

Pädiatrische Endokrinologie

100 Jahre Hormone 3 – 7

1905 kreierte der englische Physiologe Ernest Starling den bis dahin nicht existierenden Begriff „Hormon“. Seither haben Wissenschaftler mit Hilfe der chemischen Botenstoffe zahlreiche Therapien für Krankheiten, darunter Volkskrankheiten wie den Diabetes, entwickelt. Zwar ist derzeit in Deutschland ein gewisses „Austrocknen“ des Faches zu beobachten, doch endokrine Disrupter und andere Forschungsgebiete werden Endokrinologen auch in Zukunft beschäftigen.

Genetische Ursachen von Wachstumsstörungen 8 – 11

Für das körperliche Wachstum ist das Zusammenspiel einer Reihe hormoneller, metabolischer und anderer Wachstumsfaktoren – eingebunden in das hypothalamisch-hypophysäre Regelsystem – notwendig. Genetische Veränderungen können hier Störungen an diversen Stellen verursachen: angefangen bei der Genexpression bis hin zur Wirkung (des Hormons) am Zielort. Viele genetische Ursachen von Wachstumsstörungen kennt man, viele werden auch noch vermutet.

Das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom 12 – 14

Das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom ist eine Erbkrankheit, die sich in Form von multiplen anatomischen Fehlbildungen sowie einer geistigen Retardierung bei den betroffenen Kindern manifestiert. Erst in den 90er Jahren wurde entdeckt, dass die Ursache in einem Fehler des Cholesterin-Stoffwechsels liegt. Die Entdeckung des biochemischen Defekts hat zur Entwicklung von diagnostischen Tests und einer Behandlung mit Cholesterin-Zusätzen in der Nahrung geführt.

100 Jahre Hormone

100 Jahre Hormone: Vom Körpersaft zum Körpersystem

Endokrinologen entdecken die Umwelt für sich

Schon vor Jahrtausenden wussten sich die Menschen das Leben durch die Lenkung von „Körpersäften“ genussreicher zu gestalten – ohne auch nur die geringste Vorstellung von chemischen Botenstoffen zu haben. Seit dem 7. Jahrhundert vor Christus beispielsweise kastrierten Feinschmecker junge Hähne, weil sie das besonders milde, weiße und fette Fleisch von Kapaunen besonders schätzten. Im Europa des 18. Jahrhunderts tat man Gleiches mit jungen Sängern, um so vielversprechende Sopranstimmen der Musikwelt zu erhalten. Den Kastraten waren umfangreiche Rollen in den Opern berühmtester Komponisten, wie Händel, Gluck und Mozart, sicher.

Wissenschaftler interessierten sich seit der Antike für „Körpersäfte“. Der griechische Arzt Alkmeon von Kroton stellte um 530 vor Christus die Theorie auf, dass im Körper ebenso wie in der Natur eine fortwährende Mischung und Entmischung, Vereinigung und Trennung vier verschiedener Grundelemente stattfindet. Empedokles von Agrigent formulierte daraufhin die Elemente- und Säftelehre, nach der Gesundheit und Krankheit Zustände der „richtigen“ beziehungsweise „falschen“ Zusammensetzung der Körpersäfte seien. Diese Theorie behielt bis zur Mitte des 19. Jahrhunderts ihre Gültigkeit und beeinflusste das medizinische Denken.

Die Geburt der Endokrinologie

Die anatomische Neugier an den „Säften“ und den sie produzierenden Drüsen erwachte im 17. Jahrhundert. Im Jahre 1652 hatte der englische Anatom und Arzt Thomas Wharton die Vermutung geäußert, dass nicht alle Drüsen Ausführungsgänge besitzen. Er nahm an, dass die Nebennieren und andere solcher ausganglosen Drüsen ein Nervensekret in sich aufnehmen, um es dann wie-

der in das Blut abzugeben [1]. Als eigentliches Geburtsjahr der Endokrinologie gilt für Medizinhistoriker allerdings erst das Jahr 1855 – ohne dass es zu diesem Zeitpunkt eine genauere Vorstellung von Hormonen gegeben hätte. In diesem Jahr prägte der französische Physiologe Claude Bernard den Begriff „innere Sekretion“, als er in Versuchen die Abgabe von Glukose aus der Leber in das Blut nachweisen konnte. Zu diesem Zeitpunkt gingen die meisten Drüsenforscher davon aus, dass Nebennieren, Schilddrüse, Milz, Lymphknoten und Thymusdrüse so genannte Blutdrüsen seien und als solche eine besondere Flüssigkeit bereiten und über die Venen ins Blut absondern [2].

