

Das Testosteron · Die Struma

Dreizehntes Symposium
der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie
in Würzburg vom 2. – 4. März 1967

Schriftleitung
Professor Dr. Erich Klein

Mit 106 Abbildungen



Springer-Verlag Berlin · Heidelberg · New York 1968

Inhaltsverzeichnis

I. Das Testosteron und Antiandrogene

Biosynthese des Testosteron. R. NEHER	1
Diskussion. W. EWALD	15
Verteilung, Bindungen und Metabolite von Testosteron im Säugetierorganismus. K.-O. MOSEBACH	17
Der intracelluläre Testosteronstoffwechsel. Quantitative Bestimmung von Testosteron im Harn. W. STAIB	32
Diskussion. E. KAISER — W. TELLER — H. ZIMMERMANN — W. STAIB	50
Pathophysiologie und Klinik des Testosteronhaushaltes bei Männern. A. VERMEULEN	52
Klinik und Pathophysiologie des Testosteronhaushaltes bei Frauen. M. APOSTOLAKIS, K. D. VOIGT	58
Diskussion. J. HAMMERSTEIN	69
Testosteronausscheidung als Parameter der inkretorischen Hodenfunktion. H. SCHMIDT, M. APOSTOLAKIS, K. D. VOIGT	70
Diskussion. C. OVERZIER — D. KNORR — W. DIRSCHERL — K. JUNKMANN	76
Antiandrogene. F. NEUMANN, W. ELGER, H. STEINBECK, R. VON BERSWORDT-WALLRABE	78
Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit dem Antiandrogen „Cyproteron“. G. BETTENDORF, M. BRECKWOLDT, P.-J. CZYGAN, K. GROOT, K. D. SCHULZ	102
Harn- und Plasmasteroide unter Antiandrogen (SH 80881)-Behandlung bei Frauen mit Hirsutismus. E. KAISER, H. SCHMIDT-ELMENDORFF, H. ZIMMERMANN, H. G. SOLBACH	109
Der Einfluß eines Antiandrogens auf die Gonadotropinausscheidung bei Frauen mit Hirsutismus, mit adrenogenitalem Syndrom (AGS) und bei Frauen in der Menopause. H. SCHMIDT-ELMENDORFF, E. KAISER	113
Die Behandlung der pathologisch gesteigerten und abartigen Sexualität des Mannes mit dem Antiandrogen Cyproteronacetat. URSULA LASCHET, L. LASCHET	116
Die Abdominal-Drüse des mongolischen Gerbils als Modell zur Untersuchung endokriner Einflüsse auf die Talgdrüsenfunktion. W. ELGER, H. STEINBECK, F. NEUMANN	120
Stoffwechsel von Testosteron und Epitestosteron bei der Perfusion isolierter Hundelebern. P. BURCHARDT, J. TAMM, K. D. VOIGT	122
Separation and Estimation of Testosterone and Epi-testosterone present in the Urine of Developing pre-pubertal Children. D. GUPTA	126
Abbau, Verteilung und Ausscheidung von 4- ¹⁴ C-Testosteron nach beidseitiger Nephrektomie. L. RAITH, R. MÜLLER, H. J. KARL	130
Initiale Metabolite von Testosteron in Hypothalamus, Adeno- und Neurohypophyse unreifer männlicher Ratten in vivo. D. RINKENS, K.-O. MOSEBACH	134
Bestimmung von Testosteron und Androstendion in Rinderhoden während der Fetalzeit und der Geburt. H. STRUCK, H. KARG	138
Diskussion. W. ELGER	140

Bestimmung des Interstitialzellen stimulierenden Hormones in Rinderhypophysen während der Fetalzeit und der Geburt. H. KARG	141
Diskussion. F. NEUMANN	143
Zur klinischen Pharmakologie synthetischer Androsterivate. H. L. KRÜSKEMPER	144
Die therapeutische Anwendung der androgenen Hormone bei Erkrankungen der Frauen. R. WENNER	151
Erfahrungen mit dem Androgen-Präparat Mesterolon. R. PETRY, J.-G. RAUSCH-STROO-MANN, H. SCHMIDT-ELMENDORFF	155
Diskussion. U. LASCHET	158

