

C 1.955.293/12

DIE PATHOGENESE DES DIABETES MELLITUS
DIE ENDOKRINE REGULATION
DES FETTSTOFFWECHSELS

ZWOLFTE SYMPOSION
DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR ENDOKRINOLOGIE
ZUGLEICH ZWEITE JAHRESTAGUNG
DER DEUTSCHEN DIABETES-GESELLSCHAFT
IN WIESBADEN VOM 21. BIS 23. APRIL 1966

SCHRIFTFLEITUNG
PROFESSOR DR. ERICH KLEIN
LEITENDER CHEFARZT DER STÄDT KRANKENANSTALTEN
UND CHEFARZT DER 1. MED. ABTEILUNG, BIELEFELD

MIT 166 ABBILDUNGEN



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · HEIDELBERG · NEW YORK
1967

12.13

G Nel 16

Inhaltsverzeichnis

K. OBERDISSE: Eröffnungsansprache des Vorsitzenden	1
H.-D. SÖLING: Zur Autonomie des Ketonkörperstoffwechsels	6

I. Die Pathogenese des Diabetes mellitus

H. ZAHN: Struktur und Synthese von Insulin	14
E. F. PFEIFFER: Die Immunologie des Insulins	26
W. GEPTS: Morphologie des Inselapparates beim Diabetes des Menschen	40
A. E. RENOLD: Zur Pathogenese des Diabetes mellitus	45
K. JAHNKE, H. DAWEKE, W. SCHILLING, R. RÜENAUFER, K. OBERDISSE: Der potentielle Diabetes (sog. Prädiabetes)	57
J. R. M. FRANCKSON, W. MALAISSE: Diabetes induced in experimental animals by insulin antibodies	75
H. DITSCHUNEIT: Insulinantagonisten	83
Diskussion	91
E. WESTERMANN	

Freie Vorträge über den Diabetes mellitus

M. TELIB, F. MELANI, H. DITSCHUNEIT, J. AMMON, E. F. PFEIFFER: Vergleichende Untersuchungen über die Beeinflussung der Insulinsekretion isolierter Pankreasgewebe durch Glucose, Tolbutamid, ACTH, STH, Glucagon und Secretin	92
J. AMMON, F. MELANI, U. GRÖSCHEL-STEWART: Nachweis von immunologisch hemmbarer Insulinaktivität bei Schnecken (<i>Helix pomatia</i> L.)	96
D. GLAUBITT, J.-G. RAUSCH-STROOMANN, H.-G. KLIPPEL: Untersuchungen des Stoffwechsels von ⁶⁵ Zn bei alloxandiabetischen Ratten	99
A. BERINGER, G. GEYER, H. THALER, K. H. TRAGL, W. WALDHÄUSL: Zum Einfluß der homöostatischen Tätigkeit der Leber auf die Verwertung des endogen gebildeten und exogen zugeführten Zuckers beim gesunden und diabetischen Menschen	102
D. MÜTING, N. LACKAS, H. REIKOWSKI: Beziehungen zwischen Lebercirrhose und Diabetes mellitus. Untersuchungen an 140 Kombinationsfällen	106
P. DIETERLE, K. P. EYMER, P. KIEFHABER, P. C. SCRIBA, K. SCHWARZ: Neuere diagnostische Möglichkeiten zur Erfassung eines latenten Diabetes mellitus	109
Diskussion	112
K. OBERDISSE	
E. KIRBERGER, N. RWADI, P. COLLISCHONN: Klinische Diabeteseinstellung mit der Dextrostix-Blutzuckerschätzungsmethode	113
Diskussion	115
H. MEHNERT — E. KIRBERGER	
F. W. STRATMANN: Die kombinierte Behandlung Insulin mit Sulfonylharnstoffen bei der Insulinresistenz	116
H. D. SÖLING, R. ZAHNEN, M. BÖTTCHER, B. WILLMS: Zur Wirkung blutzuckersenkender Biguanide auf den Stoffwechsel von isoliertem Fettgewebe	119
Diskussion	122
M. KRAMER — H. MEHNERT — H. DAWEKE	