Noch im selben Jahr beschrieb der britische Arzt Thomas Addison einen Symptomenkomplex, bei dem die Patienten unter Schwäche, Übelkeit, Erbrechen und einer sonderbaren Veränderung der Hautfarbe leiden, und führte diese Symptome auf eine Fehlfunktion der Nebennieren zurück. Für diese erste Beschreibung einer endokrinologischen Krankheit wurde Addison weltberühmt und die Krankheit nach ihm benannt (Addison's disease, sog. Bronzehautkrankheit, primäre NNR-Insuffizienz). Die Lorbeeren für seine Arbeit konnte der Mediziner allerdings nicht mehr ernten. Weil die London Medico-Chirurgical Society seine Forschungsergebnisse nicht veröffentlichen wollte, beging Addison Selbstmord.

Die tödlich verlaufende Bronzehautkrankheit wurde zunächst mit Kochsalz therapiert – mit entsprechend mäßigen Erfolgen. Erst ab 1929 konnten Nebennierenrindenextrakte hergestellt werden, die den Patienten ein Überleben sicherten. Knapp zehn Jahre später gelang schließlich die Herstellung des synthetischen Desoxycorticosteron.

Der Selbstversuch Brown-Séquards

Die Wissenschaftler im 19. Jahrhundert verfügten in den seltensten Fällen über exakte Messme-

100 Jahre Hormone

thoden, dafür aber über ein um so höheres Maß an persönlicher Einsatzbereitschaft. Der französisch-amerikanische Neurophysiologe Charles Brown-Séquard mit britischer Staatsbürgerschaft etwa brachte 1889 mit einem Selbstversuch einen Stein ins Rollen. Im Alter von 72 Jahren injizierte er sich zu „Verjüngungszwecken“ das Extrakt eines Hundehodens und berichtete begeistert, dass er sich danach körperlich und geistig um viele Jahre jünger gefühlt habe. Heute weiß man, dass es ein Placeboeffekt war, denn das wässrige Extrakt enthielt – wenn überhaupt – nur Spuren von Testosteron. Dieser Selbstversuch weckte jedoch die uralten Hoffnungen der Menschen auf ewige Jugend und verstärkte das Interesse an der inneren Sekretion. Es folgten eine ganze Reihe von Versuchen mit Drüsen-Extrakten gegen Krankheiten, die mehr oder weniger von Erfolg gekrönt waren. In den frühen 1890er Jahren war insbesondere die Behandlung mit tierischen Schilddrüsen-Extrakten bei Kretinismus und Myxödem weit verbreitet.

George Oliver, ein englischer Kurarzt aus Harrogate, der von Brown-Séquard nicht ganz unbeeinflusst blieb, führte 1894 (manche Quellen nennen 1893) ein nicht minder berühmtes Experiment durch. Er vertrat die Theorie, dass Nebennierenextrakte Patienten mit niedrigem Blutdruck helfen könnten, und stellte aus Rinderorganen vom Metzger nebenan ein solches Extrakt her. Das injizierte er zwar nicht sich selbst, dafür aber seinem Sohn und beobachtete die Kontraktion der Arterien im Unterarm des Filius. Oliver machte sich daraufhin mit dem Stoff in der Jackentasche auf den Weg zu Edward Schäfer, Professor für Physiologie am renommierten University College London (UCL). Schäfer, „vielleicht der erste seriös mit Laborversuchen arbeitende Wissenschaftler, der sich mit dem endokrinen System beschäftigte“ [3], hielt Olivers Vermutungen für Unsinn. Aus diesem Grunde injizierte er das Extrakt einem Hund und beobachtete verblüfft, „wie das Quecksilber im Manometer stieg und stieg, bis es den Schwimmer fast aus dem Schenkel herausgehoben hatte“ [3]. Kurze Zeit später zeigten Oliver und Schäfer, dass Aus-

züge aus der Hirnanhangdrüse den Blutdruck erhöhen und solche aus der Schilddrüse den Blutdruck senken.