II. Die Struma

Strumen durch angeborene Störungen der Jodverwertung. E. KLEIN	159
Diskussion. D. EMRICH — E. KLEIN	174
Die euthyreoten Strumen. D. REINWEIN, F. A. HORSTER	175
Diskussion. P. C. SCRIBA	187
Die Struma lymphomatosa und verwandte Erkrankungen der Schilddrüse. W. MÜLLER	188
Diskussion. F. A. HORSTER — D. EMRICH — W. EICKHOFF	201
Die iatrogene Struma. R. HÖFER	202
Die malignen Strumen. G. HOFFMANN	212
Diskussion. D. EMRICH	225
Das Verhalten der Blutfette bei der beginnenden Hypothyreose. H. W. BANSI, G. ROSS	227
Die Anwendung von cytomorphologischen und cytochemischen Methoden in der Diagnostik der Struma. Z. ŠKRABALO, I. ČREPINKO, N. DIMITROV, E. HAUPTMANN	231
Diskussion. D. GABE	235
Untersuchungen zur Verkürzung des ¹³¹ J-Zweiphasentestes durch die Frühbestimmung des PB ¹³¹ I. D. EMRICH, P. PFANNENSTIEL	237
Die Laboratoriumsmethoden zur Funktionsdiagnostik der Schilddrüse (Zusammenfassung und Schlußfolgerungen eines Podiumgesprächs)	241
Die Neugeborenen-Struma. H. NIGGEMEYER	249
Erfahrungen über die Behandlung der Struma mit Schilddrüsenhormonen. F. BAHNER	251
Diskussion. G. DHOM — H. KUTZIM — F. GAUWERKY	253
Untersuchungen der Schilddrüsenfunktion bei Strumapatienten unter Behandlung mit D-Trijodthyronin. J. RICHTER, H. ALBERTS, J. BECKEBANS, K. W. FREY, U. HAUBOLD, K. SCHWARZ, P. C. SCRIBA	255
Diskussion. F. A. HORSTER — J. RICHTER u. Mitarb. — H. KUTZIM	259

III. Freie Vorträge

Schilddrüse und Jodstoffwechsel

Der Stoffwechsel von ¹³¹ J-Humanalbumin bei Kranken mit substituiertem primären Myxödem. D. GLAUBITT, H. FRAHM	260
Der zeitliche Verlauf verschiedener Komponenten des extrathyreoidalen ¹³¹ J. E. OBERHAUSEN, R. KUNDEL, B. GLÖBEL, H. D. BINDER	265
Die c-Zellen der Rattenschilddrüse bei Hyper- und Hypocalcämie. U. HACHMEISTER, J. BÖNICKE, M. LENKE, J. KRACHT	268
Diskussion. P. C. SCRIBA — U. HACHMEISTER	271
Elektronenmikroskopische Befunde zur Sekretion des Kolloids in der menschlichen Schilddrüse. P. MATTHAES	272

