

Klinische Pathophysiologie

Herausgegeben von

Walter Siegenthaler

Mit Beiträgen von

K. F. Albrecht	F. Hartmann	M. Schmid
B. Altmeyer	J. Hodler	H. A. Schmidt
H. Antoni	H. Holzgreve	M. Schönbeck
P. Arend	H. Kaeser	W. Schreiner
A. Bollinger	W. Kahlke	K. Schwarz
W. Braun	L. Koslowski	G. Scollo-Lavizzari
E. Buchborn	F. Krause	P. C. Scriba
A. A. Bühlmann	H. P. Krayenbühl	W. Siegenthaler
P. Deetjen	F. Krück	H. P. Stahlheber
H. Deicher	P. Lorbacher	P. Sträuli
A. Dönhardt	E. Lüthy	G. Strohmeier
H. H. Edel	H. H. Märki	H. Studer
F. W. Eigler	G. A. Martini	J. Tamm
J. Eigler	H. Mehnert	R. Thorspecken
P. Endres	H. R. Müller	U. Veragut
U. Feine	E. Renner	C. Vorburger
H. Förster	R. Richterich	K. O. Vorlaender
M. M. Forell	E. O. Riecken	H. Weicker
P. Frick	A. Rüttimann	C. Werning
V. Friedberg	W. Rutishauser	M. Wienbeck
H. Gerdes	H. Scheu	P. Wirz
H. G. Haas	G. Schlierf	H. H. Wolter
		R. Wüthrich

598 teils farbige Abbildungen, 217 Tabellen



Georg Thieme Verlag Stuttgart 1970

Nd 170144,15

Inhalt

Vorwort	V	Mitarbeiterverzeichnis	VI
-------------------	---	----------------------------------	----

Vererbung

Vererbung	2	Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	10
von H. WEICKER		Die Mutation als pathologisch-physiologisches Phänomen der Vererbung	10
Physiologische Grundlagen	2	Die Selektion als pathologisch-physiologisches Phänomen der Vererbung	23
Inwieweit läßt sich von einer pathologischen Physiologie der Vererbung sprechen?	2	Sonderformen der Selektion	25
Grundbegriffe der Vererbung	2	Phänogenese als Pathogenese der Erbkrankheiten	27
Erbgang	8	Literatur	31

Stoffwechsel

Kohlenhydratstoffwechsel	34	Physiologische Bedeutung von Proteinen und Aminosäuren	87
von H. FÖRSTER und H. MEHNERT		Proteinstoffwechsel	88
<i>Kohlenhydratresorption</i>	34	Allgemeine Pathophysiologie des Protein- und Aminosäurestoffwechsels	90
Physiologische Grundlagen	34	Allgemeiner Proteinstoffwechsel	90
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	38	Plasmaproteine	90
<i>Glucose</i>	39	Aminosäurestoffwechsel	94
Physiologische Grundlagen	39	Spezielle Pathophysiologie des Protein- und Aminosäurestoffwechsels	96
Kohlenhydratbestimmungen	50	Allgemeiner Proteinstoffwechsel	96
Insulin, Insulinsekretion und Wirkungs- mechanismus des Insulins	52	Plasmaproteine	97
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	62	Aminosäurestoffwechsel	101
Hyperglykämien	62	Literatur	108
Biochemische und klinische Befunde bei Diabetes mellitus	62	Nucleoproteinstoffwechsel	110
Diagnostik des Diabetes mellitus	66	von G. STROHMEYER und H. GERDES	
Insulinbestimmung im Serum	69	Physiologische Grundlagen	110
Therapie des Diabetes mellitus	70	Chemie der Nucleinsäuren	110
Hypoglykämien	74	Stoffwechsel der Nucleinkörper	112
Inselzelladenom	74	Allgemeine Pathophysiologie	112
Hypoglykämien aus verschiedenen Ursachen	75	Nucleoproteide als Träger des genetischen Materials	112
Hypoglykämie bei Neugeborenen	76	Nucleoproteide als Bestandteile der Viren	113
<i>Glykogen</i>	77	Mutation und Carcinogenese	113
Physiologische Grundlagen	77	Spezielle Pathophysiologie der Nucleoproteide	113
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	80	Symptomatische Hyperurikämie	114
Glykogenspeicherkrankheiten	80	Gicht	114
<i>Galactose</i>	82	Xanthinurie	116
Physiologische Grundlagen	82	Erbliche Orotazidurie	116
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	83	Literatur	117
<i>Fructose</i>	83	Fettstoffwechsel	118
Physiologische Grundlagen	83	von G. SCHLIERF und W. KAHLKE	
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	85	Physiologische Grundlagen	118
Literatur	85	Lipide	118
Eiweißstoffwechsel	87	Lipoproteine	125
von H. H. MÄRKI		Physiologische Grundlagen und allgemeine Pathophysiologie der freien Fettsäuren	126
Physiologische Grundlagen	87	Vorkommen und Funktion der FFS	126
Proteinstruktur	87	Ursprung der FFS	128

Regulation der Plasmakonzentration der FFS	129	Regulation der Körperflüssigkeiten	183
Umsatz der FFS	130	Allgemeine und spezielle Pathophysiologie der Körperflüssigkeiten	185
Spezielle Pathophysiologie der freien Fettsäuren	130	Pathophysiologie des Wasser- und Natrium- haushaltes	185
Erkrankungen mit erhöhten FFS-Spiegeln	131	Pathophysiologie des Natriumhaushaltes	192
Physiologische Grundlagen und allgemeine Pathophysiologie der Triglyceride	131	Pathophysiologie des Kaliumhaushaltes	194
Vorkommen und Funktion der Triglyceride	131	Pathophysiologie des Magnesiumhaushaltes	197
Ursprung der Serumtriglyceride	132	Pathophysiologie des Chloridhaushaltes	198
Spezielle Pathophysiologie der Triglyceride	135	Literatur	199
Hypertriglyceridämien	135	Säure-Basen-Haushalt	201
Physiologische Grundlagen und allgemeine Pathophysiologie des Cholesterins	140	von F. KRÜCK	
Vorkommen und Funktion des Cholesterins	140	Physiologische Grundlagen	201
Ursprung des Serumcholesterins	140	Allgemeine Pathophysiologie	203
Regulation des Cholesterinspiegels	141	Diagnose der Störungen des Säure-Basen- Haushalts	204
Abbau und Ausscheidung von Cholesterin	143	Spezielle Pathophysiologie	205
Spezielle Pathophysiologie des Cholesterins	143	Metabolische Azidose	205
Hypercholesterinämien	143	Respiratorische Azidose	208
Hypocholesterinämien	145	Metabolische Alkalose	209
Physiologische Grundlagen und allgemeine Pathophysiologie der Glycerinphosphatide	146	Respiratorische Alkalose	211
Spezielle Pathophysiologie der Glycerinphosphatide	147	Kombinierte Störungen des Säure-Basen- Haushalts	212
Physiologische Grundlagen und allgemeine Pathophysiologie der Sphingolipoide	147	Literatur	213
Spezielle Pathophysiologie der Sphingolipoide	151	Ernährung	214
Physiologische Grundlagen und allgemeine Pathophysiologie der Phytansäure	153	von G. STROHMEYER	
Spezielle Pathophysiologie der Phytansäure	154	Physiologische Grundlagen	214
Literatur	154	Nahrungsbedarf des Menschen	214
Enzymstoffwechsel	158	Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	224
von R. RICHTERICH		Quantitativer Mangel an Nahrung	224
Physiologische Grundlagen	158	Qualitativer und quantitativer Mangel an Nahrung	225
Allgemeines	158	Überernährung und Fettsucht	227
Enzymeiweiß	158	In Nahrungsmitteln natürlicherweise vor- kommende Giftstoffe	231
Zelleiweiß/Enzymeiweiß	158	Literatur	233
Intrazelluläre Topographie	158	Vitaminstoffwechsel	234
Allgemeine Pathophysiologie	158	von G. STROHMEYER	
Zelluläre Enzymopathien	158	Physiologische Grundlagen	234
Subzelluläre Lokalisation von Enzymdefekten	161	Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	234
Enzyme als diagnostische Hilfsmittel	162	Vitamin A (Retinol, Axerophthol)	234
Spezielle Pathophysiologie	166	Vitamin B ₁ (Thiamin, Aneurin)	235
Serum- und Urinamylase (Diastase)	166	Vitamin B ₂ (Riboflavin)	236
Alkalische Plasmaphosphatase	169	Nikotinsäureamid (Niacin, Nicotinamid)	237
Saure Plasmaphosphatasen	171	Vitamin B ₆ (Pyridoxin)	238
Cholinesterase	172	Pantothenensäure	241
Transaminasen	174	Biotin (Vitamin H)	241
Lactatdehydrogenase und α -Hydroxybutyrat- Dehydrogenase	175	Inosit und Paraaminobenzoensäure	242
Kreatinkinase	176	Cholin	242
Zärukoplamin	177	Folsäure	242
Literatur	177	Vitamin B ₁₂ (Cyanocobalamin)	243
Wasser- und Elektrolythaushalt	178	Vitamin C	245
von W. SIEGENTHALER		Vitamin D	246
Physiologische Grundlagen der Körper- flüssigkeiten	178	Vitamin E	247
Verteilung und Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten	178	Vitamin K	248
		Literatur	249

Innere Sekretion

Hypothalamus und Hypophyse	252	Anatomie	252
von P. C. SCRIBA und K. SCHWARZ		Regelmechanismen	252
Physiologische Grundlagen	252	Bestimmungsmethoden	254

Hypothalamische hypophysetropen Hormone = »releasing factors«	254	Regulation der Sekretion der Nebennieren- rindensteroiden	313
Hypophysenhinterlappenhormone	255	Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	315
Hypophysenvorderlappenhormone	256	Aldosteron	315
Allgemeine Pathophysiologie	262	Cortisol	318
Mindersekretion hypophysetropen Hormone	263	Corticosteron	325
Mehrsekretion hypophysetropen Hormone	264	Androgene	326
Mindersekretion von Hypophysenhinterlappen- hormonen	265	Andere Nebennierenrindenhormone	328
Mehrsekretion von Hypophysenhinterlappen- hormonen	266	Literatur	328
Mindersekretion von Hypophysenvorderlappen- hormonen	266	Nebennierenmark	331
Mehrsekretion von Hypophysenvorderlappen- hormonen	266	von W. SIEGENTHALER und P. ENDRES	
Spezielle Pathophysiologie	267	Physiologische Grundlagen	331
Diabetes insipidus	267	Entwicklung und Gliederung des Nebennieren- marks	331
Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, Panhypopituitarismus	269	Biosynthese der Nebennierenmarkhormone	331
Akromegalie, hypophysärer Riesenwuchs und Minderwuchs	271	Stoffwechsel und Nachweis der Nebennieren- markhormone	331
Literatur	273	Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	332
Schilddrüse	280	Physiologische Wirkungen	332
von H. STUDER		Hypofunktionszustände	333
Physiologische Grundlagen	280	Hyperfunktionszustände	333
Struktur und Funktion der Schilddrüse zelle	280	Literatur	335
Periphere Wirkung der Schilddrüsenhormone	282	Testis	336
Transport der Schilddrüsenhormone im peripheren Blut	282	von J. TAMM	
Radioaktives Jod und Schilddrüsenfunktion	283	Physiologische Grundlagen	336
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	285	Biosynthese der Testishormone	336
Euthyreoter Kropf (blande Struma)	285	Biodynamik der Testishormone (Sekretionsraten und Metabolismus)	339
Andere Formen des Kropfes	289	Wirkung des Testosterons	345
Hyperthyreose	293	Beziehungen zwischen inkretorischem und exkretorischem System des Hodens	347
Thyreostatische Medikamente	294	Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	348
Hypothyreose	294	Inkretorische Insuffizienz	348
Literatur	295	Inkretorische Überfunktion	353
Parathyreoidea	296	Literatur	355
von H. G. HAAS		Ovar	359
Physiologische Grundlagen	296	von W. SCHREINER	
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	298	Physiologische Grundlagen	359
Hypoparathyreoidismus und Tetanie	298	Embryologie und Anatomie	359
Pseudo- und Pseudopseudohypoparathyreoidismus, Hypohyperparathyreoidismus, Calzitonin-Synndrome	300	Entwicklungsperioden	360
Hyperparathyreoidismus	301	Menopause und Klimakterium	361
Störungen des Vitamin-D-Stoffwechsels und verwandte Zustände	304	Natürliche und »künstliche« Östrogene und Progesterone	362
Literatur	305	Biosynthese der Ovarialhormone	362
Nebenniere	306	Produktion und Plasmagehalt	363
Nebennierenrinde	306	Stoffwechsel und Nachweis der Ovarialhormone	365
von W. SIEGENTHALER, M. SCHÖNBECK und C. WERNING		Regulation der Sekretion der ovariellen Hormone	367
Physiologische Grundlagen	306	Physiologische Wirkung der Östrogene und Gestagene	368
Entwicklung und Gliederung der Nebennieren- rinde	306	Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	371
Biosynthese der Nebennierenrindenhormone	306	Menstruation und Zyklus	371
Produktion und Plasmagehalt der Nebennieren- rindenhormone	307	Symptomatik der gestörten Ovarialfunktion	372
Stoffwechsel und Nachweis der Nebennieren- rindenhormone	308	Krankheitsbilder der gestörten Ovarialfunktion (Ovarialinsuffizienz)	377
		Abklärung der Ovarialinsuffizienz	381
		Literatur	382
		Intersexualität	384
		von J. TAMM	
		Physiologische Grundlagen und allgemeine Patho- physiologie	384

Spezielle Pathophysiologie	385	Pseudohermaphroditismus femininus	387
Hermaphroditismus verus	385	Chromosomale Intersexformen	388
Pseudohermaphroditismus masculinus	385	Literatur	388

Blut

Blut	392	<i>Porphyrinstoffwechsel und Porphyrin</i>	408
von P. FRICK		Physiologische Grundlagen	408
<i>Erythrozyten und Hämoglobin</i>	392	Pharmakologische Auswirkungen der Porphyrine und ihrer Vorstufen	408
Physiologische Grundlagen	392	Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	409
Morphologie, Physiologie und Biochemie der Erythrozyten- und Hämoglobinbildung	392	Erythropoetische Porphyrinen	409
Allgemeine Pathophysiologie	393	Hepatische Porphyrinen	409
Spezielle Pathophysiologie	394	<i>Hämochromatose</i>	411
Eisenmangelanämie	394	Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	411
Megaloblastäre Anämien	396	<i>Blutgerinnung und Hämostase</i>	412
Hämolytische Anämien	399	Physiologische Grundlagen	412
Hyporegenerative, aplastische Anämien und Panzytopenien	404	Normale Hämostase	412
Polyzythämie	404	Blutgerinnung, vaskuläre und perivaskuläre Faktoren	412
Methämoglobinämien	405	Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	414
<i>Leukozyten</i>	406	Störungen der Hämostase	414
Physiologische Grundlagen	406	Thrombosen	417
Biochemie und Kinetik	406	Literatur	417
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	406		

Immunität

Immunität	420	Zelluläre Immunitätsvorgänge	428
von K. O. VORLAENDER		Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	433
Physiologische Grundlagen	420	Störungen der natürlichen Immunabwehr	433
Natürliche Resistenz und Immunität	420	Pathogene Immunreaktionen	435
Properdin	421	Sofortreaktionsform hyperergischer Vorgänge	436
Interferon	421	Spätreaktionsform hyperergischer Vorgänge	439
Phagocytose	423	Autoimmunphänomene und Autoaggressionskrankheiten	441
Erworbene Immunität	423	Literatur	445
Humorale Immunitätsvorgänge	423		

Kreislauf

Herz	448	Blutvolumen	474
von E. LÜTHY, P. WIRZ, W. RUTISHAUSER, H. P. KRAYENBÜHL und H. SCHEU		Herzkatheterismus	475
Physiologische Grundlagen	448	Druckmessung	475
Methodik	448	Herzminutenvolumen und Shunts	476
Unblutige Methoden	448	Klappenöffnungsfläche	478
Mechanokardiographie	448	Kreislaufwiderstände	478
Karotispulskurve	448	Bestimmung des Ventrikelvolumens	478
Apexkardiogramm	451	Klappeninsuffizienz	479
Venenpulskurve	453	Angiokardiographie	479
Phonokardiographie	455	Synopsis der Mechanokardiogramme und der normalen Drucke	480
Ultraschall	456	Allgemeine Pathophysiologie	480
Ballistokardiographie	458	Hämodynamik des Herzens in Ruhe und unter körperlicher Belastung	481
Arterieller Druck	459	Hämodynamik des Herzens unter Mehrbelastung durch systolische Drucksteigerung	484
Belastungstests	460	Hämodynamik des Herzens unter Volumenveränderungen	486
Venendruck	462	Hämodynamik des Herzens unter Frequenzveränderung	488
Hepatojugulärer Refluxtest	464	Herzinsuffizienz	489
Valsalva- oder Bürger-Preßdruckprobe	465	Spezielle Pathophysiologie	492
Röntgentechnik	466	Aortenklappenstenose	492
Blutige Methoden	470		
Farbstoffverdünnungsmethode	470		
Kreislaufzeiten	472		

