

Gehirn und Hormone

Ernst und Berta Scharrers Konzept der Neurosekretion

von Horst-Werner Korf

Die Erkenntnis, dass das Gehirn Hormone produziert, gehört heute zum Allgemeingut des biomedizinischen Wissens. Ausgangspunkt der modernen Neuroendokrinologie ist das weit gespannte biologische Konzept der Neurosekretion, das Ernst und Berta Scharrer in den 1930er Jahren aus einer Reihe von fundamentalen Einzelentdeckungen entwickelten.¹ Das Fundament dieses Konzeptes legte das Paar am Neurologischen Institut (Edinger Institut) in Frankfurt am Main.

Am Edinger Institut waren Ernst und Berta Scharrer von 1933 beziehungsweise 1934 bis zu ihrer Emigration in die Vereinigten Staaten im Jahre 1937 tätig. In dieser Zeit lernten sie auch Wolfgang Bargmann, den späteren Direktor des Anatomischen Instituts in Kiel, kennen. Er arbeitete von 1933 bis 1934 ebenfalls in Frankfurt am Anatomischen Institut. Diese persönliche Verbindung war ausschlaggebend für den endgültigen Durchbruch des Konzeptes der Neurosekretion in den 1950er Jahren.

Ernst Scharrer war 1933 von der Anatomischen Abteilung der Forschungsanstalt für Psychiatrie in München an das Edinger Institut gewechselt, das nach dem Fortgang von Kurt Goldstein seit 1930 verwaist war. Berta Scharrer folgte ihm 1934. »Die Assistentenstelle am Neurologischen Institut, wie sie mir Frl. Dr. Tilly Edinger beschrieb, war einzigartig, da sie, damals im Jahre 1933, alle Funktionen vom Direktor zum Sekretär in sich vereinigte. Als ich im Herbst 1933 das Institut übernahm, standen mir der alte Diener aus Edingers Zeit, Herr Drabik, und eine Technikerin zur Seite. Herr Drabik stellte eine außerordentliche Hilfe dar auf Grund seiner langjährigen Erfahrung; er hatte einige Methoden noch direkt bei Weigert und Paul Ehrlich gelernt«, schreibt Ernst Scharrer über die Anfänge. »Im März 1934 hatte ich geheiratet, und meine Frau und ich begannen eine Reihe von Untersuchungen über die sekretorische Tätigkeit von Nervenzellen bei Wirbellosen und Wirbeltieren, die damals kaum Interesse fanden, aber später zur Änderung mancher Anschauungen in der Neurologie und Endokrinologie beitrugen.«

Die sekretorische Nervenzelle

Der Doktorvater von Ernst Scharrer, der spätere Nobelpreisträger Karl von Frisch, hatte im Jahre 1911 gezeigt, dass der lebhaft belichtungsab-

hängige Farbwechsel der Elritze, einer Knochenfischart, unter anderem über ein in der Tiefe des Zwischenhirns gelegenes Gebiet gesteuert wird. Mit diesem Gebiet befasste sich Scharrer und beobachtete eigentümliche, mit tropfigem Material angefüllte Nervenzellen im Hypothalamus.² Sie liegen in einem umschriebenen Kerngebiet, dem *Nucleus praeopticus magnocellularis*. Dieses Areal entspricht den magnocellulären Kerngebieten im Hypothalamus der Säugetiere, den *Nuclei supraoptici* und *paraventriculares*, die heute als Bildungsorte für die Neurohormone Vasopressin (Antidiuretisches Hormon) und Oxytocin feststehen. Hier liegen die Zellkörper der hormonbildenden Nervenzellen, deren Axone die Hormone in den Hypophysenhinterlappen befördern und dort freisetzen. Bereits in der ersten Veröffentlichung von 1928 deutete Ernst Scharrer seine Befunde als Ausdruck einer inneren Sekretion.

Die Auffassung, dass bestimmte Nervenzellen sekretorisch aktiv sind, stieß von Anfang an auf erheblichen Widerstand, ja sogar auf emphatische Ablehnung, die bis in die 1950er Jahre andauerte. Vielfach wurde argumentiert, dass die in mikroskopischen Präparaten sichtbaren Einschlüsse der Nervenzellen als postmortale Kunstprodukte oder als Zeichen krankhafter Prozesse zu deuten seien. Diese Ansichten waren geprägt von dem damals vorherrschenden, klassischen Verständnis der Nervenzelle als ein ausschließlich erregungsbildendes und erregungsleitendes Element. Auch die seinerzeit gängige, strikte konzeptuelle Trennung zwischen dem Nervensystem einerseits und dem endokrinen System andererseits bildete ein erhebliches Hindernis.