Nebennierenrinde, Steroidhormone, ACTH

Untersuchungen über die Biosynthesewege des Aldosterons mit Hilfe des Isotopenverdünnungsprinzips. P. VECSEI, D. LOMMER, H. G. STEINACKER, H. P. WOLFF	276
Corticosteroidbildung in kompensatorisch hypertrophierten Nebennieren. H. G. STEINACKER, P. VECSEI, D. LOMMER	279
Einwirkung von Gonadotropinen auf adrenale Steroide beim Meerschweinchen. W. RINDT, G. W. OERTEL	283
Diskussion. H. STEINBECK — C. LAURITZEN — J. HAMMERSTEIN — G. W. OERTEL	286
Bestimmung von Ketosteroiden mittels der 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reaktion. L. TREIBER, G. W. OERTEL	287
Wirkungen von Cortisol auf den Energiestoffwechsel im Bindegewebe und in der Muskulatur. H. KRÖNER, W. STAIB	291
Untersuchungen über die Nebennierenrindenfunktion bei der Anorexia nervosa. W. WINKELMANN, H. BETHGE, H. G. SOLBACH, H. ZIMMERMANN	294
Fluorimetrische Bestimmung der sog. 11-Hydroxycorticosteroide im Plasma bei Hyperthyreose und bei Nebennierenrindeninsuffizienz. W. HOCHHEUSER, M. MÜLLER-BARDORFF, K. SCHWARZ, P. C. SCRIBA	298
Steroid-Fieber. K. HUHNSTOCK, D. KUHN, G. W. OERTEL	302
Diskussion. F. HUSMANN	304
Ausscheidung von Testosteron und Epitestosteron bei einem ektopischen ACTH-Syndrom. K. HOLZMANN, B. RUNNEBAUM, F. BAHNER, J. ZANDER	305
Diskussion. P. C. SCRIBA	308
Die Therapie des Hirsutismus. F. HUSMANN	309
Ausscheidung und Stoffwechsel von Dehydroepiandrosteron in der normalen und pathologischen Schwangerschaft. C. LAURITZEN	313
Diskussion. G. DHOM — C. LAURITZEN	316
Vergleichende Studie über endokrine Rhythmen bei Ratten. K. RETIENE, E. ZIMMERMANN, W. SCHINDLER, H. S. LIPSCOMB	318
Diskussion. A. KÖNIG	321
Bedeutung der Bestimmung von ACTH-Plasmaspiegeln im Bulbus cranialis venae jugularis. P. C. SCRIBA, P. DIETERLE, R. HACKER, F. KLUGE, K. SCHWARZ	322

Hypophyse und Gonaden

Histochemische und biometrische Befunde zur Frage der Sekretionsumschaltung. W. HERRMANN, V. MEHTA, B. STEIN	326
Zur gonadotropen Funktion der S-Zellen im Hypophysenvorderlappen des Menschen. J. KRACHT, U. HACHMEISTER, H.-J. BREUSTEDT	331
Diskussion. F. NEUMANN — J. KRACHT	335
Neurohypophysäre Hormone und Gonadenfunktion bei Wistar-Ratten. ANNEMARIE KÖNIG, D. BÖTTGER, O. EHLERS	336

Methoden

Eine einfache, schnelle Methode zur Bestimmung von Insulin in kleinsten Gewebemengen (bis 10 mg). J.-M. MEIER, J. AMMON, UTE GRÖSCHEL-STEWART, F. MELANI, J.-E. YEBOAH, E. F. PFEFFER	339
Zur Frage der Differenzierung zwischen einfacher und metabolischer Adipositas. H. EGERT, S. RAPTIS	342

Bedeutung der Bestimmung von ACTH-Plasmaspiegeln im Bulbus cranialis venae jugularis*

Von

P. C. SCRIBA, P. DIETERLE, R. HACKER, F. KLUGE und K. SCHWARZ

Mit 2 Abbildungen

Normale ACTH-Spiegel liegen nach den Untersuchungen einer Reihe von Autoren zwischen 3 und 6 $\mu\text{E}/\text{ml}$ Plasma. Wollte man ein rein chemisches Bestimmungsverfahren für ACTH-Spiegel im Plasma entwickeln, so müßte man in der Lage sein, 3–6 mal 10^{-11} g ACTH-Peptid aus 1 ml Plasma zu isolieren und nachzuweisen. Es sieht zur Zeit nicht so aus, als ob es gelingen könnte, diese analytische Aufgabe zu bewältigen. Die Struktur der im Blut zirkulierenden ACTH-Aktivität ist nämlich obendrein noch nicht gesichert. Ob das ACTH im Blut ebenso wie das aus der Hypophyse extrahierte ACTH aus 39 Aminosäuren besteht, ist insofern fraglich, als bekanntlich schon erheblich kürzere Peptide die volle biologische Wirkung zeigen. Zur Erfassung von ACTH-Spiegeln im Plasma sind wir daher noch immer auf biologische Bestimmungsmethoden angewiesen.