Obstruktive Kardiomyopathie (subvalvuläre muskuläre Aortenstenose)	493	Pathogenese der Hypotonie	548
Aortenklappeninsuffizienz	494	Spezielle Pathophysiologie der Hypotonie	548
Mitralklappenstenose	495	Primäre essentielle Hypotonie	549
Mitralklappeninsuffizienz	496	Sekundäre, symptomatische Hypotonien	549
Pulmonalklappenstenose	497	Literatur	551
Pulmonalklappeninsuffizienz	498	Schock	554
Tricuspidalklappenstenose	499	von U. VERAGUT und W. SIEGENTHALER	
Tricuspidalklappeninsuffizienz	500	Allgemeine Pathophysiologie	554
Pericarditis constrictiva	501	Definition	554
Vorhofseptumdefekt	502	Pathogenese	554
Ventrikelseptumdefekt	503	Auswirkungen	556
Ductus Botalli apertus	504	Spezielle Pathophysiologie	557
Koronarkreislauf	505	Hypovolämischer Schock	557
Physiologische Grundlagen	505	Septischer Schock	558
Methodisches zur Messung der Koronardurchblutung	505	Anaphylaktischer Schock	560
Allgemeine Pathophysiologie der Koronargefäße	506	Kardiovaskulärer Schock	560
Regulation des Koronarkreislaufes	506	Neurogener Schock	561
Spezielle Pathophysiologie der Koronargefäße	507	Endokriner Schock	561
Literatur	508	Klinik des Schocks	561
Elektrische Erscheinungen des Herzens 510		Literatur	562
von H. H. WOLTER und R. THORSPECKEN		Periphere Zirkulation	563
Physiologische Grundlagen	510	von A. BÖLLINGER	
Entstehung des Elektrokardiogramms und seine vektorielle Deutung	510	Pathophysiologie des arteriellen Systems	563
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	515	Physiologie und allgemeine Pathophysiologie des arteriellen Systems	563
Vorhofelektrokardiogramm	515	Spezielle Pathophysiologie des arteriellen Systems	571
Kammerelektrokardiogramm	517	Kollateralkreislauf bei arteriellen Verschlüssen	571
Rhythmusstörungen des Herzens	526	Arterienstenosen	578
Reizbildungsstörungen	527	Gefäßspasmen	579
Erregungsleitungsstörungen	530	Arteriovenöse Fisteln	580
AV-Rhythmen, AV-Dissoziation und Interferenzdissoziation	523	Pathophysiologie der kleinen Gefäße und Kapillaren	582
Anlagebedingte Veränderungen des Erregungsablaufes	533	Pathophysiologie des venösen Systems	583
Elektrokardiogramm im Kindesalter	534	Physiologische Grundlagen und allgemeine Pathophysiologie des venösen Systems	583
Elektrokardiogramm bei Elektroschock- und Schrittmacherbehandlung	534	Spezielle Pathophysiologie des venösen Systems	586
Literatur	535	Akuter Verschluß einer Stammvene	586
Blutdruck	536	Postthrombotisches Syndrom	587
von W. SIEGENTHALER und U. VERAGUT		Chronisch venöse Insuffizienz	587
Physiologische Grundlagen	536	Literatur	593
Allgemeine Pathophysiologie der Hypertonie	541	Lymphsystem	595
Definition der Hypertonie	541	von A. RÜTTIMANN	
Einteilung der Hypertonien nach pathogenetischen Gesichtspunkten	541	Physiologische Grundlagen	595
Spezielle Pathophysiologie der Hypertonie	542	Allgemeine Pathophysiologie	596
Primäre, essentielle, idiopathische oder genuine Hypertonie	542	Lymphödem	596
Sekundäre, symptomatische Hypertonien	544	Sklerose	596
Allgemeine Pathophysiologie der Hypotonie	548	Verlust von Lymphe	596
Definition der Hypotonie	548	Spezielle Pathophysiologie	597
		Überbelastungen des Lymphsystems	597
		Obstruktive Störungen des Lymphtransportes (Lymphödeme i. e. S.)	597
		Viszerale Lymphangiopathien	601
		Literatur	601

Atmung

Atmung	604	Atemwiderstände	604
von A. A. BÜHLMANN		Atemreserven	606
Physiologische Grundlagen	604	Gaswechsel	607
Atemmechanik	604	Ventilation und Gaswechsel	607
Lungenvolumina	604	Diffusion	607
		Ventilation und Lungendurchblutung	608

Gastransport im Blut	608	Spezielle Pathophysiologie	624
Sauerstoff und Kohlensäure	608	Erkrankungen des Thoraxskletes, der Pleura	
Säure-Basen-Gleichgewicht	609	und der Lunge	624
Atemregulation	612	Thoraxdeformitäten	624
Atemzentren	612	Pleura- und Zwerchfellerkrankungen	625
Humorale und nichthumorale Steuerung	612	Lungentumoren	625
Zusammenfassung der klinisch wichtigen		Obstruktive Lungenerkrankungen	625
Sollwerte	613	Restriktive Lungenerkrankungen	628
Allgemeine Pathophysiologie	615	Herzkrankungen	631
Abnorme atmosphärische Bedingungen	616	Akutes und chronisches Cor pulmonale	631
Hypoxie und Hyperoxie	616	Angeborene Herzfehler	632
CO ₂ -Anreicherung der Inspirationsluft	617	Erworbene Herzfehler	633
Pathophysiologische Syndrome	617	Atmung bei extrathorakalen Erkrankungen	634
Restriktion und Obstruktion	617	Anämie	634
Ventilationsstörungen	618	Adipositas	635
Diffusionsstörungen	621	Coma diabeticum, Coma uraemicum,	
Vermehrte venöse Zumischung	622	Coma hepaticum	635
Totraumhyperventilation	622	Pharmakologische Beeinflussung der Atmung	637
Lungengefäßobstruktion	622	Respiratorische Notfallsituationen	638
Vermehrte und verminderte Lungendurch-		Lungenfunktion und Operabilität	639
blutung, Lungenstauung	623	Literatur	640

Verdauung

Gastrointestinaltrakt	642	Durchfälle	673
<i>Oesophagus</i>	642	Obstipation	673
G. A. MARTINI und M. WIENBECK		Colitis ulcerosa	673
Physiologische Grundlagen	642	Diverticulosis coli	674
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie		Tumoren des Dickdarms	674
des Oesophagus	644	Funktionelle Störungen des Kolons	675
Mechanismus ösophagealer Symptome	644	Autointoxikation	675
Funktionelle Störungen des Ösophagus	646	Literatur	676
Organisch bedingte Erkrankungen d. Speiseröhre	648	Leber	677
<i>Magen</i>	652	von M. SCHMID	
G. A. MARTINI und H. A. SCHMIDT		Physiologische Grundlagen	677
Physiologische Grundlagen	652	Funktionelle Grundstruktur	677
Anatomie	652	Die Ultrastruktur	677
Physiologie	652	Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	678
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie		Hepatozelluläre Funktionen	678
des Magens	657	Enzymsysteme der Leber	678
Peptisches Ulkus	657	Intermediärer Stoffwechsel	678
Gastritis	660	Galleproduktion und Ausscheidung	683
Ulcus ventriculi	660	Entgiftung, Inaktivierung und Ausscheidung	
Magenkarzinom	660	körpereigener und körperfremder Stoffe	687
Operierter Magen	661	Leberzirkulation	688
Methodische Hinweise	662	Blutversorgung der Leber	688
<i>Dünndarm</i>	663	Stauungsleber	689
G. A. MARTINI und E. O. RIECKEN		Pfortaderhochdruck	690
Physiologische Grundlagen	663	Klinische Syndrome	694
Anatomie	663	Ascites	694
Physiologie	663	Ikterus	696
Resorptionsorte und Motilität	664	Leberinsuffizienz	699
Diagnostische Methoden	664	Beziehungen zu Krankheiten anderer Organe	701
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie		Blut	701
des Dünndarms	667	Hautveränderungen bei Leberkrankheiten	702
Malabsorptionssyndrome	667	Sog. hepatorenales Syndrom	702
<i>Kolon</i>	671	Leber und Schwangerschaft	702
G. A. MARTINI und P. AREND		Literatur	704
Physiologische Grundlagen	671	Gallenwege und exokrines Pankreas	706
Anatomie	671	von M. M. FORELL und H. STAHLHEBER	
Physiologie	671	<i>Gallenwege</i>	706
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie		Physiologische Grundlagen	706
des Kolons	673	Allgemeine Pathophysiologie	709

Spezielle Pathophysiologie	710	Zusammensetzung des Sekretes	714
Entzündliche Erkrankungen	712	Regulation	716
Tumoren der Gallenwege	713	Allgemeine Pathophysiologie	719
<i>Pankreas</i>	713	Spezielle Pathophysiologie	721
Physiologische Grundlagen	713	Literatur	723

Niere und ableitende Harnwege

Niere und ableitende Harnwege	726	Modifizierende Faktoren der normalen Harnkonzentrierung	766
Redigiert von J. EIGLER, E. BUCHBORN und P. DEETJEN		Spezifische Störungen der Harnkonzentrierung	767
Physiologische Grundlagen	726	Klinische Bedeutung der Konzentrierdefekte	769
von P. DEETJEN		Spezielle Pathophysiologie	769
Nephron	726	Akute und chronische Glomerulonephritis	
Glomeruläre Filtration	727	von E. BUCHBORN	769
Ultrastruktur des Nephrons	729	Struktur und Funktion	769
Intratubulärer Harnstrom	729	Funktionsstörungen	770
Stofftransport durch die Tubuluszellen	730	Extrarenale Funktionsstörungen	772
Renale Mechanismen zur Säure-Basen-Regulation	734	Spezielle Verlaufsformen und Stadien	772
Sekretion	736	Akute und chronische interstitielle Nephritis (Pyelonephritis)	
Hämodynamik	737	von H. HOLZGREVE	773
Harnkonzentrierung	740	Störungen tubulärer Partialfunktionen bei Erkrankungen des Nierentubulus	
Allgemeine Pathophysiologie	742	von J. HODLER	776
Glomeruläre Filtration und nephrotisches Syndrom		Wesen und Ursachen	776
von E. RENNER	742	Einteilung der funktionellen Tubulopathien	777
Verminderung des Glomerulusfiltrats	742	Einzelne Partialfunktionsstörungen des Nierentubulus	777
Erhöhung der Permeabilität	743	Akutes Nierenversagen	
Nephrotisches Syndrom	746	von E. BUCHBORN	784
Chronische Niereninsuffizienz und Urämie		Toxisch und allergisch bedingte Nephropathien	
von J. HODLER und C. VORBURGER	750	von H. EDEL und B. ALTMAYER	787
Wesen und Ursachen	750	Akutes, nephrotisches Nierenversagen	787
Nierenfunktion im Zustand der chronischen Niereninsuffizienz	750	Allergische Nephropathien	788
Auswirkung der chronischen Niereninsuffizienz auf die Zusammensetzung des Blutes	755	Phenacetinnephritis	789
Biochemische Ursachen des Urämiesyndroms	757	Schwangerschaftsnephropathie	
Pathophysiologische Auswirkungen der chronischen Niereninsuffizienz auf den Gesamtorganismus	757	von V. FRIEDBERG	790
Renalbedingte Hypertonie		Morphologie	790
von F. W. EIGLER	759	Funktion	791
Harnkonzentrierung		Nierenfunktion bei Allgemeinerkrankungen	
von E. BUCHBORN	764	von J. EIGLER	792
Phasen der Harnkonzentrierung	764	Ableitende Harnwege	
Funktionsprüfungen der Harnkonzentrierung	764	von K. F. ALBRECHT und F. W. EIGLER	796
Syndrome der gestörten Harnkonzentrierung	766	Tonus und Peristaltik	796
		Störungen von Tonus und Peristaltik	797
		Störungen der Blasenentleerung	799
		Literatur	800

Bewegungsapparat

Bindegewebe	806	Literatur	843
von F. HARTMANN und H. DEICHER		Muskulatur	848
Physiologische Grundlagen	806	von H. KAESER	
Vorkommen	806	<i>Muskeldystrophien</i>	848
Biochemie der Bindegewebe	806	Allgemeine Pathophysiologie	848
Makromolekulare Chemie der Bindegewebe	808	Spezielle Pathophysiologie	850
Rheologie der Bindegewebe	811	<i>McArdle-Krankheit</i>	851
Allgemeine Pathophysiologie	813	<i>Myotonie</i>	851
Spezielle Pathophysiologie	825	Allgemeine Pathophysiologie	851
Angeborene Störungen der Bindegewebe	825	Spezielle Pathophysiologie	852
Erworbene Störungen der Bindegewebe, Bindegewebserkrankungen	826		

<i>Hyper- und hypothyreotische Myopathien</i>	852	Aufgaben, Wachstum, Bau und Funktion des Knochens	861
Allgemeine Pathophysiologie	852	Methoden zur Untersuchung generalisierter Skeletaffektionen	862
Spezielle Pathophysiologie	853	Röntgendiagnostik	862
<i>Lähmungen bei Elektrolytverschiebungen</i>	854	Knochenbiopsie	863
Allgemeine Pathophysiologie	854	Stoffwechselfeldiagnostik	863
Lähmungen bei Kaliummangel und Kaliumintoxikationen	854	Allgemeine Pathophysiologie	864
Spezielle Pathophysiologie	854	Spezielle Pathophysiologie	865
<i>Funktionsstörungen der motorischen Endplatte</i>	857	Störungen der Skelettbilanz	865
Physiologische Grundlagen und allgemeine Pathophysiologie	857	Störungen im Aufbau der Knochengrundsubstanz	868
Spezielle Pathophysiologie	858	Störungen der Mineralisation	868
Literatur	859	Kombinierte Mineralstoffwechselstörungen (renale Osteodystrophien)	870
Skelet und Mineralstoffwechsel	861	Wachstumsstörungen des Skelets (Chondrodystrophien, fibröse Dysplasien u.ä.)	870
von H. G. HAAS		Umschriebene Skeletläsionen	870
Physiologische Grundlagen	861	Literatur	872

Nervensystem

Nervensystem	873	Schmerzen und Schmerzkrankheiten	898
redigiert von H. KAESER		von H. KAESER	
Motorische Störungen	874	Physiologische Grundlagen	898
von H. KAESER		Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	899
<i>Periphere neurogene Lähmungen</i>	874	Liquorveränderungen	902
Physiologische Grundlagen und allgemeine Pathophysiologie	874	von R. WÜTHRICH	
<i>Areflexie</i>	876	Physiologische Grundlagen	902
<i>Spastische Parese</i>	878	Produktion, Zirkulation und Resorption des Liquors und deren Veränderungen	902
Allgemeine Pathophysiologie	878	Allgemeine Pathophysiologie	902
Spezielle Pathophysiologie	878	Veränderungen der Liquorzusammensetzung	904
<i>Erkrankungen des extrapyramidalen Systems</i>	880	Spezielle Pathophysiologie	905
Physiologische Grundlagen	880	Liquorsyndrome	905
Allgemeine Pathophysiologie	881	Entmarkungskrankheiten	906
Spezielle Pathophysiologie	882	von R. WÜTHRICH	
Parkinson-Syndrom	882	Physiologische Grundlagen	906
<i>Wilson-Krankheit und Kupferstoffwechsel</i>	886	Allgemeine Pathophysiologie	906
Physiologische Grundlagen und allgemeine Pathophysiologie	886	Spezielle Pathophysiologie	907
Spezielle Pathophysiologie	886	Multiple Sklerose	907
<i>Zerebellum</i>	886	Andere Entmarkungskrankheiten	908
Physiologische Grundlagen	886	Vaskuläre Erkrankungen des Gehirns	909
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	887	von H. KAESER	
<i>Harnblase</i>	888	Physiologische Grundlagen	909
Physiologische Grundlagen und allgemeine Pathophysiologie	888	Allgemeine Pathophysiologie	909
Spezielle Pathophysiologie	889	Spezielle Pathophysiologie	910
Neurogene Blasenstörungen	889	Enzephalomalazie	910
Erkrankungen des peripheren Nervensystems	890	Schlaf- und Bewußtseinsstörungen	913
von H. KAESER		<i>Schlafstörungen</i>	913
<i>Polyneuropathien und Polyneuritiden</i>	890	von H. KAESER	
Allgemeine Pathophysiologie	890	Physiologische Grundlagen	913
Polyneuropathien	890	Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	913
Spezielle Pathophysiologie	892	<i>Bewußtseinsstörungen</i>	914
Polyneuritiden	895	von H. R. MÜLLER	
Refsum-Krankheit-(Heredopathia atactica polyneuritiformis)	896	Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	914
Abnorme Aktivität peripherer Nerven	896	Epilepsien	917
		von G. SCOLLO-LAVIZZARI	
		Physiologische Grundlagen und allgemeine Pathophysiologie	917
		Spezielle Pathophysiologie	917

Aphasie, Agnosie, Apraxie	920	Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	923
von H. KAESER		Limbisches System	926
<i>Aphasie</i>	920	von H. KAESER	
Physiologische Grundlagen	920	Physiologische Grundlagen und allgemeine	
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	921	Pathophysiologie	926
<i>Agnosie und Apraxie</i>	922	Spezielle Pathophysiologie	926
Physiologische Grundlagen	922	Literatur	927

Neoplasien

Neoplasien	934	Transport	937
von P. STRÄULI		Metastasenbildung	938
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	934	Stoffwechsel	939
Gut- und Bösartigkeit	934	Immunologische Vorgänge	941
Massenvermehrung (Wachstum)	935	Hämatologische Begleiterscheinungen	942
Lokale Ausbreitung und Metastasierung	936	Innere Sekretion und paraneoplastische	
Penetration	936	Syndrome	943
		Literatur	945

Vergiftungen

Vergiftungen	948	Herz und Kreislauf	953
von A. DÖNHARDT und W. BRAUN		Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt	956
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	948	Nieren	955
Atmung	948	Magen, Darm, Leber	961
Blut	951	Zentrales und peripheres Nervensystem	962
		Therapie	962
		Literatur	966

Physikalische Einwirkungen

Kälte und Wärme	970	Radiochemische und radiobiochemische	
von L. KOSŁOWSKI und F. KRAUSE		Reaktionen	981
Physiologische Grundlagen	970	Spezielle Pathophysiologie	981
Wärmehaushalt und Temperaturregulation	970	Ganzkörperbestrahlung	981
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie der		Teilkörperbestrahlung einzelner Organe	99
Kälte- und Wärmeschäden	971	Literatur	99
Kälteschäden	971	Elektrischer Strom	99
Wärmeschäden	977	von H. ANTONI	
Örtliche Wärmewirkung (Verbrennung und		Physiologische Grundlagen	99
Verbrühung)	979	Physiologisch-technische Bedingungen	99
Literatur	983	Allgemeine und spezielle Pathophysiologie	99
Ionisierende Strahlen	984	Unspezifische Stromeffekte und ihre Folge-	
von U. FEINE		erscheinungen	99
Physiologische Grundlagen	984	Spezifische Stromwirkungen auf erregbare	
Grundbegriffe der Strahlenbiologie	986	Organe	99
Allgemeine Pathophysiologie	986	Literatur	99

Sachverzeichnis	99
----------------------------------	----

Hypothalamus und Hypophyse

P. C. SCRIBA und K. SCHWARZ

Abkürzungsverzeichnis

ADH = Antidiuretisches Hormon = Vasopressin
Arg = Arginin
EPF = Exophthalmusproduzierender Faktor
Gly = Glycin
HHL = Hypophysenhinterlappen
HMG = »Human menopausal gonadotropin«
HPL = »Human placental lactogen«
HVL = Hypophysenvorderlappen
LATS = »Long acting thyroid stimulator«
LTH = Luteotropin = Prolactin
Lys = Lysin
Met = Methionin
NFS = Nichtveresterte Fettsäuren
NNR = Nebennierenrinde
OT = Oxytocin
PB¹²⁷I = »Protein bound iodine¹²⁷«
PMSG = »Pregnant mares serum gonadotropin«
T₃ = Trijodthyronin
T₄ = Thyroxin.
CRF, FSH-RF, GIF, GRF, LRF, MSH-RF, PIF, PRF und TRF s. Tab. 1, ACTH, FSH, GH, HCG, ICSH, LH, MSH, STH, TSH s. Tab. 1 und 2, ein H vor diesen Symbolen bedeutet: »Human«.