Warum haben sich Ernst und Berta Scharrer durch diese gedanklichen Barrieren nicht beirren lassen? Ein entscheidender Faktor war sicherlich

1 Schematische Darstellung der mit tropfigem Material gefüllten sekretorischen Nervenzellen bei Wirbellosen (links) und Wirbeltieren (rechts). Nach⁴ und⁸.

Literatur

- 1 Scharrer E, Scharrer B (1937) Über Drüsen-Nervenzellen und neurosekretorische Organe bei Wirbellosen und Wirbeltieren. *Biol. Rev.* 12: 185-216.
- 2 Scharrer E (1928) Die Lichtempfindlichkeit blinder Elritzen. Untersuchungen über das Zwischenhirn der Fische. *Z. vergl. Physiologie* 7: 1-38.
- 3 Scharrer B (1979) Neurosecretion and neuroendocrinology in historical perspective. *Hormonal proteins and peptides*, Vol. VII, pp. 279-292.
- 4 Scharrer B (1937) Über sekretorisch tätige Nervenzellen bei wirbellosen Tieren. *Naturwissenschaften* 25: 131-138.
- 5 Bargmann W (1949) Über die neurosekretorische Verknüpfung von Hypothalamus und Neurohypophyse. *Z. Zellforsch.* 34: 610-634.
- 6 Bargmann W (1954) Neurosekretion und hypothalamisch-hypophysäres System. *Anat. Anz.* 100 (Suppl.): 30-45.
- 7 Scharrer E (1954) Das Hypophysen-Zwischenhirnsystem der Wirbeltiere. *Anat. Anz.* 100 (Suppl.): 5-29.
- 8 Scharrer E, Scharrer B (1954) Neurosekretion. In: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*. Bd. VI/5 (W. Bargmann, Hrsg.) pp. 953-1066.
- 9 Spatz H (1954) Das Hypophysen-Hypothalamus-System in seiner Bedeutung für die Fortpflanzung. *Anat. Anz.* 100 (Suppl.): 46-86.
- 10 Bargmann W, Lindner E, Andres K H (1967) Über Synapsen an endokrinen Epithelzellen und die Definition sekretorischer Neurone. *Z. Zellforsch.* 77: 282-298.
- 11 Korf H-W (1995) Gehirn und Hormone: das Konzept der Neurosekretion von Ernst und Berta Scharrer. In: *Berühmte Ärzte und Forscher in Frankfurt am Main* (H.W. Doerr und H.-W. Korf, Hrsg.), pp. 62-92. Alpha, Lampertheim.

die sehr breite vergleichende Basis der Untersuchungen. Wie Berta Scharrer in ihren Erinnerungen schreibt, wurde das Tierreich zwischen den beiden Eheleuten aufgeteilt. Er studierte die Wirbeltiere, während sie sich auf die Wirbellosen konzentrierte.³ Die Untersuchung zahlreicher Wirbeltierarten zeigte das konstante Vorkommen sekretorischer Nervenzellen in den magnocellulären hypothalamischen Kernen. Völlig identische Bilder fand Berta Scharrer bei vielen verschiedenen Arten von Wirbellosen. Sie schreibt im Jahr 1937: »Die bisherigen Befunde an Wirbellosen stimmen bis in Einzelheiten mit den an Wirbeltieren von E. Scharrer erhobenen überein. Es sieht beinahe so aus, als ob an irgendeiner Stelle des Zentralnervensystems bei jeder Tierart Drüsen-Nervenzellen zu finden seien. Wir können auf Grund der bisher gewonnenen Ergeb-



nisse schon sagen, dass die Neurosekretion eine allgemeine Eigenschaft des Nervensystems der Wirbellosen wie der Wirbeltiere ist.«⁴

In einer Synthese ihrer Befunde legten Ernst und Berta Scharrer 1937 die erste Fassung ihrer Gesamtkonzeption neurosekretorischer Phänomene vor. Bereits damals betonten sie die Vermittlerrolle der neurosekretorischen Zellen zwischen dem Nervensystem und dem endokrinen System. Nachdrücklich wurde die Fähigkeit solcher Zellen hervorgehoben, nervöse Signale zu empfangen und auf hormonalem Wege weiterzuleiten.