H. FRERICHS, S. GROTE, E. SEVERID, W. CREUTZFELDT: Änderungen der Glucoseassimilation im Verlauf des Menstruationscyclus und während der Behandlung mit einem Ovulationshemmer (Äthinylortestosteronacetat Anorlar®)	123
L. ZICHA, G. TIMM, G. G. KÖHNLEIN, R. G. N. PLÖSSL: Untersuchungen über den Einfluß verschiedener Anabolika auf die Gesamtglucosetoleranz und Glucoseutilisation . . .	127
L. ZICHA, H. HARANT, E. SCHMID, N. G. TAUTZ: Untersuchungen über den Einfluß von Sulfonylharnstoffbelastungen auf die Ausscheidung der Vanillinmandelsäure, Homovanillinsäure und Vanillinsäure im Harn bei Diabetikern sowie bei Patienten mit Normo- und Dysproteinämie	131
H. SIEDEK, H. HAMMERL, O. PICHLER, M. STUDLAR, C. KRÄNZL: Über den Einfluß von Dextrose- und Fructosebelastung auf die Fett- und Kohlenhydratmetaboliten . . .	134
Diskussion	137
H. MEHNERT	

II. Die endokrine Regulation des Fettstoffwechsels

O. WIELAND: Der intermediäre Stoffwechsel des Fettgewebes im Hinblick auf die Koordination des Energiehaushaltes	138
E. WESTERMANN: Mechanismus und pharmakologische Beeinflussung der endokrinen Lipolyse	154
Diskussion	173
E. WESTERMANN	
K. F. WEINGES: Fettsäure- und Glucosestoffwechsel am Fettgewebe unter den Bedingungen der hormonsensitiven Lipolyse	174
L. A. CARLSON: Regulation and consequences of the mobilization of lipids from adipose tissue	182
B. JEANRENAUD, W. STAUFFACHER: Die Wirkung des Insulins am Fettgewebe	188
P. J. RANDLE: Carbohydrate metabolism and lipid storage and breakdown in Diabetes	199
K. SCHÖFFLING: Der Insulinstoffwechsel des pankreaslosen Hundes	200

Freie Vorträge über den Fettstoffwechsel

H. LIEBERMEISTER, W. SCHILLING, H. DAWEKE, K. JAHNKE: Zur Frage der Biguanidwirkung bei Fettsucht	215
B. WILLMS, M. BÖTCHER, N. SAKAMOTO, B. BREMER, H. D. SÖLING: Beziehungen zwischen Fettsäurestoffwechsel und Ketonkörperbildung unter dem Einfluß von Noradrenalininfusionen bei normalen, übergewichtigen und diabetischen Menschen . . .	219
F. HOLLWICH, B. DIECKHUES, G. JÜNEMANN: Über den Einfluß des Lichtes auf den endogenen Fettstoffwechsel	223
U. SCHWABE, A. HASSELBLATT: Wirkung von 3,5-Dimethylisoxazol auf die Lipolyse und den Stoffwechsel von Fettsäuren	226
A. HASSELBLATT, P. BUBENHEIMER, U. SCHWABE: Hemmung der Ketogenese durch 3,5-Dimethylisoxazol	230
B. KNICK, F. ROTHER, H.-J. LANGE, H. NIEMCZYK: Pathologische Fettdeposition in der Leber als endokrin-metabolische Anomalie	234

III. Freie Vorträge

Nebennierenrinde, ihre Hormone, ACTH.

G. W. OERTEL, P. KNAPSTEIN, L. TREIBER: Zur Biogenese von freien und konjugierten Steroiden in der menschlichen Nebenniere	238
H. BETHGE, D. VON DER NAHMER, W. WINKELMANN, H. ZIMMERMANN: Funktionsdiagnostische Untersuchungen bei Erkrankungen der Nebennierenrinde unter Bestimmung der Corticosteroide im Plasma mit einer fluorometrischen Methode	242
Diskussion	246
J. R. BIERICH	

