter Anpassung an die neue Umweltsbedingung durch, d. h. das System Hypophyse-Nebennierenrinde ist noch nicht an den in der Kälte erhöhten Hormonbedarf eingestellt. Nach Selyé kann man das erste Stadium als Schock auffassen, das durch eine relative Nebennierenrinden-Insuffizienz ausgezeichnet ist. Überleben die Tiere dies Stadium, dann kommt es im Stadium des Gegen-Schocks zu einer Aktivierung des Hypophysen-Nebennierensystems. Tötet man die Tiere zu diesem Zeitpunkt, so findet man eine Nebennierenrinde, die frei von Ascorbinsäure und Cholesterin ist, sich also in einem Zustand nach vermehrter Hormonausschüttung befindet. Schock und Gegen-Schock, d. h. die ersten beiden Phasen bilden die Alarm-Reaktion, die dann übergeht in einen Zustand erhöhten Angepaßtheits an die Noxe, also z. B. die Kälte. In diesem – lange dauernden – „Resistenzstadium“ findet man hypertrophierte fett- und cholesterin-reiche Nebennierenrinde, beides Zeichen einer chronisch erhöhten Aktivität. Dauert die Noxe bei genügender Intensität genügend lange an, so endet der Ablauf in einem Zustand der „Erschöpfung“ der Nebennierenrinde, der Tod tritt als Folge des Hormonmangels ein. Histologisch sieht man dann wieder entleerte Nebennierenrinde mit Anzeichen schwerer degenerativer Veränderungen. Hypophysenlose Tiere können sich den schädlichen Umwelteinflüssen nicht, oder nicht in dem Maße wie normale Tiere anpassen, sie zeigen auch nicht die entsprechenden Veränderungen der Nebennierenrinde.

Die Hypophyse ist also für den Verlauf der Anpassung an eine Noxe das steuernde Organ der Nebennierenrinde. Die Hypophyse ihrerseits wird möglicherweise durch das im Schock und Gegenschock vom Nebennierenmark vermehrt abgegebene Adrenalin zur ACTH-Ausschüttung angeregt¹¹⁷⁾.

Sicherlich ist aber die Konzentration an Nebennierenhormon im Blut selbst der wesentliche regulierende Faktor für die ACTH-Bildung der Hypophyse, wie es analog schon länger für das thyreotrope und gonadotrope Hormon bekannt ist. Ein niedriger Hormonspiegel im Blut als Folge eines erhöhten Verbrauchs in der Peripherie des Organismus ist der adäquate Reiz für die Hypophyse, vermehrt ACTH zu bilden. Ein hoher Corticoid-Spiegel im Blut wird umgekehrt die ACTH-Ausschüttung verhindern^{96, 118)}. In der Tat kann man die Hypertrophie der Nebennierenrinde (als ACTH-Folge) bei einem „stress“ (Muskularbeit, Kälte u. a.) verhindern, wenn man den Tieren gleichzeitig Nebennierenrinden-Vollextrakt gibt¹¹⁶⁾. Nach langdauernder Behandlung normaler Tiere mit hochwertigen Vollextrakten sieht man sogar eine Atrophie der Nebennierenrinde, da die Hypophyse so stark gehemmt wird, daß die zur Aufrechterhaltung der normalen Nebennierenrinden-Struktur notwendigen Mengen von ACTH nicht gebildet werden¹¹⁸⁾. Nach Cortison-Gaben ist vor allem die *Z. fasciculata*, nach DOC-Gaben die *Z. glomerulosa* von der Atrophie betroffen⁷⁷⁾. Dies ist übrigens auch ein Hinweis für die Richtigkeit der Selyéschen Auffassung vom Vorhandensein zweier Prinzipien in der Hypophyse. Diese Annahme ist aber Voraussetzung für die zweite wichtige Konzeption Selyés: Das Adaptationssyndrom kann gewissermaßen entgleisen, es kann zu stark oder zu lange dauern oder es kann sogar falsch ablaufen.

Folge davon sind eine Reihe von Erkrankungen: die Adaptationskrankheiten⁷⁴⁾. Die bei der Alarmreaktion und bei der Adaptation vermehrt gebildeten Corticoide haben natürlich alle die für sie charakteristischen Wirkungen in der Peripherie, die wir kennengelernt haben. Überdauert die Überfunktion der Nebennierenrinde den durch den „stress“ erhöhten Hormon-Bedarf, oder wird das Gleichgewicht der in ihrer Wirkung aufeinander abgestimmten Hormone gestört, so können ganz verschiedene Krankheiten entstehen, z. B. Cushing'sche Krankheit, als Folge vermehrter „Glucocorticoid-Bildung“, rheumatische Arthritis, als Folge vermehrt gebildeter „Mineralo“- oder vermindert gebildeter „Glucocorticoide“. Auch gewisse Formen der Hochdruckkrankung mögen hierher gehören, da DOC-Gaben zusammen mit einer Na- und eiweiß-reichen Diät bei Tier und Mensch einen Hochdruck erzeugen. (Page¹¹⁹⁾, Selyé⁷⁴⁾, Sarré¹²⁰⁾). Freilich ist noch durchaus unbewiesen, ob die *Polyarthritis rheumatica* und die genuinen Formen der Hypertonie als klinische Krankheitsbilder diesem Regulationsvorgang zugeordnet werden dürfen. An-