Physiologische Grundlagen

Anatomie

(Gliederung, Neurosekretion, neurovaskuläre Kette, Gefäßversorgung, zelluläre Lokalisation der HVL-Hormone)

Nach der Funktion unterscheidet man ein *Hypothalamus-Hypophysenhinterlappen-System* und ein *Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-System*. Bestimmte Kernareale (Nuclei supraopticus und paraventricularis) senden ihre Nervenfasern in den Hypophysenhinterlappen (67). Dieser Tractus supraopticohypophysialis hat sekretorische Eigenschaften in Form der *Neurosekretion* von Vasopressin und Oxytocin. Die sog. hypophysennahen Kernareale sind dagegen mit dem HVL nicht direkt, sondern durch die »*neurovaskuläre Kette*« verbunden. Im Bereich der Kontaktstellen der Nervenfasern mit den infundibulären Spezialgefäßen wurde Neurosekretion elektronenoptisch beobachtet (116). Die infundibulären Spezialgefäße sind durch *Portalgefäße* mit dem HVL verbunden. Bei der Ratte ließ sich Blut aus Hypophysenstielgefäßen sammeln und

in diesem der »thyrotropin releasing factor« nachweisen (14). Partielle Hypophysenstieldurchtrennungen führen zu gleichförmigen partiellen HVL-Infarkten; man kann also von »Straßen« zwischen Infundibulum und Hypophysenvorderlappen sprechen (6). Die funktionelle Bedeutung der Portalgefäße ist durch die Tatsache belegt, daß bei Hypophysenstieldurchtrennung nach Revaskularisation die HVL-Funktion wiederhergestellt wird (116). – Die *arterielle* Versorgung von Hypothalamus und Hypophyse erfolgt über je 2 obere und untere Aa. hypophyseae, welche angiographisch u.U. nachweisbar sind (50, 257, 345). Das *venöse* Blut aus der Hypophyse verläßt den Schädel über den Sinus cavernosus, die größeren Sinus und schließlich die Bulbi superiores der Jugularvenen (345).

Die Ergebnisse von Untersuchungen über die *Lokalisation der HVL-Hormone* in bestimmten Zelltypen sind schwierig zu ordnen. Die Aussagen beruhen auf lichtmikroskopischen Untersuchungen mit speziellen Färbetechniken (57) oder auf immunhistologischer Hormonlokalisation (107, 168, 214). Auch nach der Größe der Sekretionsgranula wurden die HVL-Hormone bestimmten Zelltypen zugeschrieben (218). Die funktionelle Betrachtungsweise wurde z.B. bei der Charakterisierung des »β₂-Thyrotroph« berücksichtigt; dieser Zelltyp nimmt bei Hypothyreose zu und bei Hyperthyreose ab (235). Legt man die Perameisensäure-Alcianblau-PAS-Orange-G-Technik zugrunde, so kann man aufgrund immunhistologischer Ergebnisse GH und Prolactin in azidophilen Zellen, ACTH in R-Zellen, LH in S₁- und FSH in S₂-Zellen lokalisieren, wobei die Lokalisation von TSH und MSH noch nicht geklärt ist (168). Ob die einzelne HVL-Zelle tatsächlich für die Synthese nur eines einzigen Hormons spezialisiert ist oder zumindest die Potenz zur Sekretion mehrerer Hormone aufweist, muß noch gesichert werden.

Regelmechanismen

(Regelkreis, Regulation – Steuerung, experimentelle Untersuchungen)

Die Terminologie des den Technikern längst geläufigen *Regelkreises* (Abb. 1) hat sich als besonders fruchtbar für die pathophysiologische Betrachtung

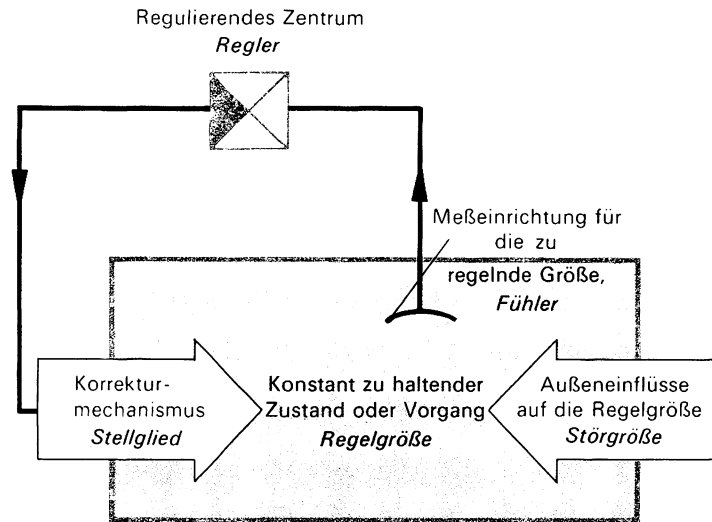


Abb. 1 Schematische Darstellung eines Regelkreises (aus Holzer, H.: Naturwissenschaften 50 [1963], 260)

tungsweise von endokrinen Krankheitsbildern erwiesen (131, 335, 339). Man bezeichnet die zu regulierende Größe als *Regelgröße* (z.B. Thyroxinspiegel im Plasma) und die wechselnde Größe des, um bei unserem Beispiel zu bleiben, Thyroxinschwundes als *Störgröße*. Ein *Fühler* hat die Aufgabe, die Regelgröße zu messen, und gibt seinen Meßwert laufend an den eigentlichen *Regler*, in unserem Beispiel das TRF-produzierende hypothalamische Kernareal weiter. Die erforderlichen Korrekturen erfolgen dann über das *Stellglied* (hier: TRF-TSH-Schilddrüsen-Achse). – Ist die Regelantwort nur von der Differenz Ist- zu Sollwert abhängig, so spricht man von *Proportionalregelung*; wird auch die Geschwindigkeit der Änderung des Istwertes berücksichtigt, so liegt eine *Differentialregelung* vor.

Wie kompliziert die Regulation der »Regelgröße« peripheres Hormon durch *Rückkopplung* (»feed back«) offenbar ist, geht aus Abb. 2 hervor. Die aus dem Hypothalamus stammenden hypophyseotropen Hormone (»releasing factors«) regeln die Sekretion der HVL-Hormone (glandotrope Hormone). Daß die Sekretion der glandotropen Hormone für sich bereits durch Rückkopplung geregelt ist, ist experimentell belegt (114, 230). Die HVL-Hormone regeln die Sekretion der peripheren Hormone durch die Zielscheibendrüse, wobei die für den Fühler zu messende Regelgröße offenbar nicht der gesamte Plasmagehalt des peripheren Hormons, sondern nur der biologisch aktive freie Anteil ist (Abb. 2). – Eine Rückkopplung existiert offensichtlich zwischen der Regelgröße freies peripheres Hormon einerseits und sowohl dem Regler Hypophysenvorderlappen als auch dem übergeordneten Regler hypothalamisches Kernareal andererseits (Abb. 2). Zahlreiche *experimentelle Untersuchungen* belegen die beschriebenen »feed back«-Phänomene (53, 110, 156, 230, 279).

Die Sekretion der hypophyseotropen Hormone wird ihrerseits durch neurale und humorale Stimuli sowie durch Pharmaka beeinflusst. Hier spricht man

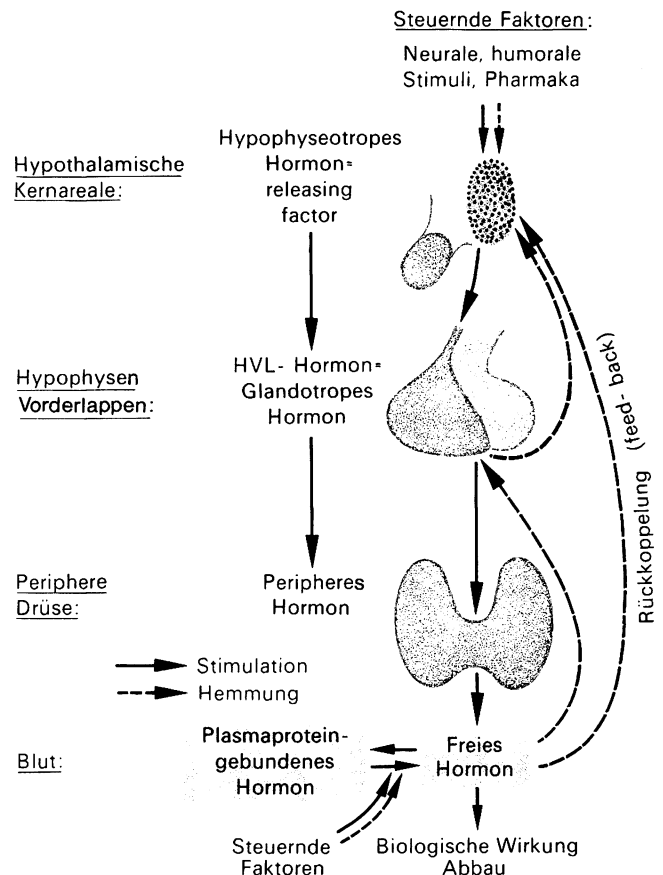


Abb. 2 Steuerung und Regelung der Sekretion glandotroper Hormone

jedoch, sofern Rückkopplungsphänomene nicht nachgewiesen sind, von *Steuerung* und nicht von *Regelung*. Die komplizierten Regelkreise (Abb. 2) unterliegen der *Steuerung* durch Histamin (153), Adrenalin (234), neurale Reize (215, 309) und weitere Faktoren (264).

Bestimmungsmethoden

(Biologische-radioimmunologische Bestimmungsmethoden)

Sichere Aussagen über die Physiologie und Pathophysiologie von Hypophyse und Hypothalamus sind nur möglich, wenn zuverlässige Bestimmungsmethoden für die Hormone dieser »endokrinen« Organe zur Verfügung stehen. Da alle diese Hormone Polypeptid- und Proteohormone sind, welche in aller kleinsten Mengen (Tab. 2) im Blut zirkulieren, kommen rein *chemische Bestimmungsmethoden* nicht in Betracht.

Außerordentlich zahlreiche Verfahren wurden angegeben, um die Aktivität dieser Hormone im menschlichen Plasma über ihre biologische Wirkung quantitativ zu erfassen (Tab. 2). Die Empfindlichkeit solcher *biologischer Bestimmungsmethoden* reicht im allgemeinen nicht aus, um z. B. Normalspiegel von ACTH im Nativplasma zu messen (189, 278, 299). Extrahiert man die zu messende biologische Aktivität aus größeren Mengen menschlichen Plasmas, so addiert sich zu der mäßigen Genauigkeit der biologischen Bestimmungsmethode noch die Unsicherheit einer vollständigen Extraktion des zu testenden Proteohormons (189).

Ein völlig neuer Weg wurde durch die Einführung der *radioimmunologischen Methoden* zur Bestimmung von Proteohormonen eröffnet. Diese Verfahren beruhen im Prinzip darauf, daß radioaktiv markiertes Hormon in vitro zu einem großen Teil durch einen gegen dieses Hormon gerichteten Antikörper gebunden wird. Setzt man diesem Gemisch von radioaktiv-markiertem Hormon und Antikörper steigende Mengen nichtmarkierten Hormons (Standard) zu, so konkurriert letzteres mit dem radioaktiv-markierten Hormon um die Bindungsstellen der Antikörper und verdrängt das markierte Hormon je nach Menge des zugesetzten Standards. Antikörpergebundenes und freies Hormon werden dann getrennt und ihre Radioaktivität gemessen. An der so gewonnenen Eichkurve läßt sich der unbekannte Hormongehalt eines zu testenden Plasmas anhand der Verdrängung des radioaktiven Hormons im Inkubationsgemisch messen. Leider hat auch diese Methode ihre Probleme (7a, 202). Biologische und immunologische Aktivität finden sich z. B. beim ACTH in ganz verschiedenen Anteilen des Moleküls (72, 138, 175, 346).

Hypothalamische hypophysiotrope Hormone = »releasing factors«

(Bestimmung, Struktur, Artspezifität)

Aus sauren Extrakten von Hypophysenstiel und Eminentia medialis wurden durch chromatographische Verfahren Faktoren (Tab. 1) dargestellt, die die Synthese und Sekretion der glandotropen Hormone im HVL stimulieren (79, 114, 211). Man *bestimmt* die Aktivität dieser »releasing factors« über ihre biologische Wirkung:

- CRF-Aktivität läßt sich z. B. an der peripheren Wirkung des vermehrt ausgeschütteten ACTH, also am Anstieg des Plasmacorticosterons bei der Ratte, erkennen.
- Die Stimulierung der ACTH-Synthese im HVL zeigt sich in einer Zunahme des hypophysären ACTH-Gehaltes.
- Für andere Hormone (FSH, LH, GH, TSH) wurde die Stimulation der Ausschüttung anhand einer Abnahme des HVL-Gehaltes gezeigt.

Tabelle 1 Hypophysiotrope Hormone — »releasing factors«

HVL-Hormon	Hypophysiotropes Hormon
ACTH Adrenokortikotropes Hormon	CRF »Corticotropin releasing factor«
MSH Melanophorenstimulierendes Hormon	MSH-RF »MSH releasing factor«
GH »Growth hormone« = STH	GRF »GH releasing factor«
Somatotropin	GIF »GH inhibiting factor«
Prolactin (Tauben)	PRF »Prolactin releasing factor«
Prolactin (Säuger)	PIF »Prolactin inhibiting factor«
TSH Thyreotropin	TRF »Thyrotropin releasing factor«
LH Luteinisierendes Hormon = ICSH »Interstitial cell-stimulating hormone«	LRF »LH releasing factor«
FSH Follikelstimulierendes Hormon	FSH-RF »FSH releasing factor«

Von der *Struktur* des α_1 - und α_2 -CRF weiß man, daß diese Hormone dem α -MSH sehr ähnlich sind; β -CRF ist dagegen mit dem Lysin-Vasopressin verwandt (36, 79, 113, 114, 211, 289). MSH-RF, TRF und LRF sind Polypeptide (56, 62, 79, 114, 210). Für den FSH-RF gilt, daß hypothalamische biogene Amine (338) ebenfalls die FSH-Sekretion stimulieren. Für GRF besteht bei biologischer Bestimmung die Gefahr einer Verwechslung mit Aminosäuren, welche ebenfalls die Wachstumshormonsekretion stimulieren (55, 79, 292). Patienten mit Hypophysenstielresektionen, z. B. wegen einer diabetischen Retinopathie, zeigten z. T. eine pathologische Laktation, so daß man das Vorliegen physiologischerweise inhibierender Faktoren für die GH-Sekretion (GIF) bzw. die Prolactinausschüttung (PIF) annimmt (79, 113, 290). – Neben den in Tab. 1 aufgeführten hypophyseotropen Hormonen wurde ein die Speichelsekretion stimulierender Faktor (Sialogen) aus dem Hypothalamus beschrieben (182). Da bisher *keine Artspezifität* der »releasing factors« bekannt wurde, nimmt man an, daß auch beim Menschen, bei dem bisher fast nur indirekte Beweise für hypophyseotrope Hormone vorliegen, diese vorkommen (291). Wie im folgenden näher ausgeführt, spielen sie im pathophysiologischen Denken und klinischen Handeln jedoch bereits eine beträchtliche Rolle.