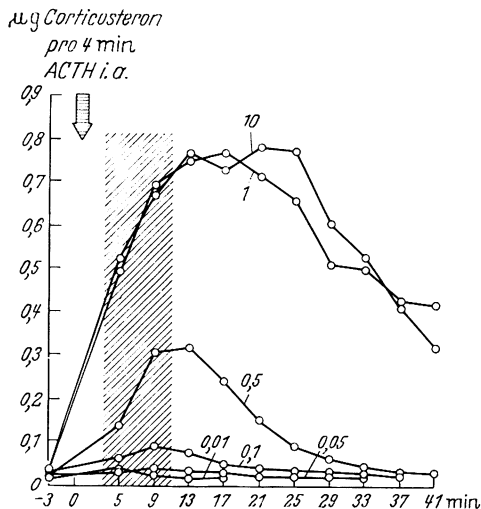


Abb. 1. Ablauf der Stimulation der Corticosteroninkretion durch steigende ACTH-Dosen. Die Corticosteroninkretion in die Nebennierenvene wurde fortlaufend in 4 min-Intervallen gemessen

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Das von uns benützte Verfahren wurde erstmals von LIPSCOMB und NELSON [1] und in Deutschland von PFEIFFER u. Mitarb. [2] angewandt. Diese aufwendige und problematische Methode wurde in der von uns durchgeführten Form bereits beschrieben [3]. Alle ACTH-Lösungen oder Plasmen (1 ml) wurden in die Aorta der hypophysektomierten Ratte infundiert [4], wobei Plasmen mit hohem ACTH-gehalt z. T. 1:5 verdünnt wurden.

Abb. 1 zeigt die kontinuierlich gemessene Steigerung der Corticosteron-Inkretion jeweils pro 4 min. Mit zunehmender ACTH-Dosis (Synacthen[®], Ciba) hält die Steigerung der Corticosteron-Inkretion länger an und wird das Maximum später erreicht. — Man beobachtet mit steigenden ACTH-Dosen (linear aufgetragen) eine Zunahme der Gesamtsteigerung der Corticosteron-Inkretion in einer logarithmischen Funktion. Für den Bereich 0,01–1,00 mE ACTH gilt:

$$\text{Dosis ACTH} = {}^a\log \int_0^t \text{Corticosteronanstieg pro 4 min,}$$

wobei a = Basis des Logarithmus, 0 = Zeitpunkt des Beginns der ACTH-Infusion und $t \rightarrow \infty$ = beliebiger Zeitpunkt nach Wiedereintritt der Basissekretion sind.

Bei der Festlegung der Zeit, während der man Nebennierenvenenblut zur fluorimetrischen Corticosteron-Bestimmung entnimmt, muß man sich zu einem Kompromiß entschließen. Sammelt man von der 3. bis zur 11. min nach ACTH-Infusion Blut (Abb. 1), so erfaßt man die Steigerung der Corticosteron-Inkretion durch kleinste ACTH-Dosen vollständig. Bei höheren ACTH-Dosen verzichtet man dabei allerdings auf einen mit steigender Dosis immer größeren Anteil der Gesamtsteigerung der Corticosteron-Inkretion. Darauf ist zurückzuführen, daß bei dem von uns gewählten 8 min-Intervall eine etwa lineare Funktion (Abb. 2) zwischen