W. WINKELMANN, H. BETHGE, W. JELLINGHAUS, H. ZIMMERMANN: Corticosteron- und Cortisolsekretionsraten beim Cushing-Syndrom	247
Diskussion	250
W. TELLER	
P. MEUSERS, M. HERRMANN: Histotopochemische Untersuchungen an der Nebennierenrinde während der Restitutionsphase nach langfristiger Cortisonvorbehandlung . . .	251
W. HOCHHEUSER, M. MÜLLER-BARDOFF, P. C. SCRIBA, K. SCHWARZ: Fluorimetrische Bestimmung der 11-Hydroxycorticosteroide im Plasma unter der Therapie mit Corticoiden	255
W. TELLER: Die Veränderungen des Steroidmusters im Harn bei idiopathischer, isosexueller Pubertas praecox	259
Diskussion	262
J. R. BIERICH	
K. RETIENE, F. SCHULZ, J. MARCO: Die Tagesrhythmik der ACTH- und Corticosteronsekretion unter Belastung und unter Hemmung der ACTH-Sekretion	263
Diskussion	266
P. C. SCRIBA	
G. WINKLER, M. HERRMANN, A. KHALIL: Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zum Verhalten der Corticosteroidausscheidung im Harn nach einmaliger ACTH-Anwendung	267
P. M. REISERT, G. HAUN, H. RINDFLEISCH: Die Bestimmung der biologischen Halbwertszeit von extraktivem und synthetischem ACTH	270
Diskussion	273
H. J. QUABBE	
J. KRACHT, R. PFOTENHAUER: Die extrahypophysären corticotropen Geschwülste . . .	274
Diskussion	278
F. SCHENETTEN — E. F. PFEIFFER — J. KRACHT	
Keimdrüsen, Keimdrüsenhormone, Antiandrogene	
H. BREUER, K. DAHM: Biogenese der drei Oestriolmonoglucuronide	280
Diskussion	282
P. KNAFSTEIN	
E. KAISER, H. SCHMIDT-ELMENDORFF, R. ELERT: Steroidanalysen im Harn und Plasma bei Frauen mit Genitalmißbildungen und polycystisch veränderten Ovarien	283
P. BOTTERMANN, K. KOPETZ, P. DIETERLE, P. C. SCRIBA, W. HOCHHEUSER, K. SCHLEYPEN, K. HORN, M. DAMBACHER, K. SCHWARZ: Klinische Untersuchungen über die Glucosetoleranz sowie Bestimmungen von Insulin, Trijodthyronin-Bindung und der 11-Hydroxycorticosteroide im Serum unter einer Gestagen-Oestrogen-Therapie . .	288
Diskussion	291
H. J. QUABBE	
W. RINDT, K. WEINAND, G. W. OERTEL: In-vivo-Perfusion der Meerschweinchenleber mit Dehydroepiandrosteron und seinen Sulfoconjugaten.	292
P. KNAFSTEIN, W. RINDT, G. W. OERTEL: Über den Metabolismus von 7-Alpha- ³ H-markiertem freien DHEA, DHEA-Sulfat und DHEA-Sulfatid in Plasma, Galle und Urin beim Meerschweinchen	296
H. NOWAKOWSKI, D. VON ZERSSEN, S. BERGMANN, J. REITALU: Mosaikstruktur bei Patienten mit echtem Klinefelter-Syndrom und deren Relation zum Intelligenzdefekt	300
Diskussion	303
C. OVERZIER — F. BAHNER — F. SCHENETTEN	

H. NIERMANN, S. NOLTING: Hormonbehandlung der Oligospermie. Beobachtung an 500 Patienten	305
F. NEUMANN: Wirkung eines Androgen-Antagonisten auf die Struktur der Hypophysenvorderlappenzellen von männlichen Ratten	308
Diskussion	311
J. R. BIERICH — E. KAISER	
A. DOMÉNICO, F. NEUMANN: Wirkung von antiandrogen wirksamen Steroiden auf die Funktion und Morphologie der Nebennieren von Ratten	312