Hypophysenhinterlappenhormone

(Vasopressin – Oxytocin, Struktur, biologische Wirkung, Bestimmung, Regulation und Steuerung der Sekretion, Inaktivierung, Streß bei Diabetes insipidus)

Oxytocin (OT) und *Vasopressin* sind Nonapeptide bzw. Octapeptide, wenn man die Cysteinmoleküle 1 und 6 als ein Cystin rechnet (Abb. 3). DU VIGNEAUD (333a) gelang 1954 nach der Klärung der Struktur die Synthese dieser Peptidhormone. Vasopressin wird besser *antidiuretisches Hormon* (ADH) oder *Adiuretin* genannt, da die vasopressorische Wirkung nur mit 10^8 mal höheren Dosen als der antidiuretische Effekt erhalten wird (21, 34). Man kann eine phylogenetische Reihe der HHL-Hormone auf-

stellen (122, 285), nach der das Schwein, welches ein Lys^8 -Vasopressin gegenüber dem Arg^8 -Vasopressin aller anderen Säuger aufweist, das fortschrittlichste Tier unter den Säugern ist.

Die *biologischen Wirkungen* der HHL-Hormone werden in *ADH-Wirkungen*, nämlich Antidiurese und Vasokonstriktion der sog. Kapazitätsgefäße der Haut und des Pfortaderkreislaufes (21), und *OT-Wirkungen* eingeteilt. Oxytozische Wirkungen sind:

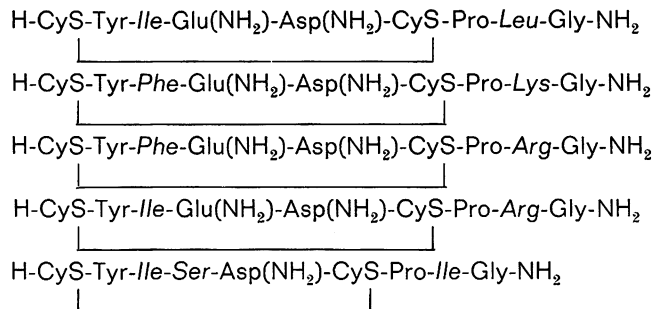
- Kontraktion der glatten Muskulatur des Uterus.
- Milchejektion durch Kontraktion der glatten Muskulatur der Brustdrüse.
- Hypertensive Wirkung bei Vögeln (21).

Oxytocin weist etwa 1% der ADH-Aktivität des Vasopressins und Arg^8 -Vasopressin etwa 10% der oxytozischen Aktivität des OT auf (21, 34). Das Überlappen der biologischen Wirkungen bei den verschiedenen Peptiden hat man bei der Synthese von *Analogen* zu den natürlichen HHL-Hormonen ausgenutzt, welche beispielsweise eine besonders intensive vasokonstriktorische Wirkung für therapeutische Zwecke aufweisen (21).

ADH ist das einzige Hormon, das eine maximale renale Reabsorption von freiem Wasser ermöglicht. ADH steigert die Durchlässigkeit des distalen Nephrons für Wasser und damit die Wasserrückresorption (34, 244). Der biochemische Wirkungsmechanismus des ADH scheint eine Aktivierung der Adenylcyclase zu beinhalten (178, 244). Seine biologische *Bestimmung* erfolgt über die *antidiuretische Wirkung* (49, 121, 302), z. T. an Ratten mit hereditärem Diabetes insipidus. Biologisch bestimmte, menschliche Normalspiegel liegen zwischen 0,2 und $0,4 \mu\text{E}/\text{ml}$ Plasma. Im Durstversuch steigen die Spiegel bis auf 0,9 bis $1,0 \mu\text{E}/\text{ml}$ an (121, 302). – *Oxytocin* wird biologisch anhand der *Milchejektionsaktivität* bestimmt (76). – Versuche, ADH und OT im menschlichen Plasma *immunologisch* zu messen, liegen vor (95, 288, 332). Die bisher angegebenen immunologischen Verfahren lassen aber Bestimmungen von Plasmaspiegeln der HHL-Hormone noch nicht zu.

Auf *spezifische Reize* hin beobachtet man eine *getrennte Sekretion* der beiden *HHL-Hormone* beim Menschen (86, 91, 120). Saugen an den Mamillen

Abb. 3 Schematische Strukturformel der 5 bis heute in der Natur nachgewiesenen neurohypophysären Hormone unter Verwendung der üblichen Abkürzungen für Aminosäurereste. Von oben nach unten: Oxytocin, Lysin-Vasopressin (= Phenylalanin³-Lysin⁸-Oxytocin), Arginin-Vasopressin (= Phenylalanin³-Arginin⁸-Oxytocin), Vasotocin (= Arginin⁸-Oxytocin) und Ichthyotocin oder Isotocin (= Serin⁴-Isoleucin⁸-Oxytocin) (aus Berde, B., A. Cerletti: Klin. Wschr. 42 [1964] 1159).



oder Zervixdilataion ist von OT-Sekretion (76) gefolgt, Verabreichung von hypertoner Kochsalzlösung oder von Nicotin führt zur Ausschüttung von ADH. Alkohol hemmt dagegen die ADH-Sekretion. Für die Regulation der ADH-Inkretion sind *Osmorezeptoren* im ZNS und Volumenrezeptoren im linken Vorhof und in den Vv. pulmonales verantwortlich (302, 303, 332 a). Die Osmorezeptoren sind besonders empfindlich, schon bei einer Zunahme der Osmolarität um 2% kommt es zur Antidiurese (302). Bei Blutvolumenexpansion ist die osmotische Schwelle für eine ADH-Sekretion (normal etwa 285 mOsm/kg) erhöht (228). Eine Reduktion des Blutvolumens um 9% führt zu einem 6fachen Anstieg der ADH-Sekretion (302), wobei der Blutverlust gleichzeitig ein spezifischer Reiz für eine Ausschüttung von ACTH und Kortikosteroiden sowie von Renin und Aldosteron (223) ist.

ADH scheint beim Menschen fast nicht plasma-proteingebunden zu sein, wobei dieses Ergebnis jedoch sehr von der angewandten Methode abhängt (176). ADH wird in Leber und Nieren sehr schnell inaktiviert; die *Plasmahalbwertszeit* von exogenem, intravenös injiziertem ADH beträgt 5 bis 7 Minuten, die von OT weniger als 15 Minuten (76, 95, 176). Endogenes ADH scheint eine etwas längere Halbwertszeit (16 Minuten) zu haben (176).

Da β -CRF strukturell dem ADH ähnelt, ist theoretisch denkbar, daß man bei Patienten mit *Diabetes insipidus* eine verminderte ACTH-Sekretion im Streß findet. Bei Menschen mit Diabetes insipidus ist die Kortikosteroidsekretion im Streß jedoch nicht vermindert (22, 23). Bei Ratten mit hereditärem Diabetes insipidus findet sich dagegen eine verminderte Corticosteronsekretion beim Ätherstreß (212).

Hypophysenvorderlappenhormone

Adrenokortikotropes Hormon (ACTH)

(Artspezifische Struktur, Synthese, Inaktivierung, Serumproteinbindung, Antikörperbindung, Standardisierung, biologische Wirkungen, extraadrenale Effekte, 24-Stunden-Rhythmus, Streß)

ACTH (Tab. 2) wird im HVL gebildet, ein Präcorticotropin wurde beschrieben (51). Die *ACTH-Struktur* (Abb. 4) ist geklärt, es besteht eine *Spezies-spezifität* bezüglich Struktur und Antigenität, nicht aber bezüglich der biologischen Wirkung. Mehrere Gruppen haben sich um die chemische Synthese von ACTH bemüht (130, 185, 298), die *Vollsynthese* gelang zuerst SCHWYZER (297). – Nachdem bei Behandlung mit extraktivem ACTH 5% der Patienten Überempfindlichkeitsreaktionen zeigten und dieselben Patienten mit positiven Hauterscheinungen keine Reaktion gegen synthetisches ACTH zeigten (40), sollte das synthetische ACTH bei der medizinischen Anwendung zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken bevorzugt werden. Ein Einzelfall mit Allergie gegen synthetisches ACTH (232) wurde allerdings beschrieben.

Radioaktives ACTH wird schnell in der Niere akkumuliert und *inaktiviert* (42, 239). In welchem Ausmaß endogenes ACTH an Serumproteine in vivo gebunden ist und ob durch eine solche Bindung die biologische Wirkung von ACTH gemindert wird, ist noch nicht zu übersehen (337). – Bei Behandlung von Patienten mit Depot-ACTH, wie sie zur Besserung der Suppression der NNR-Funktion nach Kortikoidlangzeittherapie durchgeführt wurde, bil-

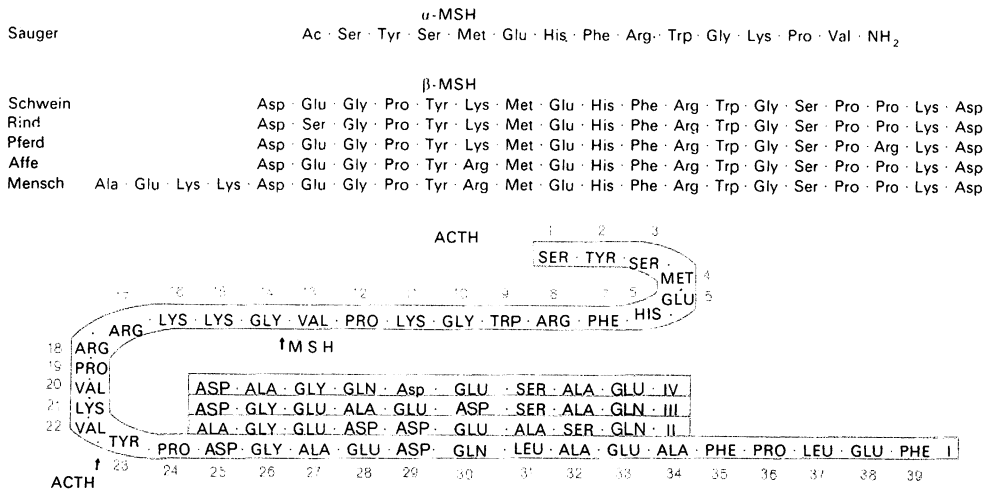


Abb. 4 Aminosäuresequenz von MSH und ACTH verschiedener Spezies. — In der unteren Hälfte der Abbildung ist die Aminosäuresequenz von I = Schweine-, II = Schafs-, III = Rinder- und IV = menschlichem ACTH wiedergegeben. Die Pfeile zeigen den Teil der Peptidkette, der bereits eine biologische MSH- bzw. ACTH-Wirkung hat (aus Hofmann, K.: Ann. Rev. Biochem. 31 [1962], 213, ergänzt nach Documenta Geigy, wissenschaftliche Tabellen, 1968)

Tabelle 2 Menschliche HVL-Hormone

Symbol	Name	Molekular- gewicht	% N (Zahl der Amino- säuren)	% KH	Biologische Bestimmung**	Normale Plasma- spiegel*** biologisch bestimmt	Normale Plasma- spiegel*** radioimmuno- logisch bestimmt	Plasma- halbwert- zeit
ACTH	Adrenokortiko- tropes Hormon Corticotropin	4 600	(39 AS) Abb. 4	—	Corticosteron- sekretion in die NN-Vene akut hypophysecto- mierter Ratten (195)	0–5 µE/ml (9 Uhr, 189)	4–9 µE/ml, morgens (346)	Exogen 5–13 Minuten (106, 226, 268, 343) endogen länger (299,346)
β-MSH	Melanozyten- stimulierendes Hormon	2 600	(22 AS) Abb. 4	—	Pigmentierung der Froschhaut (Rana pipiens) (139, 140)	?	?	?
HGH = STH	»Human growth hormone« Somatotropin	21 500	(188 AS) Abb. 5	—	Tibiatest: Breite des epiphysären Knorpels hypo- physektomierter Ratten (109)	?	0–3 ng/ml (94, 109)	Endogen 20–30 Minu- ten (94)
TSH	Thyreotropin	28 000	13,9%	13,9	¹³¹ I-Ausschüt- tung der Mäuse- schilddrüse (46)	0,166 nE/ml (?) (46)	1–5 ng HTSH/ ml (243)	Exogen 39– 68 Minuten Endogen 90– 130 Minuten (243)
FSH	Follikelstimulie- rendes Hormon	29 000	?	7,4*	Augmentation der Ovargewichts- zunahme durch HCG, hypophys- ektomierte Ratten(7a, 317)	nur HPG = humanes Plasmagona- dotropin, d. h. Totalgonado- tropin (10, 78)	4,14 m IE/ ml****	Etwa 60 Mi- nuten (12)
LH = ICSH	Luteinisierendes Hormon = »Inter- stitial cell stimu- lating hormone«	28 000	?	4,5*				
HCG	Humanes Choriongonado- tropin	30 000	10,5	19,7	Uterus- oder Ovargewicht unreifer Mäuse oder Ratten = Totalgonadotro- pine (10, 319)	—	—	Mehrere Stunden

* In angereicherten FSH/LH-Präparaten wurden Galactose, Mannose, Fucose, Sialinsäure, Glucosamin und Galactosamin identifiziert (10).

** Bei guter Spezifität reicht die Empfindlichkeit meist für die Bestimmung normaler Plasmaspiegel ohne Anreicherung nicht aus.

*** Normale Plasmaspiegel sind von einer genauen Definition der »Normalbedingungen« abhängig. Tageszeit, Ernährung, Alter, Geschlecht u. a. Faktoren haben z. T. erhebliche Einflüsse (s. oben).

**** Werte von normalen jungen Männern, ausgedrückt in m IE HMG-IRP₂/ml Serum (7a, 78).

deten diese Patienten Antikörper gegen ACTH. Die *Proteinbindung* von ACTH an solche Antikörper führt zu einer erheblichen Verlängerung der Plasma-halbwertszeit und ferner zu erhöhten endogenen ACTH-Spiegeln (75).

Die *biologische Aktivität* von ACTH-Peptiden wird über den Ascorbinsäureschwund aus der Nebenniere der hypophysectomierten Ratte oder in vitro über die Steigerung der Corticosteronsekretion von Nebennierenschnitten *standardisiert* und mit inter-

nationalen Standardpräparaten verglichen (236). Synthetisches β^{1-39} -Corticotropin, 2 AcOH , $32 \text{ H}_2\text{O}$, $M = 5264$ hat eine Aktivität von 140 E/mg (297, 298).

Biologische Wirkungen des ACTH sind: Steigerung der Kortikosteroidsynthese und -sekretion, adrenale Ascorbinsäureausschüttung und Steigerung der Nebennierendurchblutung und -größe (202). Die biochemischen Wirkungsmechanismen des ACTH in der NNR sind noch nicht restlos gesichert (202). – *Extraadrenale Effekte* des ACTH, wie Stimulation der Fettgewebslipolyse und Steigerung der Insulinsekretion (32, 66, 181, 198, 314), haben wahrscheinlich keine pathophysiologische Bedeutung.

Der *24-Stunden-Rhythmus* der Sekretion der Kortikosteroide (27, 189) und des ACTH (72, 270) zeigt ein Maximum der Ausschüttung dieser Hormone in den frühen Morgenstunden. Welche Faktoren für die Steuerung der durch Rückkopplung geregelten Funktion der Hypothalamus-HVL-NNR-Achse (Abb. 2) in einer 24-Stunden-Rhythmik verantwortlich sind, ist noch nicht geklärt. – Auch *jahreszeitliche Rhythmen* haben einen Einfluß auf die Funktion dieses Systems. Bei Ratten finden sich im Sommer deutlich größere Nebennierengewichte, wobei noch ganz ungeklärt ist, welche pathophysiologische Bedeutung diese jahreszeitlichen Rhythmen, z. B. für die endokrinologische Diagnostik, haben. – Die *tägliche ACTH-Sekretion* liegt normalerweise unter 1 E pro Tag und scheint also nur einen Teil des hypophysären ACTH-Gehaltes von 20 bis 80 E/g Frischgewicht zu betragen (112, 189, 240).

Im *Streß* finden sich erhöhte Plasma-ACTH-Spiegel, ohne daß vorher der Plasmagehalt an freiem, biologisch aktivem Cortisol absinkt (111). Hier herrscht also kein einfacher Rückkopplungsmechanismus, sondern steuernde Faktoren (Abb. 2) führen zu vermehrter Sekretion von ACTH. Schon etwa 1 Minute nach einem Streß nahm die CRF-Aktivität in der Eminentia medialis zu, wobei Cortisol in Dosen, die die streßbedingte Zunahme der ACTH-Sekretion unterdrückten, auch den durch den Streß verursachten Anstieg des CRF-Gehaltes verhinderte (333). Die Minderung der streßinduzierten Mehrausschüttung von ACTH durch Kortikosteroide tritt nach einer Latenzzeit von 2 bis 4 Stunden auf (111). – Pyrogene bewirken eine vermehrte Ausschüttung von Kortikosteroiden und von Wachstumshormon. Hier handelt es sich jedoch nicht um eine Wirkung des Fiebers an sich, sondern um die eines unspezifischen Streß, da z. B. beim Ätiocholanolfieber weder Kortikosteroide noch GH vermehrt sezerniert werden (158). – Eine Potenzierung des Cortisolanstieges erfolgt im Streß durch eine gleichzeitige Abnahme der Transcortinkapazität, was zu einer Zunahme des freien, biologisch aktiven Cortisols (Abb. 2) führt (304). – CANNON prägte den Begriff der Notfallfunktion des Nebennierenmarkes, welches mit seinen Katecholaminen u. a. steuernd,

und zwar stimulierend, in den Regelkreis Hypothalamus-HVL-NNR eingreifen kann (41). – Die ACTH-Spiegel, die im Streß erreicht werden, sind nicht annähernd so hoch wie z. B. die von adrenalectomierten CUSHING-Patienten (189).