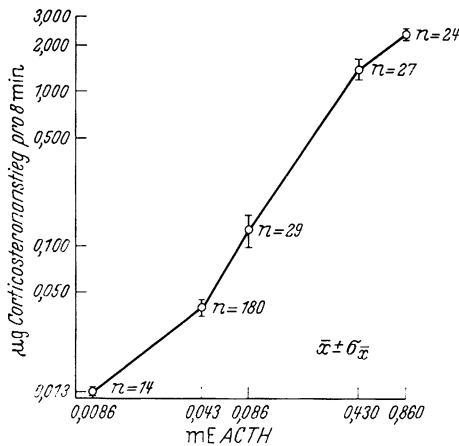


Abb. 2. Eichkurve von Dosis ACTH und Steigerung der Corticosteroninkretion pro 8 min. Wie beschrieben [3] wurden je 1 ml ACTH-Lösung (β^{1-23} -Corticotropin-23-amid, Farbwerke Hoechst AG, in 0,9% NaCl — 0,001 NHCl) in 94 sec infundiert. Die Lösungen wurden zweimal wöchentlich frisch zubereitet, das Präparat hatte eine Aktivität von 86 E pro mg (persönliche Mitteilung von Dr. H. G. VOGEL, Farbwerke Hoechst AG). Genauigkeitsindex $\lambda = 0,19$, Korrelationskoeffizient $r = 0,874$ (vgl. [3])

dem Logarithmus der ACTH-Dosis und dem Logarithmus der Steigerung der Corticosteron-Inkretion pro 8 min gefunden wurde. Die statistische Überprüfung der Ergebnisse hatte gezeigt [3], daß die Empfindlichkeitsgrenze der Methode zwischen 0,01 und 0,015 mE ACTH liegt. Überlegungen, wie man die Unempfindlichkeit

dieser Methode umgehen könnte, brachten uns auf die Idee, ACTH-Plasmaspiegel von Blut zu untersuchen, welches aus der venösen Abflußstrecke des Hypophysenvorderlappens stammte. Dabei kam uns zu Hilfe, daß man beim Menschen ohne größere Schwierigkeiten den Bulbus cranialis venae jugularis punktieren kann [3].

Welche ACTH-Spiegel waren im Bulbus cranialis venae jugularis zu erwarten? Das sei an Hand folgender Gleichung erläutert:

$$\Delta \text{ACTH} = \frac{[\text{Verteilungs-Volumen ACTH}] \times [\text{ACTH-Spiegel V. cubitalis}] \times 0,5}{[\text{cerebraler Plasmafluß pro min}] \times [\text{HWZ ACTH}]}$$

Das gesamte im Körper befindliche extrahypophysäre ACTH berechnet sich durch Multiplikation des fiktiven Verteilungsvolumens für ACTH mit dem ACTH-Plasmaspiegel in der Vena cubitalis. Die Hälfte dieser ACTH-Menge (Multiplikation mit 0,5) wird in einer Halbwertszeit für ACTH durch den Hypophysenvorderlappen ersetzt. Dieses in einer Halbwertszeit abgegebene ACTH gelangt über den Sinus cavernosus und die Sinus petrosi in die Bulbi c.v.j. und verteilt sich auf das eben in einer Halbwertszeit für ACTH durch die Bulbi abfließende cerebrale Durchblutungsvolumen bzw. Plasma. Der Quotient, der in einer Halbwertszeit vom Hypophysenvorderlappen abgegebenen ACTH-Menge (Zähler) und des in dieser Zeit durch das Hirnkreislaufgebiet fließenden Plasmavolumens (Nenner), das ist diejenige Größe, um die der ACTH-Plasmaspiegel im Bulbus höher sein muß als in der Peripherie (Δ ACTH). Eine Reihe von Voraussetzungen, die — wie schon früher diskutiert [3] — vielleicht nicht alle ohne weiteres akzeptiert werden dürfen, haben zu gelten, wenn wir aus dieser Gleichung Schlüsse ziehen wollen.