Hypophyse und Hypophysenhormone

U. LASCHET, L. LASCHET: Über die biochemische Spezifität der immunologischen Gonadotropinbestimmung	315
H. SCHMIDT-ELMENDORFF: Die Gonadotropinausscheidung bei Frauen während des normalen mensuellen Cyclus	320
H. SCHMIDT-ELMENDORFF, H. KOPERA: Der Einfluß von ovulationshemmenden Steroiden auf die Gonadotropinausscheidung bei Frauen im geschlechtsreifen Alter	324
F. NEUMANN, R. VON BERSWORDT-WALLRABE: Ansprechbarkeit der Gonaden hypophysektomierter männlicher und weiblicher Ratten auf extrahypophysäre gonadotrope Hormone nach einjähriger Involutionsperiode	328
D. GLAUBITT, H. FRAHM: Der Stoffwechsel von ¹³¹ J-Humanalbumin bei Kranken mit Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz	332
U. HACHMEISTER: Immunhistologischer Nachweis von Oxytocin im Hypophysenhinterlappen	336

Schilddrüse, endokrine Ophthalmopathie

H.-A. VON SCHWEINITZ, M.-TH. BRAUNS: Autoradiographische Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus des Hypophysen-Schilddrüsen-systems	338
F. PÉTER, L. SZÉCSÉNYI-NAGY: Die Bedeutung der Schilddrüsenantikörper im Säuglings- und Kindesalter	343
H. SCHLEUSENER, K. SCHIMMELPFENNIG: Die Bestimmung des „Long Acting Thyroid Stimulator“ nach säulenchromatographischer Serumfraktionierung	347
D. EMRICH: Das Verhältnis von ¹³¹ J-Thyroxin zu ¹³¹ J-Trijodthyronin im Plasma bei Schilddrüsenfunktionsstörungen	351
D. REINWEIN, F. A. HORSTER: Der Jodumsatz der hyperthyreoten Struma bei exogen erhöhtem anorganischen Blutjodid	356
Diskussion	359
K. OBERDISSE	
M. DAMBACHER, H. P. VITALI, P. SCRIBA, P. BOTTERMANN, K. SCHWARZ: Histologisch-morphometrische, blutchemische und röntgenologische Skeletveränderungen bei Hyperthyreosen	360
F. A. HORSTER, E. KLEIN, D. REINWEIN: Der Einfluß einer Radiojodtherapie auf die endokrinen Augensymptome der Hyperthyreose	364
E. KLEIN, F. A. HORSTER: Die Behandlung der euthyreotischen endokrinen Ophthalmopathie mit D-Thyroxin	368

Nebenschilddrüsen

B. LEMMER, H. MINNE, R. ZIEGLER, E. F. PFEIFFER: Eine Methode zur biologischen Bestimmung von Parathormon mit Hilfe der Ausscheidung von ³² P durch die parathyreodektomierte Ratte in Äthanolnarkose	373
--	-----

Fluorimetrische Bestimmung der 11-Hydroxycorticosteroide im Plasma unter der Therapie mit Corticoiden *

W. HOCHHEUSER, M. MÜLLER-BARDORFF, P. C. SCRIBA und K. SCHWARZ

Aus der II. Med. Klinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. Dr. G. BODECHTEL)

Mit 2 Abbildungen

Die fluorimetrische Bestimmung der sog. 11-Hydroxycorticosteroide im menschlichen Plasma wenden wir in unserer Klinik zur Beurteilung der Nebennierenrindenfunktion an. Sie hat sich außerdem als geeignet erwiesen, die aus zahlreichen Untersuchungen bekannte hemmende Wirkung synthetischer Corticoide auf das Hypophysen-Nebennierenrindensystem erneut zu untersuchen, und zwar insbesondere im Hinblick auf die Dauer der Suppression. Bei der Porter-Silber-Reaktion werden die meisten synthetischen Corticoide mitbestimmt (1, 2); dagegen ergeben sie nach MATTINGLY (3) bei der auch von uns verwandten Methode keine oder nur eine sehr geringe, zu vernachlässigende Fluorescenz. Somit ist eine Unterscheidung zwischen exogen zugeführten Corticoiden und endogenen Corticosteroiden möglich (4).

Unter den Bedingungen der erwähnten Methode ist der größte Prozentsatz der Plasmafluorescenz auf Cortisol und Corticosteron zu beziehen. Wenn wir im folgenden vereinfachend von Plasmacortisol sprechen, so meinen wir stets die fluorimetrisch bestimmten sog. 11-Hydroxycorticosteroide, deren Hauptanteil beim Menschen das Cortisol darstellt.