Melanophorenstimulierendes Hormon (MSH) und Melatonin

(Struktur, Wirkung, Steuerung der Hautfarbe, weitere HVL-Hormone – LMS, Fraktion H, Lipotropin u. a.)

Auch für MSH (Tab. 2) sind strukturelle Artunterschiede bekannt. α -MSH besteht aus 13 Aminosäuren (Abb. 4), das N-terminale Serin ist azetyliert. α -MSH fand sich bei allen Säugern, es gleicht in seiner Aminosäurezusammensetzung den ersten 13 Aminosäuren des ACTH, das seinerseits bei Azetylierung des N-terminalen Serins keine ACTH-Aktivität bei beträchtlicher MSH-Aktivität zeigt (129, 180). Auf äquimolarer Basis hat ACTH $1/40$ der Pigmentwirkung von α -MSH. – *Menschliches β -MSH* besteht aus 22 Aminosäuren (Abb. 4) und entspricht vom Met¹¹ bis zum Gly¹⁷ dem Met⁴ bis Gly¹⁰ des ACTH (129). Synthetisches menschliches β -MSH hat eine Aktivität von $1,2$ bis $4 \times 10^9 \text{ E/g}$, bezogen auf einen internationalen Standard (298).

MSH, früher Intermedin genannt, steigert die *Pigmentdispersion*, das ist die Verteilung der perinukleären Aggregationen von Pigmentkörnern in Melanozyten, und führt so zu einer Bräunung der Haut (139). Neben dieser zentralen Steuerung der Hautfarbe besteht eine periphere Steuerung der Pigmentneubildung, wobei z. B. ultraviolettes Licht die Neubildung von Melanin aus Tyrosin steigert. In der Gravidität sind die MSH-Spiegel erhöht. MSH macht die normale Haut dunkler, die depigmentierte Haut bei Vitiligo dagegen nicht.

Der wirksamste Antagonist des MSH ist das *Melatonin* der Epiphyse. Melatonin ist N-Acetyl-5-Methoxy-Tryptamin und entsteht aus Tryptophan (139, 183, 344). Antagonistisch zum MSH wirken auch die Katecholamine (139), bei Sympathektomie findet sich eine leichte Dunklung der Haut im betroffenen Gebiet (184). – Es ist noch offen, in welcher Weise Melatonin die Gonadotropinsekretion des HVL beeinflusst (80).

Ob die aus tierischen Hypophysen isolierten *lipolytisch wirksamen Peptidhormone* (LMS = »lipid mobilizing substance«, Fraktion H, Lipotropin) beim Menschen eine pathophysiologische Bedeutung haben, ist nicht geklärt (12, 186, 276).

Auch weitere, wenig charakterisierte HVL-Hormone (diabetogenes adenohipophysäres Polypeptid und Insulotropin [9]) lassen sich noch nicht sicher einordnen. HVL-Extrakte enthalten u. a. Vorstufen von bekannten Hormonen und Verunreinigungen mit diesen (12).

Wachstumshormon (GH, STH) und verwandte Hormone

(HGH, Artspezifität, Struktur, biologische Bestimmung; »sulfation factor«, radioimmunologische HGH-Bestimmung, biologische Wirkungen, Steuerung des Wachstums, Proteinsynthese, Insulinunterempfindlichkeit, HOUSSAY-Phänomen, lipolytische Wirkung, Steuerung der GH-Sekretion, Streß; »human placental lactogen« = HPL, Schwangerschaftsdiabetes, Prolactin)

Wachstumshormon ist durch eine sehr stabile biologische Aktivität und eine ausgesprochene *Artspezifität* charakterisiert. Bei Affen und Menschen ist nur Primaten-GH wirksam. 4,4 bis 10% des Trockengewichtes der menschlichen Hypophyse sind HGH (12, 179, 260). Der tägliche HGH-Ruheumsatz beträgt nur einen kleinen Teil dieser Menge, nämlich 0,5 bis 0,8 mg HGH (94). HGH ist ein einkettiges Proteohormon (Tab. 2) mit zwei Disulfidbrücken zwischen Cys⁶⁸-Cys¹⁶² und Cys¹⁷⁹-Cys¹⁸⁶; die *Struktur* (Abb. 5) wurde von LI u. Mitarb. geklärt (187).

Die *biologische Bestimmung* von GH (Tab. 2) erfolgt mit dem leider unempfindlichen Tibiastest (109). Die biologische Standardisierung von HGH-Präparaten wird über die Gewichtszunahme von hypophysectomierten Ratten bei subkutaner Injektion vorgenommen (94). – Bei der Suche nach biologischen Bestimmungsmethoden stieß man auf den sog. »sulfation factor« (52). Es handelt sich um einen Serumfaktor, der den Einbau von radioaktivem Schwefel in Knorpelstückchen beschleunigt, was zugesetztes GH *in vitro* selbst nicht kann. Dieser »sulfation factor« ist bei Akromegalie, Diabetes

mellitus und Gravidität im Serum vermehrt, er fehlt bei Hypophysectomie und tritt bei GH-Behandlung von Hypophysectomierten im Serum wieder auf.

Besonders gut untersucht sind die *radioimmunologischen Bestimmungsmethoden für HGH* (31, 94, 108, 109, 201, 331). Auch hier zeigt sich die Speziespezifität des GH. Als Beweise für die Spezifität der HGH-Bestimmung gelten die beobachteten erhöhten Spiegel bei Akromegalie, ihr Absinken nach Hypophysectomie und die Tatsache, daß bei Verdünnung von Plasma und HGH-Standard parallele Meßkurven resultieren (94). Einige Autoren fanden bei Frauen höhere HGH-Spiegel als bei Männern (31, 331), während andere Autoren diese Geschlechtsunterschiede nicht beobachteten (94, 109).

Die *biologischen Wirkungen* des HGH sind an den klinischen Bildern Akromegalie, hypophysärer Riesenwuchs und Minderwuchs (s. S. 271) abzulesen. HGH ist für das normale Wachstum erforderlich. Neugeborene haben hohe HGH-Spiegel, während Kinder jenseits des 4. Lebensjahres und Erwachsene gleichhohe HGH-Ruhepiegel haben. Ob ein höherer HGH-Anstieg bei Belastungen und somit ein höheres Integral der täglichen HGH-Sekretion oder eine gesteigerte Gewebsempfindlichkeit für die *Steuerung des Wachstums* der Kinder verantwortlich ist, ist nicht geklärt (94). HGH kann die Plazentarschranke nicht passieren (94); ob intaktes HGH im Urin ausgeschieden wird, ist umstritten (93, 282).

Der wachstumsfördernden Wirkung dieses Hormons entspricht eine Steigerung der Stickstoffretention durch GH, welche allerdings größer ist als die anabole Wirkung (12). Bezüglich der *Steigerung des*

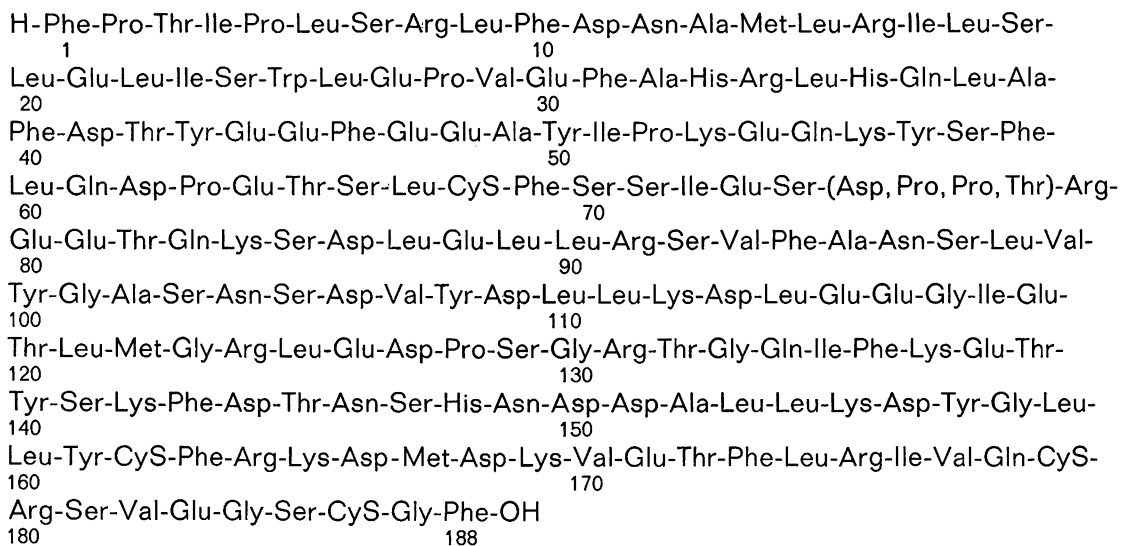


Abb. 5 Aminosäuresequenz von menschlichem Wachstumshormon (aus LI, C. H., u. Mitarb.: J. Amer. chem. Soc. 88 [1966] 2050)

Aminosäuretransports und -einbaus in Protein wirkt GH synergistisch zum Insulin (12, 261). Biochemische Untersuchungen über die Kontrolle der Biosynthese von Protein und Nucleinsäuren durch Wachstumshormon kommen aus zahlreichen Laboratorien (163, 164).

Auf den *Kohlenhydratstoffwechsel* wirkt GH antagonistisch zum Insulin. So zeigt sich eine verminderte Glucoseaufnahme durch Rattendiaphragmen in vitro nach vorheriger intravenöser Behandlung der Ratten mit GH (98). Ebenfalls artspezifisch führt die Injektion von GH zu *Insulinunterempfindlichkeit* und evtl. zu Minderung der Glucosetoleranz (159, 199, 200, 261). Beim Menschen wird ein bestehender Diabetes mellitus durch Wachstumshormon in einer Dosis, die unterhalb der Wachstumsdosis liegt, infolge des Insulinantagonismus verschlechtert, so daß u. U. eine Ketoazidose resultiert. Bei Normalpersonen zeigen dagegen auch hohe GH-Dosen u. U. keinen Effekt auf die Glucosetoleranz bei wesentlicher Steigerung der Insulinsekretion unter Glucosebelastung (52, 199, 200). Man unterscheidet daher eine insulinogene von der diabetogenen Wirkung des GH und postuliert, daß ein manifester Diabetes mellitus nur bei Akromegalien, die Prädiabetiker sind, auftritt. Diese Patienten zeigen nach i. v. Glucosebelastung eine verzögerte und verminderte Insulinsekretion, die auch nach Hypophysektomie persistiert (199). Unter dem *HOUSSAY-Phänomen* versteht man die Tatsache, daß beim total pankreatektomierten Hund eine Hypophysektomie zu einer wesentlichen Besserung des Diabetes mellitus führt und GH diesen Diabetes mellitus wieder verschlechtert (253). – Nicht ganz klar ist die *lipolytische Wirkung* des GH, das den NFS-Spiegel nach einer Latenzzeit von 2 bis 4 Stunden erhöht, wobei Kortikosteroide eine permissive Rolle spielen (99, 325). Bei ADDISON-Patienten tuberkulöser Genese und bei totaladrenalektomierten Patienten findet sich ein normaler Anstieg der GH-Sekretion nach 2-Desoxy-D-Glucose (Simulation einer Hypoglykämie) ohne den beim Normalen zu beobachtenden Anstieg der Adrenalin ausschüttung im Urin (334a) und ohne den normalen Anstieg der NFS im Plasma. Bei diesen Patienten wirkt GH also nicht unmittelbar lipolytisch (104). Wieweit die lipolytische Wirkung von GH bei längerem Fasten nur eine Folge des Fehlens von Insulin bzw. seiner antilipolytischen Wirkung ist, wobei auch der anabole Synergismus von GH und Insulin ausfällt, oder ob GH selbst durch Steigerung der Lipolyse ein diabetogenes Hormon ist, muß also zunächst noch offenbleiben. – Ungeklärt ist auch die Bedeutung der ganz erheblichen Spontanschwankungen des HGH-Spiegels. Die NFS-Spiegel sind schlecht zum HGH-Spiegel korreliert (259).

Fasten (60 Stunden) führt zu einem *Anstieg* des normalen *HGH-Spiegels* (Tab. 2) auf z. B. 8 ng/ml, eine *Insulinhypoglykämie* nach 30 Minuten zu einem

Anstieg auf 25 bis 50 ng/ml (94, 250). Der Anstieg der GH-Sekretion folgt dabei dem Blutzuckerminimum (Glucose-Nadir), wobei allerdings eine schlechte Korrelation zwischen Blutzucker und HGH-Spiegel besteht (94, 207, 250). Erst wenn hypoglykämische Symptome auftreten, kommt es zu einem Anstieg der GH-Sekretion (207), so daß man annimmt, daß der unspezifische Streß eher als der Blutzuckerabfall selbst steuernd in die GH-Sekretion eingreift. Auch Tolbutamid steigert die Ausschüttung von HGH (31). – Verschiedene *Aminosäuren* stimulieren die GH-Sekretion, und zwar unabhängig von Blutzuckerschwankungen (47, 94, 160, 247, 250, 262). Auf dieser Beobachtung beruht der i. v. Argininprovokationstest zur Diagnose eines Hyposomatotropismus (247).

Die Steuerung der HGH-Sekretion im *Streß* ist komplex. Körperliche und psychische Belastungen steigern die GH-Sekretion (94, 250), *Adrenalin* führt dagegen zu keiner Stimulation der GH-Sekretion (94). Die Insulinhypoglykämie steigert die GH-Sekretion, wie erwähnt, bei gleichzeitiger Abnahme des GH-Gehaltes im HVL und des GRF-Gehaltes im Hypothalamus der Ratte (154). – Weniger klar sind die Beziehungen zwischen Kortikosteroidsekretion, die im Streß erhöht ist, und GH-Sekretion. *Kortikosteroide* vermindern die GH-Sekretion bei gleichbleibendem GH-Gehalt im HVL und Abnahme des GRF-Gehaltes im Hypothalamus (231). Dieser Befund ist für die Klinik insofern wichtig, als bei Kortikoidlangzeittherapie von Kindern eine beträchtliche *Minderung der Wachstumsrate* beobachtet wird, die bei antiphlogistisch gleich wirksamer ACTH-Behandlung nicht gesehen wird (83). Die Hemmung der GH-Sekretion durch Kortikosteroide spielt wahrscheinlich nur bei höheren Kortikoiddosen, nicht aber im Streß eine Rolle.

Komplex sind auch die Beziehungen zwischen GH und Laktation. Die Plazenta produziert ein lakto genes Hormon (*HPL* = »human placental lactogen«), welches in seiner Wirkung mit dem GH überlappt. HPL potenziert die diabetogene und somatotrope Wirkung von GH (148). HPL ist für den Insulinantagonismus in der Gravidität und den sog. *Schwangerschaftsdiabetes* sicher von Bedeutung (283). HPL weist bei der radioimmunologischen Bestimmung von HGH eine gewisse Kreuzreaktion auf, was die früheren Beobachtungen von erhöhten GH-Spiegeln in der Gravidität teilweise erklärt (52, 94, 313). HPL läßt sich heute radioimmunologisch von HGH differenzieren (94).

Das *Prolactin* ist besonders reichlich in Schafshypophysen enthalten. Bei anderen Spezies findet sich weniger, bei Primaten und Menschen ist es bisher nicht vom GH getrennt worden. Prolactin steigert das Gewicht der Kropfdrüse der Taube und führt beim Säuger zur Reifung der azinären Drüsenzellen der Mammæ und zum Beginn der Milchsekretion, für deren Erhaltung Oxytocin notwendig ist. Bei

Ratten und Mäusen ist Prolactin luteotrop, woher der ältere Name *Luteotropin* = LTH stammt. Beim Menschen ist LH das luteotrope Hormon. Da die Prolactinaktivität verschiedener HGH-Präparationen nicht gleich ist, muß vielleicht doch mit einem eigenen menschlichen Prolactin gerechnet werden, wobei dessen Bedeutung für die radioimmunologische Bestimmung von HGH noch abgeklärt werden muß (328).

Thyreoidestimulierendes Hormon (TSH)

(Glykoproteinstruktur, Artspezifität, biologische Wirkungen, biologische und radioimmunologische Bestimmung, Regulation des HTSH-Spiegels, exophthalmusproduzierender Faktor [EPF])

Die Extraktion von Hypophysenvorderlappen ergibt Thyreotropinpräparate, die aus mehreren Komponenten etwa gleichen Molekulargewichtes und ähnlicher chemischer Zusammensetzung, aber unterschiedlicher elektrophoretischer Beweglichkeit bestehen. Die Inhomogenität »reiner« Hormonpräparationen in der Stärkegelelektrophorese muß aber nicht unbedingt das Vorliegen von Verunreinigungen anzeigen, es gibt elektrostatisch »verschiedene« Formen einer reinen Hormonpräparation (73). Der Proteinanteil dieses ersten der zu besprechenden *Glykoproteide* (Tab. 2) enthält kein Tryptophan, eine terminale Aminosäure wurde bisher nicht gefunden. Reinste Präparationen weisen eine Aktivität von 20 bis 30 IE/mg auf; bei Reinigung bis auf 100 IE/mg sind die Präparationen instabil (243). TSH wird am Mäuseschilddrüsengewicht oder indirekt anhand der Metamorphose von Amphibien standardisiert. Es weist ausgesprochene *Artspezifität* auf (243).