Als Starling das Wort „Hormone“ prägte

1899 verließ Schäfer das UCL, um einen Lehrstuhl in Edinburgh anzunehmen. Seinen Posten übernahm der 32-jährige Ernest Starling. Dieser wissenschaftliche Tausendsassa und dessen Schwager William Bayliss widmeten sich damals der Innervation und Motorik des Dünndarms und beschrieben als Erste wissenschaftlich fundiert die Peristaltik. Am 16. Januar 1902 entdeckten sie in einem Versuch, dass in der Schleimhaut des Dünndarmes eine „spezifische Reizsubstanz“ gebildet wird, die über das Blut zum Pankreas gelangt. Sie injizierten einem betäubten Hund ein Säureextrakt dieser Schleimhaut und beobachteten Sekunden später eine pankreatische Sekretion von Verdauungssäften. Das Sekret, das sie „Sekretin“ taufte, isolierten sie und hatten damit, nach der Entdeckung des Epinephrin (Adrenalin) 1897, den zweiten chemischen Botenstoff gefunden.

Im Jahre 1905 – im selben Jahr, in dem Einstein seine Relativitätstheorie aufstellte – hielt Starling einen Vortrag am Royal College of Physicians in London, der in die Medizingeschichte eingehen sollte. Starling sprach darin erstmals die Vermutung aus, dass chemische Botenstoffe eine größere Kontrolle über den Körper haben könnten als Nervenzellen. Schon zu Beginn der Lesung benutzte er wie beiläufig das bis dahin nicht existierende Wort „Hormon“. Den neuen Begriff schien er zunächst wieder zu vergessen, denn in weiten Teilen der Lesung erwähnte er ihn nicht mehr. Erst im letzten Teil seines Vortrages „erinnert er sich des neuen Wortes, scheint es recht nützlich zu finden und benutzt es gleich 17 Mal hintereinander“ [2].

Wie war Starling auf den Begriff gekommen? Der Physiologe hatte kurz zuvor mit seinem Kollegen William Bate Hardy an der University of Cambridge beim Dinner darüber sinniert, dass man eine Bezeichnung für Substanzen finden müsse, die in den Blutstrom gelangen und an

100 Jahre Hormone

anderer Stelle im Körper eine Aktivität auslösen können. Mit ihrem Problem wandten sie sich an den Cambridger Altphilologen W.T. Vesey, der „horman“ vorschlug: das griechische Wort für erregen, anstacheln. Die wissenschaftliche Literatur übernahm die Wortschöpfung nach der Lesung ohne Zögern.

Die „goldenen Jahre“ der Endokrinologie

Adrenalin und Sekretin waren entdeckt, das Interesse an chemischen Botenstoffen und der „inneren Sekretion“ war voll entbrannt. Die Zahl der Publikationen in der neuen Wissenschaft stieg rasant an, im Schnitt zählte man bis 1910 rund 100 Veröffentlichungen pro Jahr. In den späten 20er Jahren wurden durchschnittlich 1 500 endokrinologische Arbeiten pro Jahr veröffentlicht [4]. Grund für die lebhaften Forschertätigkeiten war die Tatsache, dass eine ganze Reihe von Krankheiten, darunter Diabetes mellitus, Hyperthyreose, Myxödem und Akromegalie, auf Fehlfunktionen endokriner Drüsen zurückgeführt wurden. Die Aussicht auf neue Therapien und Medikamente hatte alsbald die pharmazeutische Industrie auf den Plan gerufen, so dass um 1920 die Hormon- und insbesondere die Nebennierenforschung über die Universitäten und wissenschaftlichen Institute hinaus