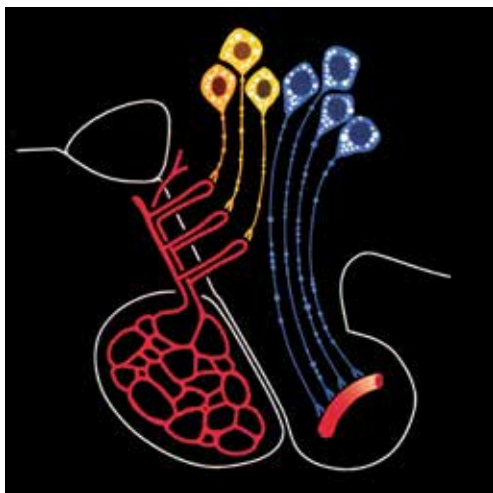
Um die Bedeutung der Neurosekretion richtig zu verstehen, mussten die Wege geklärt werden, über welche die Sekrete abgegeben und weitergeleitet werden. Bereits damals wurde als eine Möglichkeit erwogen, dass das Neurosekret über die Axone der neurosekretorischen Nervenzellen in den Hypophysenhinterlappen transportiert und dort in die Blutbahn freigesetzt wird. Die genaue Darstellung der Axone dieser Neurone erwies sich jedoch als methodisch schwierig.

Die neurosekretorische Bahn

Den endgültigen Beweis für eine Bahnverbindung vom Hypothalamus in den Hypophysenhinterlappen erbrachten Bargmann und Mitarbeiter in Kiel zwischen 1949 und 1952 mit einem von György Gömöri (George Gomori) entwickelten Färbeverfahren.⁵ Diese Methode war zur Anfärbung der Insulin-produzierenden B-Zellen der Pankreasinseln entwickelt worden. Eines Tages ließ Bargmann auch einige Hirnserien vom Hund mit diesen Farbstoffen färben. Beim Mikroskopieren der Präparate fiel Bargmann sofort die besondere Affinität des Verfahrens zu den neurosekretorischen Nervenzellen im *Nucleus supraopticus* und *paraventricularis* des Hypothalamus auf. Die Gömöri-Methode erlaubte die Darstellung der neurosekretorischen Bahn in ganzer Länge, von den magnocellulären hypothalamischen Kernen bis in den Hypophysenhinterlappen. Bereits aufgrund dieser ersten Untersuchungen interpretierte Bargmann in Übereinstimmung mit Ernst und Berta Scharrer das elektiv färbare Neurosekret als Trägersubstanz von Hormonen, die in den hypothalamischen Nervenzellen gebildet, über die Axone abtransportiert und in den Endigungen dieser Axone im Hypophysenhinterlappen gespeichert werden.^{6, 7, 8} Hier werden sie bei Bedarf in die Blutbahn sezerniert. Diese

² Auffassungen standen in deutlichem Gegensatz zu der damals vorherrschenden Meinung, dass die hormonell aktiven Substanzen Vasopressin und Oxytocin im Hypophysenhinterlappen selbst gebildet werden.⁹

Im Jahre 1954 fasste Ernst Scharrer die Erkenntnisse folgendermaßen zusammen: »Was das hypothalamisch-neurohypophysäre System anbelangt, so wurde bei allen bisher untersuchten Wirbeltieren das gleiche Grundprinzip festgestellt. Neurosekretorische Zellgruppen im Hypothalamus produzieren ein färbbares Material, das entlang von Nervenfasern in den Neuralappen der Hypophyse gelangt, wo es gespeichert wird. (Abb. 3) Dieses färbbare Material enthält die sogenannten Hinterlappenhormone (Oxytocin und Vasopressin).«⁷ Die Beziehungen zwischen Hypothalamus und dem Hypophysenvorderlappen konnten in den 1950er Jahren nicht aufgeklärt werden, da dieses System mit der Gömöri-Methode nicht markiert werden kann. Umso weitsichtiger erscheinen die Vermutungen und Hypothesen Scharrers zu diesem Themenkomplex:



3

»Es bestehen mannigfache Anhaltspunkte dafür, dass im Hypothalamus gebildete Wirkstoffe auf dem Weg über den hypothalamo-hypophysären Pfortaderkreislauf in den Vorderlappen gelangen. Man könnte sich vorstellen, dass die im Hypophysenstiel (also im Infundibulum) endigenden Fasern Neurosekret an die Blutgefäße abgeben, die es auf dem Weg über die Pfortadergefäße an den Hypophysenvorderlappen weiterleiten.«⁷ Hierdurch war die Rolle des hypothalamo-infundibulären Systems definiert, von dem wir heute wissen, dass es »releasing« oder »inhibiting factors« produziert, die von den Nervenendigungen in die Blutbahn sezerniert und über den Portalkreislauf der Hypophyse an den Hypophysenvorderlappen transportiert werden. (Abb. 3) Das Konzept der Neurosekretion und der Neuroendokrinologie haben wir demnach morphologischen Untersuchungen zu verdanken.