Die *biologischen Wirkungen* von TSH bestehen in einer Steigerung der Schilddrüsendurchblutung (44), einer Steigerung der Organifikation des in der Schilddrüse gespeicherten Jodids, die vor der Jodidclearance zunimmt (307), und einer bevorzugten Steigerung der T_3 - gegenüber der T_4 -Sekretion (208). Untersuchungen zum biochemischen Wirkungsmechanismus von TSH zeigen, daß die Glucoseoxydation in der Schilddrüse durch einen Anstieg des TPN-Spiegels zunimmt (74). – Die tägliche Sekretion von TSH beträgt bei Normalen 109 µg/Tag, also etwa die Hälfte des TSH-Gehaltes des HVL (18, 123, 243).

Probleme der *biologischen und radioimmunologischen TSH-Bestimmungen* wurden kürzlich von ODELL u. Mitarb. (243) zusammenfassend dargestellt. Kreuzreaktionen mit HMG und HCG lassen sich durch Absorption der HTSH-Antiseren eliminieren (243). Der normale HTSH-Spiegel (Tab. 2) liegt zwischen < 1 und 5 ng/ml Plasma.

Unter Östrogenbehandlung von Patienten findet sich ein erhöhtes PB^{127I} bei normalem freiem Anteil

der Schilddrüsenhormone im Plasma und bei genetisch bedingtem Mangel an thyroxinbindendem Globulin (TBG) ein niedriges PB^{127I} ebenfalls mit normalem freiem Anteil der Schilddrüsenhormone. In beiden Fällen ist der HTSH-Plasmaspiegel normal, woraus klar hervorgeht, daß für die *Regulation des HTSH-Spiegels* der freie Anteil der Schilddrüsenhormone und nicht der gesamte Plasmagehalt (Abb. 2) verantwortlich ist (243, 266). – Ein Tagesrhythmus der TSH-Sekretion wurde nicht gefunden; ein jahreszeitlicher Rhythmus läßt sich vermuten. Änderungen des Blutzuckerspiegels beeinflussen den TSH-Spiegel nicht (243). – Wird bei der Ziege das präoptische Wärmeverlustzentrum gekühlt, so kommt es zu einem Anstieg der PB^{131I} -Ausschüttung, der Adrenalin- und Noradrenalinsekretion und zu Hyperthermie des Tieres. Dieser Effekt ist durch Thyroxin zu blockieren, d. h., er läuft über eine TSH-Sekretion ab (8).

Schon Anfang der 30er Jahre wurde gefunden, daß HVL-Extrakte bei Enten, Meerschweinchen, Affen, Goldfischen und anderen Tieren einen Exophthalmus erzeugen können (132). Dieser experimentelle Exophthalmus läßt sich durch TSH oder durch die HVL-Hormone ACTH, GH und Prolactin zusammen erzeugen. Durch 8%ige Trichloressigsäure gelang es, in einem TSH-Präparat, die Thyreotropinaktivität zu inaktivieren, wobei die Aktivität der *exophthalmusproduzierender Faktor* = EPF genannten Substanz erhalten blieb. EPF und TSH sind säulenchromatographisch trennbar, eine Reindarstellung von EPF war bisher nicht möglich (18, 132, 134, 312, 336).

Gonadotropine

(FSH, LH = ICSH, Glykoproteinstruktur, biologische Wirkung, Geschlechtsdifferenzierung, Pubertät, biologische und radioimmunologische Bestimmungsmethoden; HCG, Schwangerschaftstest; PMSG; Artspezifität, Gonadotropinbehandlung)

Auch die Gonadotropine sind *Glykoproteide*, deren Struktur noch nicht geklärt ist (Tab. 2). Ein angereichertes menschliches FSH (HFSH) zeigte immunoelektrophoretisch eine Linie (286). FSH ist empfindlicher gegen Neuraminidase als LH, dieses ist empfindlicher gegen proteolytische Enzyme als FSH (10, 12, 301, 318).

FSH steuert das Follikelwachstum bei der Frau und die Spermatogenese beim Mann. LH bzw. ICSH steuert die Ovulation und die Entstehung des Corpus luteum bzw. die Androgenproduktion durch die LEYDIG-Zwischenzellen. Die Androgene sind ihrerseits wieder erforderlich für die Spermatogenese. – Ein scharfer Gipfel der LH-Sekretion wird im Zyklus nach dem Mittelschmerz, aber vor dem Anstieg der Basaltemperatur beobachtet (221, 274, 287). Antiovulantien unterdrücken diesen LH-Gipfel (316).

Untersuchungen über die *Steuerung des Brunstverhaltens* bzw. des Rhythmus der Gonadotropinsekretion mit stereotaktischen Implantationen von Östrogenen in den Hypothalamus (37) zeigen, daß solche Implantationen bei der ovariectomierten Katze ein natürliches Brunstverhalten hervorrufen können. In der »kritischen« Periode des fetalen Lebens determinieren Androgengaben bei männlichen und weiblichen Feten eine morphologisch männliche Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale und führen z.B. zu einem Verlust des Zyklus der Gonadotropinsekretion bzw. des LH-Gipfels bei weiblichen Tieren. Untersuchungen über das sexuelle Verhalten von Menschen, deren Mütter in der Gravidität irrtümlich Androgene (anabole Steroide) erhielten, und über Folgen der Langzeitverabreichung von oralen Antioöulantien in den frühen Phasen einer Gravidität, stehen noch aus (37).

Die steuernden Faktoren, die in der *Pubertät* eine Änderung der Rückkopplung zwischen gonadalen Steroiden und Gonadotropinen hervorrufen (Abb. 2) und somit die Pubertät ermöglichen, sind noch nicht charakterisiert (210, 287).

Die *biologischen Bestimmungen* von FSH, LH und Totalgonadotropinen sind bezüglich Spezifität und Empfindlichkeit problematisch (7 a, 10, 317, 319). *Radioimmunologische Bestimmungsmethoden* (7 a, 68, 287) erlauben die Angabe von Normalspiegeln für Mann und Frau (Tab. 2) und zeigen den LH-Gipfel vor dem Anstieg der Basaltemperatur bei der Frau sowie die vor der Pubertät ansteigenden Plasmaspiegel von FSH und LH (287). Nach der Menopause steigen die FSH-Spiegel zunächst um eine Zehnerpotenz an (68).

Humanes Choriongonadotropin (HCG) wird maximal im 2. Monat der Gravidität sezerniert. Es steigert die Funktion des Corpus luteum und stimuliert dessen Östrogen- und Progesteronproduktion, welche nach dem 2. Monat von der Plazenta mit übernommen wird. Luteotrop wirkt möglicherweise auch das von der Plazenta gebildete »Lactogen« (S. 260). HCG scheint ein Hormonkomplex aus 3 verschiedenen, immunologisch und biologisch ähnlichen Hormonen zu sein (115). HCG wird in großen Mengen im Urin ausgeschieden und kann hier biologisch (317) oder immunologisch (kommerzielle Testpackung, Hämagglutinationshemmung, Pregnostikon-Schwangerschaftstest [84]) nachgewiesen werden. Die renale Clearance von FSH und LH ist dagegen geringer. Weniger als 10% werden in aktiver Form ausgeschieden, und zwar 4mal mehr FSH als LH (155).

Im Serum schwangerer Stuten fand man ein weiteres Gonadotropin (»*pregnant mares serum gonadotropin*« = PMSG). Dieses Gonadotropin wird nicht im Urin ausgeschieden. Es hat ein Molekulargewicht von 28000.

Die *Artspezifität* der Gonadotropine muß man bei biologischen und immunologischen Bestimmungsmethoden berücksichtigen. Für die *Behandlung* von Patienten müssen aus dem gleichen Grund teilweise *menschliche Gonadotropine* verwandt werden. So lassen sich mit HFSH und HCG bei anovulatorischer Sterilität und mit HCG beim Kryptorchismus Erfolge erzielen (90). – Das Antiöstrogenderivat Clomiphen führt bei eugonadotroper, anovulatorischer Ovarialinsuffizienz zu einer Steigerung der LH-Sekretion (15) und kann in 69% dieser Fälle eine Ovulation auslösen (26).

Allgemeine Pathophysiologie

(Korrelation anatomischer Ausfall-Funktionsstörung, neurologische Ausfälle)

Pathologische Prozesse im Bereich von Hypothalamus und Hypophyse rufen typische, gut abgegrenzte Krankheitsbilder oder zusammengesetzte Mischbilder mehrerer Ausfälle hervor, je nachdem ob die Störung nur auf den Hypothalamus, auf den suprasellären Raum oder auf die Sella beschränkt ist oder das ganze Gebiet betrifft. Ganz allgemein muß festgestellt werden, daß eine *schlechte Korrelation* zwischen *anatomischer Ausdehnung* der Läsion und Art und *Ausmaß des Funktionsausfalls* besteht. So rufen große supraselläre Tumoren, z.B. Kraniopharyngeome, oder Traumen u.U. keine endokrinen Ausfälle hervor (30, 203, 273). – Die in Tab. 3 zusammengefaßten Ursachen der hypothalamisch-hypophysären Krankheitsbilder weisen neben den hier in den Vordergrund gestellten *endokrinen Störungen neurologische Ausfälle* (30, 242, 245, 296) auf. In der Regel tritt aber z.B. ein Chiasmasyndrom erst *nach* den ersten endokrinen Ausfällen auf, die somit eine große Bedeutung als *Frühsymptome* haben. Gesichtsfeldausfälle, die sich keineswegs immer als klassische bitemporale Hemianopsie präsentieren (203, 293), extrapyramidale Ausfälle bei Infiltration der Stammganglien, z.B. durch ein Kraniopharyngeom sowie Okklusionshydrozephalus, stellen die wichtigsten neurologischen Komplikationen dar. Umgekehrt können *sellaferne intrakranielle Tumoren* durch Hirndruck zu endokrinen Ausfällen führen. Insbesondere Stirnhirngeschwülste können durch axiale Hirnmassenverschiebungen den Hypophysenstiel gegen die Sattellehne abdrücken und so z.B. zu Hypogonadismus führen (203). Im folgenden soll die Pathophysiologie von Hypothalamus und Hypophyse bei ausgewählten endokrinen Krankheitsbildern dargestellt werden.

Tabelle 3 Pathologisch-anatomische Ursachen hypothalamisch-hypophysärer Krankheitsbilder (aus Orthner, H.: Handbuch Spez. Path. Anat. Histol., Bd. XIII 5. Springer, Berlin 1955)

Tumoren	HVL-Adenome Kraniopharyngeome Sellanahe Tumoren (Meningeom, Epidermoid, Teratoid, Chondrom, Chordom, Ependymom des 3. Ventrikels, Neurofibromatose u. a.) Hirntumoren (selten, Pinealom, Metastasierung auf dem Liquorweg) Metastasen (Mammakarzinom, Bronchialkarzinom, Hypernephrom, malignes Melanom, Infiltrate hämatologischer Erkrankungen)
Granulome	Hand-Schüller-Christian Sarkoidose (Morbus Boeck) Tuberkulom, Gumma Primäre Retikulo-(Endothelio)sen des Gehirns
Entzündungen	Hypophysitis Meningitis (akute, purulente, tuberkulöse,luetische u. a.) Enzephalitis
Regressive Veränderungen	Altersveränderungen, Amyloid, Nekrosen, (Morbus Sheehan), Zirkulationsstörungen
Entwicklungsstörungen	Zysten, Hypoplasie
Trauma	Neurochirurgische Eingriffe, offene Verletzungen (gedeckte Traumen?, Commotio?)

Mindersekretion hypophysetropen Hormone

(Morbus BASEDOW, Schreck-BASEDOW, LATS, Morbus BASEDOW bei Hypophysectomierten und Neugeborenen, Dystrophia adiposogenitalis FRÖHLICH, Pubertätsadipositas, Abgrenzung hypothalamische-HVL-Insuffizienz; [Diabetes insipidus], feinere Störungen endokriner Kontrollmechanismen – 24-Std.-Rhythmus, funktionelle Amenorrhoe)

Schon bald nach der Entdeckung des TSH wurde gezeigt, daß durch Injektion von TSH eine Schilddrüsenüberfunktion zu erzielen war (147). HOFF beschrieb 1937 im Prinzip die heute als Rückkopplung bezeichnete funktionelle Beziehung von Zwischenhirn, HVL und Schilddrüse (128). Seither sind immer wieder Einzelfälle von Morbus BASEDOW bei

hypothalamischen Erkrankungen (Enzephalitis, CO-Intoxikation) beschrieben worden (128). Für eine hypothalamische Verursachung des menschlichen Morbus BASEDOW schien auch der Schreck-BASEDOW von Kaninchen zu sprechen. Ein Schreck-BASEDOW beim Menschen ist insofern unwahrscheinlich, als in typischen Schreckenszeiten keine Zunahme der Erkrankungen an Morbus BASEDOW beobachtet wird. Der entscheidende Beweis für eine hypothalamische Genese, der Nachweis erhöhter HTSH-Spiegel bei BASEDOW-Patienten, blieb aus. Man weiß im Gegenteil heute, daß die HTSH-Spiegel beim BASEDOW-Patienten eher niedriger als beim Normalen sind (243) und im HVL ein verminderter Gehalt eines abnormalen TSH gefunden wird (171). Schilddrüsenüberfunktion und Schilddrüsenvergrößerung beim Morbus BASEDOW werden vielmehr offensichtlich zumeist durch den »long acting thyroid stimulator« (LATS) hervorgerufen. LATS ist ein γ -Globulin, ist nichthyophysären Ursprungs und stimuliert die Mäuseschilddrüse im Vergleich zu TSH verzögert (3, 4, 19, 28, 216, 217). TRF und TSH unterliegen beim BASEDOW-Kranken auch bei durch LATS erhöhtem Schilddrüsenhormonspiegel noch der normalen Regulation durch Rückkopplung (3). Ob LATS auch für die endokrine Ophthalmopathie und das prätibiale Myxödem des BASEDOW-Patienten verantwortlich ist, ist noch umstritten (20, 39, 133, 169, 170, 252, 311). Kortikoide senken den LATS-Spiegel (252, 311), während die EPF-Aktivität durch D-Thyroxin vermindert werden soll (132, 134). Daß der Morbus BASEDOW tatsächlich keine hypophysär-hypothalamische Erkrankung ist, geht auch daraus hervor, daß diese Erkrankung bei Hypophysectomierten beobachtet wurde (20, 39). – Pathophysiologisch interessant ist die Hyperthyreose des Neugeborenen. Bei mütterlicher Hypothyreose in der Gravidität steht die kindliche Schilddrüse unter vermehrter TSH-Stimulierung (Struma neonatorum) und kann für etwa 2 Wochen das Bild einer Neugeborenenhyperthyreose hervorrufen (329). LATS wird bei diesen Kindern nicht gefunden. Ist die Mutter dagegen an einem Morbus BASEDOW erkrankt, so findet sich bei Mutter und Kind LATS. Das γ -Globulin LATS hat eine Halbwertszeit von etwa 30 Tagen, und dementsprechend dauert die Neugeborenenhyperthyreose in diesen Fällen bis zu 3 Monaten (2).

Die Trias von Adipositas, hypogonadotropem Hypogonadismus und Zwergwuchs bei Tumoren im Hypothalamusbereich wurde von FRÖHLICH zuerst beschrieben und wird *Dystrophia adiposogenitalis* genannt. Diese echte Form des Krankheitsbildes ist selten, viel häufiger ist die *Pubertätsadipositas*, bei der kein Hypogonadismus, sondern vor allem eine überreichliche Kalorienzufuhr vorliegt. Mädchen mit Pubertätsadipositas haben eine Tendenz zu frühzeitiger Pubertät, bei Knaben wird eher eine späte Pubertät beobachtet (147).

Im Prinzip wird der Fortfall eines »releasing factor« eine HVL-Insuffizienz mit sekundärer Insuffizienz der peripheren Drüsen (s. S. 266) zur Folge haben. Die entsprechenden Bilder sind auf S. 269f näher beschrieben. Eine Bestimmung der hypophysiotropen Hormone im menschlichen Plasma ist bisher nicht möglich. Methoden, mit denen man indirekte Beweise für die Abgrenzung einer *hypothalamischen* von einer *HVL-Insuffizienz* erhalten kann, sind auf S. 270 angegeben. – Der Ausfall der Hypothalamus-HHL-Achse führt zu dem Bild des Diabetes insipidus (s. S. 267).

Grobe endokrine Ausfälle bei hypothalamischen Läsionen, wie Diabetes insipidus, HVL-Insuffizienz oder eine *Pubertas praecox*, die u. a. bei pathologischen Prozessen in den hinteren Hypothalamusabschnitten gesehen wird, und wie sie mit nichtendokrinen Symptomen – Schlafsucht, vegetativen Regulationsstörungen, Fieber, Hyperthermie – kombiniert sein können, sind relativ leicht abzugrenzen. *Feinere Störungen* endokriner Kontrollmechanismen bei hypothalamischen Erkrankungen sind dagegen nur schwer zu erfassen. Der Beobachtung zugänglich ist der *24-Stunden-Rhythmus* der Kortikosteroidsekretion (s. S. 258), der bei 27 Patienten mit verschiedenen neurologischen Störungen z. T. aufgehoben war, z. T. anarchisch verlief (277). Pathologisch ungeklärt ist dagegen z. B. die funktionelle Amenorrhoe. Besondere Unklarheit herrscht auch noch über pathophysiologische Wechselbeziehungen der verschiedenen Regelkreise der Sekretion der einzelnen HVL-Hormone.