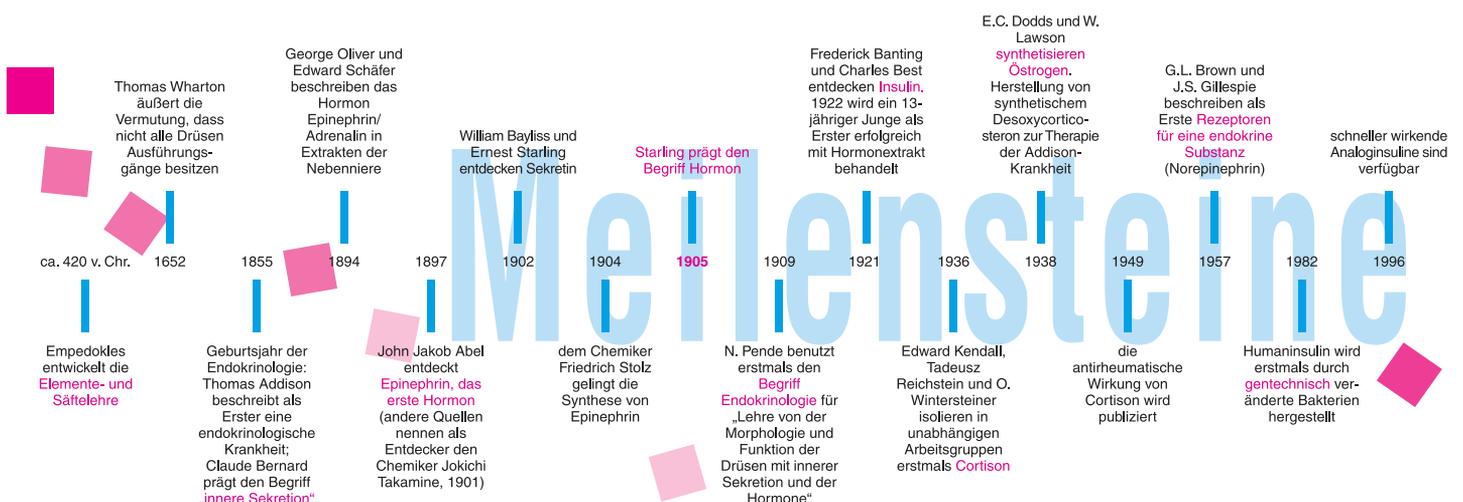
Einzug in die Forschungslaboratorien der Industrie hielten. Bis zu den 20er Jahren hatte sich die Endokrinologie zu einem der wichtigsten Zweige der Medizin und der biomedizinischen Wissenschaft gemauert.

Die Endokrinologie gelangt zur Reife

Adrenalin konnte schon sieben Jahre nach seiner Entdeckung synthetisiert werden. Für andere Hormone ließ sich dieser Erfolg nicht so schnell wiederholen, denn die biochemischen Methoden waren mühselig und ineffizient. Um ein Hormon zu reinigen, benötigte man immense Mengen an Extrakten, und die spektroskopischen Methoden zur Strukturanalyse waren unzulänglich. So ist es zu erklären, dass trotz intensiver Forschungen bis 1926 nur drei Hormone, nämlich Adrenalin, Thyroxin und Insulin kristallisiert werden konnten. Doch je feiner und ausgeklügelter die Techniken in den biochemischen Labors wurden, desto häufiger wurden neue Hormone entdeckt, gereinigt und in Folge auch deren Struktur geklärt.

Einen wahren Meilenstein für die Endokrinologie bedeutete die Formulierung der Rückkoppelung. Der Feedback-Mechanismus wurde zwar schon 1909 von Tandler und Grosz anhand der Vergrößerung der Hirnanhangdrüse nach der Kastrierung

Abbildung 1:
Meilensteine in der
Endokrinologie



100 Jahre Hormone

beschrieben [5]. Aber erst 1930 konnten Carl Moore und Dorothy Price nachweisen, dass testikuläre Hormone die Ausschüttung von Gonadotropin aus der Hirnanhangdrüse hemmen. Mit der Entdeckung dieser Rückkoppelung legten sie den Grundstein für die Entwicklung der oralen Kontrazeption und lenkten den Blick der Pharmaindustrie auf diesen lukrativen Zweig der Endokrinologie. Man investierte nunmehr kräftig in Nebennierenhormone und Sexualhormone, und entsprechend viele Steroidhormone wurden ab den 30er Jahren entdeckt. Die Erforschung und Strukturanalyse der kompliziert gebauten Peptidhormone kam dagegen nur vergleichsweise langsam voran und brachte einen Durchbruch erst in den 50er Jahren mit der Aufklärung der Strukturen von Vasopressin und Oxytocin durch den US-amerikanischen Biochemiker Vincent du Vigneaud (vgl. Tab. 1).