Will man die Fortdauer der Hemmwirkung nach Absetzen synthetischer Corticoide auf die körpereigene Corticosteroidinkretion untersuchen, so ist zu beachten, daß im Verlaufe von 24 Std der Plasmacortisolspiegel erheblichen Schwankungen unterliegt. Der wohlbekannte Tagesrhythmus sei am Beispiel von sieben Personen noch einmal demonstriert. Die niedrigsten Plasmacortisolwerte finden sich in den späten Abendstunden, die höchstens gegen 6 Uhr morgens. 3 Tage später haben wir bei vier von diesen Patienten mit einer einmalig um 22 Uhr oral verabreichten Dosis von 0,5 mg Prednisolon pro kg Körpergewicht die körpereigene Corticosteroidproduktion supprimiert. Im oberen Teil der Abb. 1 ist der normale Tagesrhythmus eingetragen, und zwar die Mittelwerte der sieben Patienten. Der Plasmacortisolspiegel

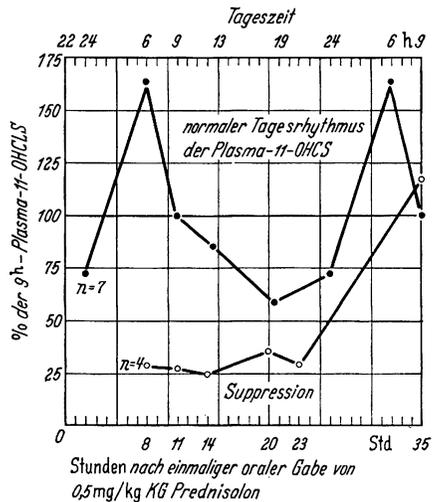


Abb. 1. Vergleich des Tagesrhythmus der Plasma-11-OHCS mit deren Suppression nach einmaliger Gabe von Prednisolon

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

um 9 Uhr vormittags wurde dabei gleich 100% gesetzt. Die untere Kurve zeigt die Unterdrückung der Corticosteroidinkretion. Hier handelt es sich um Mittelwerte aus vier Bestimmungen, die ebenfalls in Prozent des 9-Uhr-Ausgangswertes angegeben wurden. Nehmen wir an, daß in den Abendstunden — also 20 bis 23 Std nach Prednisolon — die Suppression nachlassen würde, so könnte die Erholung der Corticosteroidinkretion nicht deutlich zum Ausdruck kommen, da sie mit dem tageszeitlich bedingten Absinken des Cortisolspiegels zusammenfallen würde. In unserem Beispiel besteht allerdings zu dieser Zeit noch eine Suppression. Am nächsten Tag um 9 Uhr, das ist 35 Std nach der Prednisolongoabe, liegt eine gegenüber dem Ausgangswert leicht erhöhte Plasmakonzentration der Corticosteroide vor. Bei Untersuchungen über die Supprimierbarkeit der Nebennierenrindenaktivität ist also mit Überlagerungen durch die normalen Tagesschwankungen zu rechnen.

Um diese Störungen zu vermeiden, haben wir bei den folgenden Untersuchungen die Bedingungen dahingehend geändert, daß die Blutentnahmen immer zum gleichen Zeitpunkt, nämlich um 9 Uhr vormittags, erfolgten, und der Zeitpunkt der letzten Prednisolongoabe variiert wurde. Sollte z. B. die Suppression 12 Std nach Absetzen von Prednisolon ermittelt werden, so nahm der Patient die letzten 5 mg am Vorabend um 21.00 Uhr ein, für den 24-Std-Wert am Vortag um 9.00 Uhr usw. Vor Beginn der Therapie wurde ebenfalls um 9.00 Uhr der Plasmacortisolspiegel bestimmt, bei einigen Patienten an mehreren Tagen, wobei sich nur geringfügige Schwankungen fanden. Dieser Ausgangswert wurde gleich 100% gesetzt.

Wir untersuchten nach diesem Verfahren sieben normalgewichtige Patienten im Alter zwischen 25 und 61 Jahren. Sie wurden wegen verschiedener Erkrankungen wie Morbus Boeck, thrombopenische Purpura oder primärchronische Polyarthrits mit oralen Prednisolongoaben behandelt. Dabei erhielten sie mindestens 30 mg pro Tag für die Dauer von 2 bis 5 Wochen, im Mittel etwa 3 Wochen.