Mehrsekretion hypophysiotroper Hormone

(*Pubertas praecox*, CUSHING-Syndrom mit bilateraler NNR-Hyperplasie, 24-Stunden-Rhythmus, R-Zellenadenom, Morbus CUSHING; hyperplasiogene-autonome HVL-Adenome; ektopisches ACTH-Syndrom; Mehrsekretion von CRF, ACTH und MSH bei Cortisolmangel; NNR-Suppression bei Kortikoidtherapie, Kortikoidentzug und NNR-Insuffizienz; Kortikoidtherapie bei Morbus BASEDOW, inverse TSH-ACTH-Beziehung im Streß)

Bei der zerebralen *Pubertas praecox* finden sich im Unterschied zur idiopathischen Form organische Hirnbefunde, z. B. Tumoren. Interessanterweise war bei 2 Hamartomen des Tuber cinerium eine vermehrte Sekretion von LRF durch den Nachweis eines erhöhten LRF-Gehalts im Liquor cerebrospinalis zu zeigen (26a).

Das CUSHING-Syndrom mit bilateraler NNR-Hyperplasie wird heute als hypothalamisch-hypophysäre Erkrankung aufgefaßt. Einzelfälle von Aquäduktstenose und Hydrozephalus sowie Enzephalitis, die

zu CUSHING-ähnlichen Bildern führten, zeigen, daß das CUSHING-Syndrom mit bilateraler NNR-Hyperplasie tatsächlich vom Hypothalamus aus entstehen kann (128, 205). Diese Auffassung beruht auch darauf, daß zwar die ACTH-Spiegel beim CUSHING-Syndrom größtenteils nicht wesentlich erhöht sind (189, 238), aber in Beziehung zu den erhöhten Cortisolspiegeln eben doch relativ zu hoch sind. Darüber hinaus ist bei einer Reihe dieser Patienten der normale *24-Stunden-Rhythmus* der Kortikosteroidausscheidung (27) aufgehoben, es fehlt das abendliche Absinken der ACTH-Spiegel, so daß das Integral der täglichen ACTH-Sekretion erhöht ist (72, 189, 240, 269, 270). Die Fehleinstellung der Rückkopplung von Kortikosteroidspiegeln und CRF-ACTH-Sekretion wird diagnostisch mit dem Dexamethason-Suppressionstest (188, 189, 194, 241) erfaßt, bei dem jedoch Versager vorkommen (194). Daß die gesteigerte ACTH-Sekretion durch CRF vermittelt wird, geht aus der Tatsache hervor, daß bei 10 bis 15% der beidseitig adrenaletomierten Patienten ein HVL-Adenom, histologisch als *R-Zellenadenom* (NELSON-Tumor) bezeichnet und immunhistologisch ACTH-haltig, gefunden wird (167, 237). Die andauernde Stimulation des HVL durch CRF führt hier zu Adenomen, die als *hyperplasiogene* Geschwülste aufzufassen sind. Diese Patienten weisen neben der Sellavergrößerung extrem hohe ACTH-Plasmaspiegel und meist eine intensive Pigmentation auf. Raumfordernde HVL-Adenome (basophile Adenome) mit CUSHING-Syndrom entsprechen der ursprünglichen Definition des *Morbus CUSHING* (48, 205). Sie sind verhältnismäßig selten. Die Frage, ob *HVL-Adenome* als *hyperplasiogene* oder *autonome* Geschwülste aufzufassen sind, ist für den Einzelfall noch schwer zu beurteilen. Bei endokrin aktiven (35, 233) Adenomen (eosinophile, basophile, Mischtypadenome) liegt der Verdacht nahe, daß, bei Fortfall bzw. Mangel des peripheren Hormons (Abb. 2) durch den »feed back«-Mechanismus oder auch primär hypothalamisch bedingt, eine laufende Mehrausschüttung von hypophysiotropen Hormonen vorliegt und diese zu hyperplasiogenen Adenomen führt. Neben dem Beispiel des NELSON-Tumors kennen wir endokrin aktive Adenome bei einem jahrelang nichtsubstituierten Myxödem und beim Kretinismus (161, 220, 275). Für die Mehrzahl der chromophoben Adenome gilt dagegen, daß sie als endokrin inaktiv, d. h. ohne Hormonproduktion, zu bezeichnen (35, 225, 233, 242) und somit vermutlich spontane, autonome Adenome sind (295 a).

Ganz anders ist die Situation beim sog. *ektopischen ACTH-Syndrom*. Hier liegt eine extrahypophysäre ACTH-Produktion und -Sekretion durch meist maligne Tumoren (Bronchialkarzinome u. a.) vor (145, 166, 177, 190, 191, 251, 300, 327). Einige dieser Tumoren (177) produzieren mehrere Hormone (ACTH, MSH, Gastrin u. a.) zugleich. Immunhistologisch wurde in diesen Tumoren ACTH (145, 166,

251) und α -MSH (1, 306) nachgewiesen. Die ektopische ACTH-Produktion führt zu einer Verminderung des hypophysären ACTH und vermutlich des hypothalamischen CRF; da das Plasma-ACTH nicht aus dem HVL stammt, sind die Plasmaspiegel im Bulbus v. jugularis superior, nicht wie sonst üblich, höher als in peripheren Venen (300). Das klinische Bild des ektopischen ACTH-Syndroms ist durch eine im Gegensatz zum üblichen CUSHING-Syndrom sehr ausgeprägte hypokalämische Alkalose und meist durch intensive Pigmentation gekennzeichnet. Es ist noch nicht geklärt, ob das ektopische ACTH in allen Fällen identisch ist mit dem hypophysären ACTH.

Regulativ gesteigert sind *CRF- und ACTH-Sekretion bei Cortisolmangel* in der Peripherie (Abb. 2). Diese Situation findet sich beim Morbus ADDISON, bei Adrenalektomie, beim adrenogenitalen Syndrom (dyshormonogenetische Androgenmehrproduktion) und bei diagnostisch-therapeutischer Blockierung der Kortikosteroidsynthese durch Metopiron und entsprechende Substanzen (16, 54, 87, 140, 189, 335). Zusammen mit der ACTH-Sekretion ist auch die Sekretion von MSH bei der Nebennierenrindeninsuffizienz vermehrt (139, 140, 324). Der Tagesrhythmus der ACTH-Sekretion persistiert beim Morbus ADDISON auf höherem Niveau (102).

Exogene (therapeutische) oder *endogene* (autonome Nebennierenrindenadenome oder -karzinome) *Steigerungen der Plasmakortikosteroidspiegel supprimieren* nach dem Rückkopplungsprinzip (Abb. 2) die CRF-ACTH-Sekretion. Man unterscheidet eine *funktionelle*, z. B. nur 24 bis 36 Stunden anhaltende, *Suppression* der körpereigenen Cortisolsekretion, wie sie schon nach einmaliger Kortikoidmedikation zu beobachten ist (125), von der viel wichtigeren, u. U. monatelang anhaltenden, *strukturellen* NNR-Atrophie und -Suppression bei Langzeittherapie, insbesondere mit hohen Kortikoiddosen. – Bei Langzeitsuppression beobachtet man nach *Absetzen der Kortikoide* anfänglich erniedrigte Plasma-ACTH und Kortikosteroidspiegel. Dann steigt zunächst das Plasma-ACTH auf etwas erhöhte Werte, es folgen die Plasmakortikosteroide, und schließlich normalisieren sich beide Spiegel (101). Bei erhöhtem endogenem Kortikosteroidspiegel durch autonome NNR-Adenome wurden 1 bis 10 Jahre nach operativer Entfernung des Adenoms persistierende sekundäre NNR-Insuffizienzen beschrieben (232, 330). – Die strukturelle NNR-Atrophie nach Kortikoidlangzeittherapie birgt im Falle eines abrupten Kortikoidentzugs die *Gefahr* einer akuten *NNR-Insuffizienz* bei Belastungen durch Traumen, Operationen, Infektionen usw. in sich. Man schleicht sich bei Langzeitkortikoidtherapie daher heute vorsichtig aus und hat die früher übliche abschließende ACTH-Behandlung u. a. wegen der Antikörperbildung gegen ACTH (s. S. 256) verlassen (75). – Um die *Suppression* der endogenen Cortisolproduktion

möglichst gering zu halten, wurde vorgeschlagen, die gesamte Kortikoiddosis auf einmal morgens, also zum Zeitpunkt der höchsten körpereigenen ACTH-Sekretion, zu geben, evtl. sogar nur alle 48 Stunden (103, 117, 249). Die Verabreichung der gesamten Kortikoiddosis auf einmal soll die gleiche therapeutische Wirkung wie die über den Tag verteilte Medikation haben. Wegen der relativ kurzen Plasmahalbwertszeit der Kortikoide (248) wird man in schweren Fällen um eine Verteilung auf den ganzen Tag jedoch nicht herumkommen.

Die *Suppression* der endogenen Cortisolsekretion durch exogene Kortikoide hält bei *hyperthyreoten Patienten* kürzer als bei Normalen an (126). Dafür ist die verkürzte Halbwertszeit des Cortisols bei Hyperthyreose (248) verantwortlich, die ihrerseits auf einer Zunahme des freien, biologisch aktiven und dem Abbau zugänglichen Cortisols im Plasma beruht. Trotz geringgradig gesteigerter NNR-Funktion bei Hyperthyreose liegt gleichzeitig eine *verminderte Reserve* der Hypothalamus-HVL-NNR-Achse vor (71, 143, 295). Daraus leitet sich die Indikation zur Kortikoidbehandlung schwerer Hyperthyreosen bzw. des BASEDOW-Koma ab.

Man hat von einer *inversen Beziehung* zwischen *TSH und ACTH* gesprochen, wie sie zumindest im *Streß* gefunden wird (63). TRF hat einen inversen Effekt auf die TSH- und ACTH-Sekretion (281). Bei Myxödempatienten erniedrigt Endotoxin den TSH-Spiegel. Möglicherweise sinkt durch den Streß zuerst der Plasmagehalt an thyroxinbindendem Präalbumin (TBPA), es steigt der freie Anteil der Schilddrüsenhormone, und durch Rückkopplung (Abb. 2) fällt der TSH-Spiegel ab (243). – Kälte führt dagegen sowohl zu einer gesteigerten Cortisol- als auch TSH-Sekretion (310). Kortikoide beeinflussen die Plasmaproteinbindung von Schilddrüsenhormonen, sie vermindern die Sekretion von Schilddrüsenhormonen und können so zu einer gesteigerten TSH-Ausschüttung führen. Die komplizierte Regulation der ACTH- und TSH-Sekretion und ihre gegenseitige Abhängigkeit sind in pathophysiologischer Hinsicht sicher noch nicht restlos geklärt.

Mindersekretion von Hypophysenhinterlappenhormonen

(Diabetes insipidus, Oxytocinmangel)

Diabetes insipidus (s. S. 267). Klinische Manifestationen eines *Oxytocinmangels* sind bisher nicht charakterisiert. Patientinnen mit Diabetes insipidus können normale Entbindungen haben. Bei der Ratte mit hereditärem Diabetes insipidus fand sich eine normale OT-Sekretion (91).

Mehrsekretion von Hypophysenhinterlappenhormonen

(Syndrom der inappropriaten ADH-Sekretion, Oxytocinexzeß)

Das Syndrom der *inappropriaten Sekretion von ADH* (SIADH) geht mit renalem Salzverlust trotz Hyponaträmie einher. Es findet sich eine Urinosmolalität, die höher ist als die Serumsmolalität. Bei Wasserbelastung bleibt die Urinverdünnung aus. Trotz Überhydrierung zeigen diese Patienten meist keine Ödeme (17). Das SIADH wurde bei Bronchialkarzinomen und anderen malignen Tumoren beschrieben. In diesen Fällen konnte aus den Tumoren eine ADH-ähnliche Substanz extrahiert werden (17, 332, 334). Eine inappropriete ADH-Sekretion scheint auch bei anderen Hyponaträmien, z. B. bei Morbus ADDISON, Myxödem, HVL-Insuffizienz, Herzinsuffizienz, Leberzirrhose und anderen Krankheitsbildern, sowie idiopathisch vorkommen zu können (17). – Krankheitsbilder mit inappropriater *Oxytocinsekretion* sind bisher nicht bekannt.

Mindersekretion von Hypophysenvorderlappenhormonen

(Isolierter-kombinierter Mangel der HVL-Hormone)

Isolierter Mangel einzelner HVL-Hormone ist, soweit nicht regulativ (Abb. 2) bedingt, eine klinische Seltenheit. Einzelfälle von isoliertem ACTH-Mangel (136, 342) oder TSH-Mangel (284) wurden beschrieben. Der isolierte hypogonadotrope Hypogonadismus ist schon häufiger. Hypophysärer Minderwuchs und GH-Mangel s. S. 272.

Der *kombinierte* Ausfall der HVL-Hormone ruft das Krankheitsbild des Panhypopituitarismus bzw. der HVL-Insuffizienz hervor (s. S. 269). In Tab. 3 sind die Ursachen der HVL-Insuffizienz zusammengestellt.

Mehrsekretion von Hypophysenvorderlappenhormonen

(Autonome GH-Sekretion bei Akromegalie?; hypothalamisch bedingte, gesteuerte-regulative Mehrsekretion von HVL-Hormonen: TSH-Sekretion bei blander Struma, autonomem Adenom der Schilddrüse, Thyreoiditis, antithyreoidaler Behandlung, Ophthalmopathie bei BASEDOW-Behandlung, Gonadotropinsekretion bei primärem Hypogonadismus; ektopische hormonbildende Tumoren – TSH, Gonadotropine)

Ob bei der *Akromegalie* (s. S. 271) eine *autonome* Mehrsekretion von GH durch den HVL oder eine gesteigerte GRF-Sekretion vorliegt, ist bisher nicht geklärt (vgl. zerebraler Gigantismus [254]). Diese

Frage stellt sich auch bei einem Fall von chromophobem Adenom mit TSH-Sekretion und Hyperthyreose (142), während, wie erwähnt, beim üblichen Morbus BASEDOW die HTSH-Spiegel erniedrigt sind (243).

Bei den vom Hypothalamus dirigierten Mehrausschüttungen von HVL-Hormonen müssen solche mit einer *gesteuerten primären Mehrsekretion* der hypothalamischen hypophyseotropen Hormone, z. B. CUSHING-Syndrome mit bilateraler NNR-Hyperplasie (s. S. 264), von der *rein regulativen Mehrsekretion* glandotroper Hormone, die durch den Rückkopplungsmechanismus zwischen freiem, biologisch aktivem, peripherem Hormon und hypothalamischen »releasing factors« (Abb. 2) bedingt ist, abgegrenzt werden. Die klinischen Beispiele für die regulative Mehrausschüttung von HVL-Hormonen aufgrund dieser Rückkopplungsgesetze sind zahlreich:

- Der mehr oder weniger schwere Mangel an Schilddrüsenhormonen bei endemischer oder sporadischer Struma führt zu erhöhter *TSH-Sekretion* (5, 267, 271).
- Entsteht aus einer Knotenstruma dagegen ein autonomes Adenom (222), so supprimiert die Schilddrüsenhormonsekretion die TSH-Sekretion vollständig (dekompensiertes toxisches Adenom) oder unvollständig (kompensiertes toxisches Adenom). Die sog. karzinogene Wirkung der vermehrten TSH-Sekretion wird mit der Tatsache belegt, daß im endemischen Kropfgebiet die Struma maligna häufiger als im Nichtendemiegebiet ist (82).
- Auch bei Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen (137, 243) und vor allem beim primären Myxödem ist die HTSH-Sekretion erhöht (243).
- Hemmt man die durch LATS gesteigerte Sekretion von Schilddrüsenhormonen beim Morbus BASEDOW durch antithyreoidale Therapie, Radiojodbehandlung oder Operation, so erlebt man in vielen Fällen eine *Verschlechterung der endokrinen Ophthalmopathie* (165). Eine regulative Mehrsekretion von TSH und EPF könnte für die Verschlechterung des Exophthalmus verantwortlich sein (134, 294). Dieser Mechanismus ist aber noch umstritten.
- Die regulative Mehrsekretion von CRF-ACTH wurde bereits erwähnt (s. S. 265).
- Ein pathophysiologisch besonders interessanter Fall, der das klinische Bild einer HVL-Insuffizienz bot und bei Stimulation mit glandotropen Hormonen keine Steigerung der Sekretion der peripheren Hormone (Schilddrüse, NNR, Gonaden) zeigte, wurde kürzlich beschrieben. Hier bestand offensichtlich eine primäre multiple Target-gland-Refraktärität (Abb. 2), die über den Rückkopplungsmechanismus zu einem hyperplasiogenen HVL-Adenom, das FSH produzierte, geführt hatte (227).

- Regulativ ist auch die gesteigerte FSH- und LH-Sekretion beim primären Hypogonadismus und beim KLINEFELTER-Syndrom aufzufassen (68, 287).

Von Hypothalamus und Hypophyse unabhängig ist die Sekretion glandotroper Hormone durch zu meist bösartige Tumoren. Die *ektopischen, hormonbildenden Tumoren* (251) produzieren ACTH (s. S. 264), TSH (243) oder Gonadotropine (85). Eine ektopische Gonadotropinsekretion findet sich auch im Chorionepitheliom und in manchen Hodentumoren. Diese Patienten haben eine Gynäkomastie und meist exzessiv hohe Urinausscheidungen von Gonadotropinen.