Bei 15 Patienten (M. Addison, totale Adrenalektomie wegen eines Cushing-Syndroms, adrenogenitales Syndrom) mit wesentlich erhöhten, also sicher nachweisbaren ACTH-Spiegeln, fand sich im Bulbus c.v.j. ein mittlerer Wert von 0,6 mE/ml (Zahl der Bestimmungen: $n = 39$) und in der Vena cubitalis ein Wert von 0,377 mE/ml ($n = 38$). Die mittlere Differenz dieser Werte ist signifikant ($p < 0,01$, Zahl der Freiheitsgrade: 14). Alle Blutentnahmen erfolgten um 6 Uhr morgens nach 24stündiger Unterbrechung der Cortisolsubstitution, und zwar 10 min, nachdem der Bulbus c.v.j. punktiert war. Das mittlere Körpergewicht dieser Patienten war 58,8 kg, woraus sich ein mittleres Verteilungsvolumen für ACTH von 28,0 l (43% des Körpergewichts nach WOLF [5]) berechnete. Bei einer mittleren Hirndurchblutung von 0,8 l pro min [6] berechnet sich der mittlere Plasmafluß zu 0,44 l pro min. Setzt man diese Werte in die o. a. Gleichung ein und löst nach der Halbwertszeit für endogenes ACTH auf, so errechnet sich eine Halbwertszeit für endogenes ACTH von 53,8 min.

Dazu ist zu sagen, daß wir diesen Wert in Anbetracht der zahlreichen Voraussetzungen und der Schwierigkeiten der Bestimmungsmethode als größenordnungsmäßige Abschätzung verstanden wissen möchten. Die in der Literatur für eine akute intravenöse Belastung mit ACTH mitgeteilten Halbwertszeiten lagen in der Größenordnung von nur wenigen Minuten (Lit. bei [3]). Lediglich RETIENE, PFEIFFER u. Mitarb. [7] haben bei intravenöser Infusion von 25 E ACTH eine längere Halbwertszeit, nämlich von 29 min gefunden.

Die überraschend lange Halbwertszeit läßt verständlich erscheinen, daß bei 7 Normalpersonen (V. cubitalis: $< 0,01$ mE ACTH/ml) keine mit unserer Methode sicher meßbar höheren Spiegel im Bulbus c.v.j. ($< 0,01$ mE ACTH/ml Plasma) gefunden wurden [3]. Wir haben mit o. a. Gleichung und unter Berücksichtigung der Empfindlichkeitsgrenze der Methode sowie der oberen Grenze ihres 95%-Vertrauensbereichs (0,05 mE) berechnet, daß bei normalem ACTH-Spiegel (z. B. 6 μ E/ml) die Halbwertszeit kürzer als 4 min sein müßte, wenn wir eine sicher meßbare Differenz der Spiegel zwischen Bulbus und Vena cubitalis bei einmaliger Bestimmung finden sollten.

Literatur

1. LIPSCOMB, H. S., and D. H. NELSON: A sensitive biologic assay for ACTH. *Endocrinology* **71**, 13 (1962).
2. RETIENE, K., H. DITSCHUNEIT, M. FISCHER, K. KOPP u. E. F. PFEIFFER: Corticotropin-Bestimmung anhand des Corticosteron-Anstieges im Nebennierenvenenblut hypophysektomierter Ratten. Vergleich von Dexamethasonblockade und Hypophysektomie. *Acta endocr. (Kbh.)* **41**, 24 (1962).
3. SCRIBA, P. C., R. HACKER, P. DIETERLE, F. KLUGE, W. HOCHHEUSER u. K. SCHWARZ: ACTH-Bestimmungen im Plasma aus dem Bulbus cranialis venae jugularis. *Klin. Wschr.* **44**, 1393 (1966).
4. GIRARD, F., and V. K. VANCE: Modification of the Lipscomb-Nelson bioassay for ACTH. *Endocrinology* **71**, 325 (1962).
5. WOLF, R. L., M. MENDLOWITZ, L. J. SOFFERS, J. ROBOZ, and S. E. GILTOW: Metabolism of corticotropin in man. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **119**, 244 (1965).
6. BERNSMEIER, A., U. GOTTSTEIN u. W. RUDOLPH: Herzkrankheiten als Ursache cerebraler Zirkulationsstörungen. *Dtsch. med. Wschr.* **87**, 16 (1962).
7. RETIENE, K., M. FISCHER, H. DITSCHUNEIT u. E. F. PFEIFFER: Biologische Halbwertszeit von exogenem ACTH im menschlichen Blut. 9. Symp. Dtsch. Ges. Endokrinol. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1962.