Das Plasmacortisol wurde 2 bis 48 Std nach der letzten Einnahme von 5 mg Prednisolon zu den auf der Abszisse angegebenen Zeiten (Abb. 2a) bestimmt, wie erwähnt, jeweils im 9-Uhr-Plasma. Die Fluoreszenz ist für jeden Patienten in Prozent des Ausgangswertes aufgeführt. Die absoluten 9-Uhr-Werte vor Behandlung lagen zwischen 13,5 und 20 $\mu\text{g}\cdot\%$, also innerhalb unseres Normalbereiches von 4,6 bis 22,8 $\mu\text{g}\cdot\%$, der aus 67 Bestimmungen ermittelt wurde. Bei allen Patienten besteht 2 Std nach Prednisolon eine Verminderung der Ausgangsfluoreszenz, durchschnittlich um 78,5%, die bis 18 Std nach Prednisolon praktisch unverändert anhält. Diese Restfluoreszenz entspricht der unspezifischen Basisfluoreszenz, die bei dem angewandten Verfahren in Kauf genommen wird (3, 5). Nach 24 Std ist ein deutliches Ansteigen des Cortisolspiegels auf im Mittel 37,5% des Ausgangswertes festzustellen. Aber auch 36 Std nach Prednisolon ist die Unterdrückung der endogenen Cortisolproduktion noch nachweisbar, die Fluoreszenz beträgt nun etwa 70% des Ausgangswertes. Dagegen ist nach 48 Std der Ausgangswert meist überschritten.

Wie wirkt sich nun eine kurzzeitige Verabreichung von Prednisolon in verschiedener Dosierung auf die Corticosteroidinkretion aus? Zur Untersuchung dieser Frage erhielten je sechs Patienten nach Bestimmung des Ausgangswertes 3 Tage lang 30 bzw. 15 mg Prednisolon über den Tag verteilt. Darauf wurde das Plasmacortisol 24 und 48 Std nach der letzten Gabe von 5 mg bestimmt. Nach einigen Tagen Pause verabreichten wir nochmals für 3 Tage Prednisolon und ermittelten anschließend den 12- bzw. 36-Std-Wert. Auch nach der relativ niedrigen Dosis von 15 mg Prednisolon pro Tag besteht noch eine im Mittel 24 Std fort-dauernde Wirkung auf die Cortisolinkretion. Nach 36 Std zeigt sich ein Ansteigen

über den Ausgangswert, dem nach 48 Std ein Abfall etwas unter den Ausgangswert folgt. Wir verfügen noch nicht über genügend Untersuchungen, die über 48 Std nach letzter Prednisoloneinnahme hinausgehen. Man kann sich jedoch vorstellen, daß die Cortisolinkretion sich nach Art einer gedämpften Schwingung wieder auf das Ausgangsniveau einpendelt.

Bei den Patienten, die 30 mg Prednisolon pro Tag erhielten, ist die Suppression intensiver und anhaltender, eine überschießende Gegenregulation wird in dem