dererseits gibt es auch in der Klinik das Bild der Nebennierenrinden-Erschöpfung, als Folge einer Überbeanspruchung des Systems, besonders dann, wenn eine hochaktivierte Nebennierenrinde den zusätzlichen Schädigungen von Toxinen ausgesetzt ist. Hier wäre auf die schönen Versuchsreihen von Tonutti zu verweisen, der zeigte, daß nur die über die Hypophyse stimulierte hochaktive Nebennierenrinde empfindlich gegen Di-Toxin ist¹²¹⁾. Darüber wäre noch manches auszuführen, doch kann hier das weite Feld der sich aus den besprochenen Zusammenhängen ergebenden klinischen Fragestellungen nicht erörtert werden.

Wir möchten in diesem Zusammenhang nur kurz auf einige eigene Arbeiten hinweisen, die zum Ziele haben, die Frage zu prüfen, wieweit die Vorstellungen Selyés tatsächlich auf die Klinik zu übertragen sind. Beim Gelenkrheumatismus z. B. fanden wir, in Übereinstimmung mit Heilmeyer¹²²⁾, daß in der Tat in vielen Fällen von chronischer *Polyarthritis* die Nebennierenrinde nicht normal funktioniert, die Gesamtausscheidung der Corticoide kann erniedrigt sein¹²³⁾. Dabei kann die Erniedrigung fast ausschließlich auf Kosten der „Glucocorticoide“ gehen, während die „Mineralocorticoide“ normal oder sogar vermehrt sein können. Insbesondere scheint aber die Umwandlung von DOC in 11-Oxycorticoide in vielen Fällen gestört zu sein¹²⁴⁾. Nach künstlichem Fieber steigt die Ausscheidung von „Glucocorticoiden“ im Harn beträchtlich an¹⁰⁸⁾. Auf diesem Anstoß des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems mag wenigstens zum Teil die bekannte günstige Wirkung des künstlichen Fiebers beruhen. Ohne daß hier auf die näheren Einzelheiten eingegangen werden kann, haben wir aus der genauen Analyse der „Corticoid-Ausscheidung“ während und nach künstlichem Fieber, ferner durch gleichzeitige Untersuchungen bei Kochsalzarmer Ernährung deutliche Hinweise dafür erhalten, daß verminderte Corticoid-Ausscheidung häufig Folge eines vermehrten Verbrauches von Hormon in der Peripherie ist. Mit anderen Worten scheint die Frage, ob ein Hormon bei Ausübung seiner spezifischen Funktion verbraucht werde, für die Nebennierenrinden-Hormone positiv beantwortet werden zu müssen (Pfeffer, Staudinger^{108, 124, 125)}).

VIII. Schlußbemerkung

Vorstehend wurde versucht, die wichtigsten Zusammenhänge zwischen Hypophysen- und Nebennierenfunktion zu erörtern. Die große Bedeutung dieses Systems für den lebendigen Organismus kann nicht bezweifelt werden. Es ist aber hinzuzufügen, daß ein Warmblüter-Organismus grundsätzlich auch vollkommen ohne endocrines System leben könnte. In der Tat kann man einem Tier sämtliche endocrinen Drüsen entfernen, ohne dadurch den Tod herbeizuführen, sofern nur die Umweltsbedingungen und die Ernährung entsprechend eingestellt sind. Ein solches Tier „vegetiert“ dann noch u. U. sehr lange. Aber es „lebt“ nicht mehr. Denn das Leben eines Organismus bedeutet ja die immerwährende Auseinandersetzung mit wechselnden Umweltsbedingungen. Diesen Forderungen ist aber ein Tier ohne Endocrinium nicht gewachsen. Ein wesentliches Element der Anpassungsfähigkeit eines Warmblüters an zahlreiche wechselnde Aufgaben der Umwelt ist das besprochene System Hypophysen-vorderlappen-Nebennierenrinde. Soviel auch darüber gearbeitet wurde, soviel ist doch noch ungeklärt und widerspruchsvoll. Wir hoffen durch unsere Arbeiten zu einem kleinen Teil zur Klärung von Zusammenhängen in diesem fundamentalen biologischen System beitragen zu können.

Eingeg. am 15. Mai 1951 [A 359]

¹¹⁷⁾ C. N. H. Long, Bull. N. Y. Acad. Med. 23, 260 [1947].

¹¹⁸⁾ D. J. Ingle u. Mitarbb., Anat. Rec. 71, 303 [1938].

¹¹⁹⁾ J. H. Page, J. Amer. med. Ass. 140, 451 [1949].

¹²⁰⁾ Dtsch. Arch. klin. Med. 192, 167 [1944].

¹²¹⁾ E. Tonutti, Klin. Wschr. 27, 569 [1949].

¹²²⁾ Münch. med. Wschr. 93, 676 [1951].

¹²³⁾ K. H. Pfeffer u. H. Staudinger, Klin. Wschr. 28, 451 [1950].

¹²⁴⁾ Dieselben, in Vorbereitung.

¹²⁵⁾ Dieselben, Klin. Wschr. 29, 201 [1951].