Das peptiderge Neuron

Ausgehend von der Erkenntnis, dass die Wirkstoffe der sekretorischen Neurone Peptide sind, prägte Bargmann 1967 den Begriff der »peptidergen Neurone«¹⁰, der rasch internationale Akzeptanz fand. Solche Neurone werden heute routinemäßig mithilfe der Immunzytochemie unter Einsatz von spezifischen Antikörpern dargestellt. Die Zahl der biochemisch identifizierten Neuropeptide wächst ständig; die immunzytochemischen Untersuchungen zeigen, dass peptiderge Neurone weitverbreitet sind. Die Axone dieser Zellen enden nicht nur an Kapillaren, sondern sie bilden auch Synapsen im Zentralnervensystem. Hieraus entwickelt sich das Konzept, dass Neuropeptide zum einen als Neurohormone wirken, die in die Blutbahn abgegeben werden, zum anderen die Eigenschaften von Neurotransmittern oder Neuromodulatoren besitzen, die in den synaptischen Spalt abgegeben werden und ihr Ziel in unmittelbarer Nähe

des Sekretionsortes an der postsynaptischen Membran erreichen.⁸

Die lebenslange Arbeitsgemeinschaft von Berta und Ernst Scharrer fand 1965 durch den Unfalltod von Ernst Scharrer ein jähes Ende. Berta Scharrer wurde bis zu ihrem Tode am 23. Juli 1995 zur Alleininterpretin des gemeinsamen Lebenswerks. Sie erhielt zahlreiche hohe Auszeichnungen (unter anderem die Kraepelin-Medaille in Gold der Max-Planck-Gesellschaft; die Schleiden-Medaille der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina und die National Medal of Science). Sie war zwölffache Ehrendoktorin, die Ehrendoktorwürde der Frankfurter Medizinischen Fakultät erhielt sie 1992.

Um das Lebenswerk von Ernst und Berta Scharrer zu würdigen, wurden der Hörsaal der Dr. Senckenbergischen Anatomie 1997 nach diesen beiden bedeutenden Forschern benannt und die Ernst und Berta Scharrer Medaille geschaffen, die der Fachbereich Medizin an bedeutende Forscher auf dem Gebiet der Neuroendokrinologie verleiht. ●



Prof. Dr. Horst-Werner Korf

Prof. Dr. Horst-Werner Korf, 62, studierte Humanmedizin in Gießen und ist Schüler von Professor Andreas Oksche, dessen wissenschaftliches Werk maßgeblich durch Wolfgang Bargmann und Ernst und Berta Scharrer geprägt wurde. Seit 1990 C4-Professor für Anatomie und Neurobiologie am Fachbereich Medizin der Goethe-Universität, erforscht Korf mit seinem Team biologische Uhren (circadiane Systeme), die wichtige Komponenten des neuroendokrinen Systems sind und Mensch und Tier die zeitliche Orientierung ermöglichen. Seit 2010 ist Korf auch Direktor des Dr. Senckenbergischen Chronomedizinischen Instituts, das durch die Dr. Senckenbergische Stiftung am Fachbereich Medizin eingerichtet wurde und zum Ziel hat, Erkenntnisse der Grundlagenforschung für die Medizin nutzbar zu machen. 2003 wurde Korf in die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina gewählt.

korf@em.uni-frankfurt.de

2 Ernst und Berta Scharrer im ehemaligen Arbeitszimmer von Ludwig Etinger beim Experimentieren im Jahr 1935.

3 Schematische Darstellung des hypothalamisch-neurohypophysären Systems (blau) und des hypothalamisch-infundibulären Systems (gelb). Die Zelleiber der Neurone im »Nucleus supraopticus« und »Nucleus paraventricularis« (blau) senden ihre Axone in den Hypophysenhinterlappen, wo sie die Hormone in die Kapillaren abgeben. Die Zelleiber der Neurone des hypothalamisch-infundibulären Systems (gelb) geben ihre Hormone (»releasing« oder »inhibiting hormones«) in den Pfortaderkreislauf der Hypophyse ab, über den sie an den Hypophysenvorderlappen transportiert werden. Nach⁷.

Der Beitrag ist eine gekürzte und modifizierte Fassung des Aufsatzes, den der Autor in der Festschrift zur 500. Versammlung der Frankfurter Medizinischen Gesellschaft veröffentlicht hat.¹¹