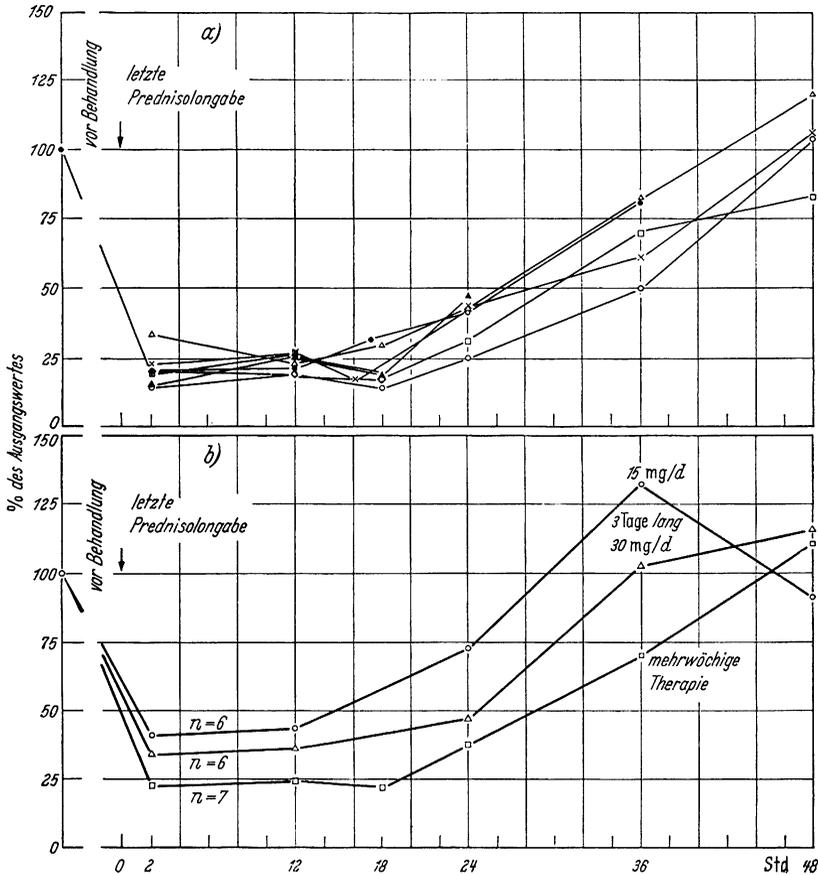


Abb. 2a und b. Fortdauer der Suppression der Plasma-11-OHCS; a) nach mehrwöchiger Prednisolonbehandlung (Einzelwerte); b) Vergleich der Wirkung einer 3tägigen Gabe von 15 bzw. 30 mg Prednisolon pro Tag und einer mehrwöchigen Behandlung (Mittelwerte)

untersuchten Zeitraum von 48 Std nicht so deutlich. Abb. 2b zeigt zum Vergleich die Mittelwerte der drei Gruppen. Nach 3tägiger Behandlung auch mit 30 mg Prednisolon ist die Suppression offenbar nicht so ausgeprägt wie nach mehrwöchiger Therapie. Die Wirkung der exogenen Corticoide beginnt nach 24 Std nachzulassen, nun erfolgt je nach Dosierung und Dauer der Behandlung früher und kräftiger die Erholung der Corticosteroidinkretion. Interessanterweise ist der Zeitraum, in dem die Suppression der Corticosteroidinkretion nach kurzzeitiger

Prednisolonbehandlung persistiert, etwa gleich der Dauer der Erhöhung der Glucosetoleranz nach Absetzen einer solchen Therapie (6).

Abschließend sei noch kurz auf einige Faktoren hingewiesen, die zu falschen Resultaten bei der fluorimetrischen Bestimmung der Plasmacorticosteroide führen können. Bei Patienten, die unter Behandlung mit Spirolacton standen, stellten wir eine irreführend hohe Fluoreszenz im Plasma fest (7). Auch bei fluorimetrischer Bestimmung findet sich die bekannte Erhöhung des Plasmacortisols in der Schwangerschaft. Ferner wird Herr BOTTERMANN nachher über eine Zunahme der Plasmafluoreszenz unter sog. Ovulationshemmern berichten.

Literatur

- 1) DI RAIMONDO, V. C., and P. H. FORSHAM: *Metabolism* **7**, 5 (1958).
- 2) SCHÖNBERG, D., u. J. R. BIERICH: *M Schr. Kinderheilk.* **108**, 188 (1960).
- 3) MATTINGLY, D.: *J. clin. Path.* **15**, 374 (1962).
- 4) BRILMAYER, H., u. F. LEUPOLD: *Klin. Wschr.* **39**, 551 (1961).
- 5) DE MOOR, P., O. STEENO, M. RASKIN, and A. HENDRIKX: *Acta endocr. (Kbh.)* **33**, 297 (1960).
- 6) SCHWARZ, K., P. C. SCRIBA und G. G. HOFMANN: *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **71**, 360 (1965).
- 7) WOOD, J. B., A. W. FRANKLAND, V. H. T. JAMES, and J. LONDON: *Lancet* **1965**, **I**, 243.