Tabelle 1

Nobelpreise für endokrinologische Arbeiten

(Quelle: J.D. Wilson J.D.: The evolution of endocrinology. Clin Endocrinology (2005);62:389-396)

Preisträger	Jahr	Preis für
Kocher	1909	Physiologie, Pathologie, Chirurgie der Schilddrüse
Banting, Macleod	1923	Entdeckung des Insulin
Dale, Loewi	1936	Entdeckungen bei der chemischen Übertragung der Nervenimpulse
Butenandt	1939	Arbeiten über Sexualhormone
Houssay, Cori & Cori	1947	Entdeckung des Verlaufs des Glykogen-Stoffwechsels (Rolle der Hypophyse)
Kendall, Hench, Reichstein	1950	Entdeckungen bei den Hormonen der Nebennierenrinde, ihrer Struktur und ihrer biologischen Wirkungen
du Vigneaud	1955	Erste Synthese von Polypeptidhormonen: Oxytocin und Vasopressin
Sanger	1958	Struktur des Insulins
Huggins	1966	Entdeckungen auf dem Gebiet der tumor erzeugenden Viren (hormonelle Behandlung von Prostatakrebs)
v. Euler, Katz, Axelrod	1970	hormonelle Transmitter in Nervenendigungen
Sutherland	1971	Entdeckungen über Wirkungsmechanismen von Hormonen
Guillemin, Schally	1977	Entdeckungen über die Produktion von Peptidhormonen im Gehirn
Yalow	1977	Entwicklung radioimmunologischer Methoden zur Bestimmung von Peptidhormonen
Bergström, Samuelsson	1982	Arbeiten über Prostaglandine Vane
Cohen, Levi-Montalcini	1986	Entdeckung des Nervenwachstumsfaktors (Wachstumshormon)
Gilman, Rodbell	1994	Entdeckung der G-Proteine

Die Erfindung des Radioimmunassays zur Messung von sehr geringen Hormonkonzentrationen bis in den pikomolaren Bereich war ein weiterer wesentlicher Schritt voran in der endokrinologischen Forschung. In kürzester Zeit wurden Radioimmunassays für eine Vielzahl von Peptid- und Steroidhormonen entwickelt. Zu verdanken war die

Neuerung der Physikerin Rosalyn Yalow und dem Mediziner Solomon Berson, die die Konzentration von Insulin in einer biologischen Flüssigkeit ermittelt hatten, indem sie die Menge an Antikörper gebundenen radioaktiven Insulins maßen. Für diese Erfindung erhielt Yalow 1977 den Nobelpreis für Medizin.

Ist der Zenit überschritten?

In den letzten Jahrzehnten verlagerte sich das Interesse der Endokrinologen von der reinen Messung der Hormone, ihrer Reinigung und Strukturanalyse zur Wirkungsweise der Botenstoffe und ihrer Rezeptoren. 1957 hatten G.L. Brown und J.S. Gillespie wahrscheinlich als erste Forscher Rezeptoren für eine endogene Substanz (Noradrenalin) beschrieben. Nach den Aminosäuresequenzen wurden nun die kodierenden Nukleinsäuresequenzen erforscht. Das Klonen von Genen, die rekombinante DNA-Technologie, machten es möglich, Botenstoffe wie zum Beispiel Wachstumshormon in so großen Mengen herzustellen, dass sie klinisch eingesetzt werden konnten. Auch mehr und mehr künstliche Isotope wurden produziert. Heute steht die Erforschung der Rezeptorstrukturen und der Rezeptor-Liganden-Bindungseigenschaften im Vordergrund, selektive Rezeptoragonisten und -antagonisten sind Targets für neue Medikamente.

Bezeichnend für die moderne Endokrinologie ist zudem das Verwischen der Grenzen zu Disziplinen wie der organischen Chemie, Physik, Zell- und Molekularbiologie, Genetik, Immunologie, Neurobiologie und Kybernetik sowie der Zell- und Entwicklungsbiologie. Dr. Jörg Weidenhammer, Geschäftsführer des Instituts für Gesundheits-System-Forschung (IGSF) in Kiel, beobachtet, dass endokrinologische Forschung mittlerweile meist anderen Fachgebieten untergeordnet wird, so dass im Jahre 2003 weniger als zwei Prozent aller von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Projekte explizit endokrinologische Projekte waren.

Wird die Endokrinologie in Zukunft nur noch als Teilbereich anderer Disziplinen überdauern? Zu-

100 Jahre Hormone

Hormon	Material	finanziert von
Östron	„ein Bassin“ voll weiblichen Urins	Schering
Progesteron	30 kg Schweine-Gelbkörper	Schering: Squibb
Vitamin D2	8 g bestrahltes Ergosterol	IG Farben
Androsteron	35000 l männlichen Urins	Schering
Testosteron	„Tonnen“ von Stierhoden	Organon
Corticosteron / DOCA	1000 kg Rinder-Nebennieren	Ciba: Organon
Cortison	150 Tonnen Rinder-Nebennieren	Parke Davis: Merck
Aldosteron	500 kg Rinder-Nebennieren	Ciba
Ecdyson	500 kg Puppen des Seidenspinners Bombyx mori	Schering
Desmopressin	synthetisch hergestelltes Peptidhormon	FERRING Pharmaceuticals

Abbildung 2:
Die Anfänge der Aufbereitung von Steroidhormonen ab 1929

(modifiziert nach Wilson J. D.: „The evolution of endocrinology“. Clinical Endocrinology (2005); 62; S.389–396)

mindest für die klinische Endokrinologie ist darüber eine internationale Debatte entbrannt [6] und insbesondere an deutschen Universitäten kann man bereits ein „Austrocknen“ des Faches beobachten. In den letzten fünfzehn Jahren, so schätzt Dr. Viktor Büber, ehemaliger Präsident des Berufsverbandes Deutscher Endokrinologen (BDE), ist die Zahl der endokrinologischen Lehrstühle um die Hälfte zurückgegangen und immer weniger angehende Ärzte bekommen während ihrer Ausbildung Patienten mit endokrinologischen Krankheiten zu sehen [7].

Von Disruptern und anderen Herausforderungen

Bedarf an endokrinologischer Forschung und Lehre besteht jedoch schon angesichts der Tatsache, dass allein in Deutschland von rund 82 Millionen Einwohnern 36 Millionen an Diabetes, Osteoporose oder Hypothyreose leiden – Tendenz steigend. International betrachtet ist die Endokrinologie denn auch eine durchaus dynamische Wissenschaft. „In Deutschland könnte sie wieder an Bedeutung gewinnen, wenn es einen Leuchtturm gäbe, einen nobelpreisverdächtigen Forscher, der

die anderen mitreißt“, vermutet Weidenhammer. Mit Blick auf das metabolische Syndrom, bei dem auf nationaler Ebene nach Einschätzung Weidenhammers Düsseldorfer Forscher die Nase vorne haben, sieht der Mediziner Chancen für Deutschland, international wieder aufzuholen. Ein neues Betätigungsfeld für hiesige Hormonspezialisten könnten außerdem die so genannten endokrinen Disrupter werden. In dem EU-Projekt Comprendo wird derzeit der Einfluss der Umwelt auf das Hormonsystem untersucht. „Dass Pestizide bei Tieren zur Vermännlichung führen, ist bereits bewiesen“, erläutert Prof. Dietrich Klingmüller, Leiter der Abteilung Endokrinologie am Institut für Klinische Biochemie an der Uni Bonn, die den Part des Projektes leitet, der die Störungen beim Menschen betrifft. „Dass sie auf Kulturen menschlicher Zellen im Reagenzglas einen Einfluss haben, ist ebenfalls klar. Pestizide sind im menschlichen Blut bereits nachweisbar. Wir untersuchen derzeit den Effekt der ubiquitären Gifte auf den Hormonstoffwechsel in menschlichem Gewebe.“ Das Projekt läuft noch bis 2006. Möglicherweise entstehen hier neue Betätigungsfelder für deutsche Hormonforscher.

Gerda Kneifel

Literatur:

1. Werner E. Gerabek et al. (Hrsg.): Enzyklopädie Medizingeschichte. Gruyter Verlag 2004, 1544 Seiten, ISBN: 3110157144.
2. John Henderson: Ernest Starling and „Hormones“: an historical commentary. Journal of Endocrinology (2005) 184: 5-10.
3. nach Henderson: Dale H.H.: Accident and opportunism in medical research. Br Med J 1948; 2: S. 451-455.
4. Medvei V.C. A History of Endocrinology. MTP Press Limited 1982, Lancaster.
5. Tandler J et al.: The effects of castration on physiology. (1910) II. The Skoptzy. Archiv für Entwicklungsmechanik der Organismen 30, S. 236-253.
6. Lamberts, SWJ et al: The future endocrine patient. Reflections on the future of clinical endocrinology. Eur J Endocrinol 149 (2003), S. 169-175.
7. Pädiatrische Endokrinologie 15/04, S. 6-8.

Weiterführende Informationen:

EU-Projekt Comprendo
www.comprendo-project.org
 The Endocrinologist
 Übersichtsartikel über Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft der Endokrinologie, frei zugänglich auf www.100yearsofhormones.org