Spezielle Pathophysiologie

Diabetes insipidus

(Mangelnde Antidiurese, Anstieg der Serumosmolalität, Polyurie, Polydipsie, Differentialdiagnose; renaler D. i.; zerebrale Hyponatriämie; Ursachen des D. i., *Diagnostik des Diabetes insipidus*; partieller Diabetes insipidus, D. i. mit HVL-Insuffizienz, Instabilität des postoperativen Diabetes insipidus – Exsikkose, Koma; Therapie)

Beim Diabetes insipidus kommt es infolge Mangels an Arginin-Vasopressin (ADH) oder insuffizienter ADH-Wirkung zur Ausscheidung eines *verdünnten Urins*, bei mangelnder Wasserzufuhr zu einem *Anstieg der Osmolalität der Körperflüssigkeiten*. Die Clearance von freiem Wasser ist beim Diabetes insipidus trotz über die Norm (280 ± 6 mOsm/kg) auf im Mittel 295 ± 15 mOsm/kg erhöhter Serumosmolalität exzessiv gesteigert. Die freie Wasser-clearance C_{H_2O} berechnet sich durch Subtraktion der osmolalen Clearance (C_{Osm}) vom Urinvolumen pro Minute (V_U): $C_{H_2O} = V_U - C_{Osm}$.

Die *Polyurie* der Patienten mit Diabetes insipidus setzt z. T. allmählich, z. T. schlagartig ein; 50% der Patienten scheiden 4 bis 8 Liter pro Tag aus, 25% mehr als 12 Liter. In Extremfällen werden bis zu 40 Liter pro Tag ausgeschieden, ohne daß hieraus negative Folgen für Kreislauf und Nieren resultieren. Folge der Polyurie ist die *Polydipsie*, die Zwangscharakter hat, so daß bei Flüssigkeitsentzug von den Patienten der Inhalt von Vasen und u. U. der eigene Urin getrunken wird. Nykturie und nächtliches Aufstehen führen zu Übermüdung, so daß die Patienten »neurasthenisch« wirken. Dabei muß man sich hüten, aus dieser psychischen Auffälligkeit der Patienten auf eine *psychogene Polydipsie* zu schließen, bei der es sich um eine neurotische Fehlhaltung handelt, die *differentialdiagnostisch* auszuschließen ist. Ferner muß an die Polyurie bei Diabetes mellitus, bei Hyperparathyreoidismus und bei Hypokalämie sowie an Polyurie und Isostenurie bei chronischer Nephritis oder Zystennieren und an

die polyurische Phase nach Anurie gedacht werden. Der *renale Diabetes insipidus* ist ein tubulärer Defekt, der rezessiv-X-chromosomal gebunden *vererbt* werden kann und in 70% mit psychischer und somatischer Retardierung einhergeht (38 a, 340). Ein *erworbener* renaler vasopressinresistenter Diabetes insipidus kommt bei tubulärer Schädigung infolge interstitieller Nephritis vor. Neben diesen Fällen von renaler ADH-Unwirksamkeit soll es einen transitorischen Diabetes insipidus durch vasopressin-inaktivierende Substanzen geben (H. SMITH). Mikropunktionsuntersuchungen bei Ratten mit Diabetes insipidus haben gezeigt, daß beim Diabetes insipidus die *fakultative Wasserrückresorption in den distalen Nephronabschnitten* fehlt (92).

Es scheint eine anatomische oder funktionelle Trennung eines »Durstzentrums« von den zentralen Osmorezeptoren, die für die ADH-Ausschüttung verantwortlich sind, zu bestehen. Es gibt Fälle von *primärer Polydipsie*, bei denen eine bestimmte Osmolalität schon Durst auslöst, aber noch keine ADH-Ausschüttung hervorruft. Umgekehrt können zerebrale Erkrankungen beim funktionellen Ausfall des Durstzentrums eine *chronische Hyperosmolalität* mit *Adipsie* hervorrufen (152). Die *zerebrale Hyponatriämie*, bei der Serumnatriumwerte bis zu 170 mval/l beobachtet werden, kann chronisch oder passager auftreten (60, 144). Es handelt sich um eine zentrale Störung der Osmoregulation ohne Diabetes insipidus; die chronische Hyperosmolalität ist durch Zufuhr von Wasser nicht zu korrigieren.

Die klinischen *Ursachen* des Diabetes insipidus (45) verteilen sich der Häufigkeit nach etwa folgendermaßen: *idiopathisch* 45%, davon familiär weniger als 1%, *traumatisch* durch Unfälle (zunehmende Häufigkeit) und neurochirurgische Maßnahmen, *Tumoren* (Tab. 3), davon primär etwa 30% und Metastasen (Mammakarzinom, Bronchialkarzinom, maligne Melanome, Meningeome u. a.) und *seltene Ursachen* (Sarkoidose, Tuberkulome, HANDSCHÜLLER-CHRISTIAN, Gummien). Die mitgeteilten Häufigkeiten von Ursachen des Diabetes insipidus sind auch bei großen Patientenzahlen immer von den Zufälligkeiten der Auswahl des Patientengutes eines Untersuchers abhängig (295 a).

Diagnostik des Diabetes insipidus

- *Durstversuch*. Nie länger als 24 Stunden dursten lassen. Das Körpergewicht nicht mehr als 3 bis 5% abnehmen lassen wegen Exsikkosegefahr. Normalerweise steigen das spezifische Gewicht im Urin auf über 1020 und die Urinosmolalität auf über 800 mOsm/kg (Abb. 6).
- *HICKEY-HARE-Test* (124) = CARTER-ROBBINS-Test (41 a). Der Patient wird zunächst mit 20 ml Wasser oder Tee pro kg Körpergewicht belastet und die Urinausscheidung alle 15 Minuten ge-

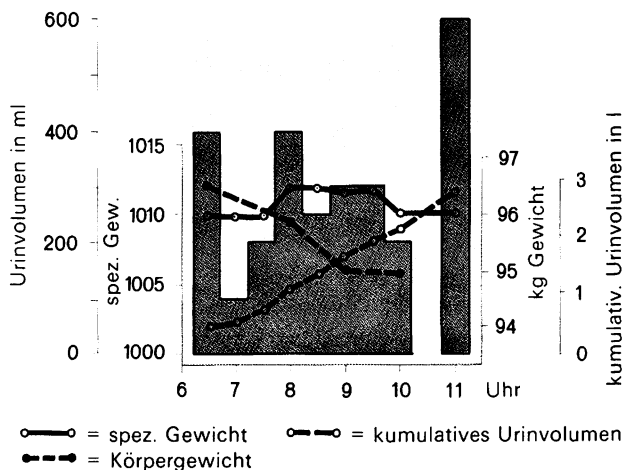


Abb. 6 Durstversuch bei partiellem Diabetes insipidus, Urinvolumen in Säulen

messen. Die Ausscheidung soll mehr als 5 ml pro Minute betragen. Von der 60. bis 90. Minute nach Beginn der Wasserbelastung an werden über 45 Minuten 0,25 ml einer 2,5%igen NaCl-Lösung pro kg Körpergewicht gleichmäßig intravenös infundiert (Abb. 7). Die Erhöhung der Plasmaosmolalität führt normalerweise während dieser Infusion und 30 Minuten danach zu Antidiurese und einem Absinken des Urinvolumens auf praktisch Null. Beim Diabetes insipidus bleiben das Absinken der Urinausscheidung und der Anstieg des spezifischen Gewichtes des Urins aus. 30 Minuten nach Beendigung der Infusion der hypertonen Kochsalzlösung wird bei Diabetes insipidus ADH (z. B. 5 E Pitressin) intramuskulär injiziert. Nur bei renalem Diabetes insipidus unterbleibt daraufhin der Anstieg des spezifischen Gewichtes und die Abnahme des Urinvolumens. Bei ADH-Mangel-Diabetes-insipidus ist durch Injektion von ADH das spezifische Gewicht akut nicht über 1018 bis 1020 zu steigern.

– *Nicotintest.* Es gibt Fälle, bei denen durch Steigerung der Plasmaosmolalität keine Antidiurese zu erzielen ist, Nicotin aber die ADH-Sekretion noch stimulieren kann. Diese Fälle sprechen für eine funktionelle Trennung der Osmorezeptoren und der ADH-Sekretion (45). Nichtraucher erhalten 0,5 bis 1,0 mg, Raucher bis 3,0 mg Nicotinsalicylat intravenös (Nebenwirkungen: Nausea, Kollaps). Normal sind eine Abnahme des Urinvolumens von 80% und ein Anstieg des spezifischen Gewichtes.

Bei lange bestehender *psychogener Polydipsie* kann eine Abnahme der Konzentrierungsfähigkeit der Niere entstehen, so daß Dehydratation oder hypertone Kochsalzlösungen keine ausgeprägte Antidiurese mehr erzielen. Ferner läßt die chronische Überhydratation keine ausreichende Steigerung der Plasmaosmolalität bei Infusion von hypertoner Kochsalzlösung zu (Osmometer!), so daß die Anti-

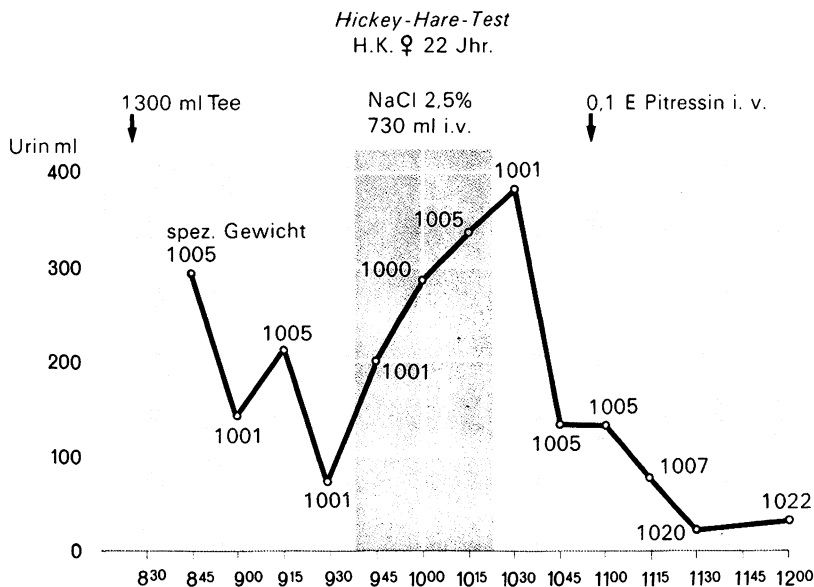


Abb. 7 Belastung mit hypertoner Kochsalzlösung bei Diabetes insipidus. — Durchführung s. Text. Die Infusion von 2,5%iger NaCl-Lösung führt nicht zur Antidiurese, das Urinvolumen steigt sogar noch, das spezifische Gewicht (Zahlen) steigt nicht. Pitressin hat einen prompten antidiuretischen Effekt mit Anstieg des spezifischen Gewichtes

diurese ausbleibt (229). So kann bei diesen Fällen der HICKEY-HARE-Test täuschen (45, 152). Wichtig ist ferner, daß Fälle mit *partiell* Diabetes insipidus vorkommen, bei denen das spezifische Gewicht auch höher als das beim kompletten Diabetes insipidus zu findende spezifische Gewicht von < 1005 sein kann (45). In diesen Fällen ist die Urinosmolalität zwar höher als die Plasmaosmolalität, erreicht aber bei Dehydratation niemals Maximalwerte. – Kommt zu einem Diabetes insipidus eine HVL-Insuffizienz, so bessert sich die Schwere des Diabetes insipidus. Das Urinvolumen nimmt in diesen Fällen ab. Wird die HVL-Insuffizienz mit Kortikosteroiden substituiert, so verschlechtert sich der Diabetes insipidus wieder (45, 127). Die Erklärung dieses Phänomens ist nicht ganz einfach. Sicher ist, daß Kortikosteroide und Wachstumshormon, an denen es bei der HVL-Insuffizienz mangelt, das Glomerulumfiltrat und die Nierendurchblutung steigern (13, 38a, b, 45, 58, 70, 321). Kortikosteroide beeinflussen zusätzlich direkt die Permeabilität des distalen Tubulusepithels (321).

Ein besonderes klinisches Problem ist der Diabetes insipidus nach operativen Eingriffen im Hypothalamus-Hypophysen-Gebiet. Bei Hypophysenstielresektion kommt es nach einer kurzen Polyurie zu einer wenige Tage anhaltenden Oligurie, bis sich darauf der Diabetes insipidus manifestiert (38b, 45, 242a, 263, 341). Beim Menschen führt die Destruktion der Nuclei supraopticus und paraventricularis bzw. des Tractus supraopticohypophysialis oberhalb der Eminentia medialis zu einem permanenten Diabetes insipidus. Bei Destruktion des Hypophysenhinterlappens oder des Tractus supraopticohypophysialis unterhalb der Eminentia medialis entsteht ein transients oder partieller Diabetes insipidus (45). Der postoperative Diabetes insipidus ist wegen seiner außerordentlichen Instabilität schwierig zu behandeln (341). Tage mit relativer Oligurie können von Tagen mit exzessiver Polyurie gefolgt sein. Da die Patienten häufig bewußtseinsgetrübt sind, ist die Gefahr einer bedrohlichen Exsikkose außerordentlich groß. Nach Korrektur der Hyperosmolalität bessert sich die Bewußtseinslage in vielen Fällen. Besteht neben dem Diabetes insipidus auch eine Zerstörung des »Durstzentrums«, so drohen ebenfalls die schwere Exsikkose und das Koma (45).

Therapeutisch ausreichend ist eine Reduktion des Urinvolumens bis zu dem Punkt, wo der Patient nicht mehr in seiner Nachtruhe gestört wird. Zur Verfügung stehen extraktives oder synthetisches ADH als Schnupfpulver oder Nasenspray (59). Bei Bewußtlosigkeit kann ein Depotpräparat (Pitressin-Tannat) intramuskulär injiziert werden. Salidiure-

tika vom Chlorothiazidtyp und das orale Antidiabeticum Chlorpropamid sind ebenfalls therapeutisch wirksam (11, 89, 97, 265).

Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, Panhypopituitarismus

(Akuter-chronischer HVL-Ausfall, Substitutionsbehandlung, Anorexia mentalis; Diagnostik der HVL-Insuffizienz (CRF-ACTH-NNR-Achse; TSH-Reserve-test, TSH-Stimulationstest; Gonadotropinmindersekretion); SHEEHAN-Syndrom)

Das klinische Bild der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz ist im allgemeinen grundverschieden, je nachdem ob ein akuter oder chronischer HVL-Ausfall vorliegt. Beim akuten Ausfall, z. B. infolge von Traumen oder Operationen, beherrscht die sekundäre NNR-Insuffizienz, u. U. mit dem Diabetes insipidus kombiniert, das Bild. Sekundäre Hypothyreose und sekundärer Hypogonadismus sind in den ersten Tagen dagegen vor allem in therapeutischer Hinsicht weniger bedeutsam.

Ganz anders sind die Verhältnisse bei langsamer Entwicklung des Krankheitsbildes, z. B. durch ein HVL-Adenom (242) oder beim SHEEHAN-Syndrom. Hier fallen im allgemeinen zuerst die Gonadotropine (242a, 246, 295a) aus, was zu einem sekundären Hypogonadismus führt. Bei der Frau kommt es zu einer sekundären Amenorrhoe ohne klimakterische Beschwerden, beim Mann kommt es zu Libido- und Potenzverlust, welche meist nicht bemerkt werden. Verlust der Pubes, Minderung des Bartwuchses, Minderung der Achsel- und Körperbehaarung, eine Atrophie der Haut, die dünn, weich, faltig und wachsartig wird (leichte Anämie und Pigmentationsverlust), beherrschen das Bild. Die zumeist später hinzukommende sekundäre Hypothyreose äußert sich in Kälteempfindlichkeit, Obstipation, Müdigkeit, einer langsamen, monotonen Sprache und einem Psychosyndrom, das durch Gleichgültigkeit bis zur Verwahrlosung und Minderung des Intellekts und des Antriebs gekennzeichnet ist. Die Patienten können nicht schwitzen, der Grundumsatz ist vermindert. Die sekundäre NNR-Insuffizienz äußert sich zunächst in Streßintoleranz und Kollapsneigung sowie Neigung zu Hypoglykämien und Ermüdbarkeit. Bei Belastungen kann die HVL-Insuffizienz in ein hypophysäres Koma übergehen, das durch Hypothermie, Bradykardie, Hypoventilation, Hyperkapnie, Hypotonie und Hypoglykämie gekennzeichnet ist (38).

Bei Substitution mit Kortikosteroiden, Schilddrüsenhormonen und Sexualhormonen wird der Mangel der übrigen HVL-Hormone (GH, MSH) klinisch kaum bemerkt. Auffälligerweise werden immer wieder Patienten mit HVL-Insuffizienz beobachtet, die über das Pubertätsalter hinaus wachsen,

größer als hypophysäre Zwerge werden und eine also offenbar noch ausreichende GH-Sekretion haben (150). – Spermatogenese beim Mann und Fertilität bei der Frau lassen sich durch Behandlung mit hypophysären Gonadotropinen (s. S. 262) u. U. erzielen. Leider wird die HVL-Insuffizienz, z. B. bei Patienten, bei denen ein HVL-Adenom operiert wurde, in vielen Fällen nicht ausreichend substituiert. In einer Serie von 152 entsprechenden Patienten hatten 78% eine HVL-Insuffizienz, und nur 33% erhielten eine Substitutionsbehandlung (65). Die *Substitutionsbehandlung* ist insofern schwierig, als es zwar ohne weiteres möglich ist, die Substitution für die normale tägliche Belastung festzulegen, die Anpassung an außergewöhnliche Belastungen aber besondere diagnostische und therapeutische Sorgfalt (300a) verlangt. Dabei ist die zu erzielende Besserung im Wohlbefinden dieser Patienten beträchtlich. Die Rückbildung einer Panmyelophthise bei HVL-Insuffizienz unter Substitutionstherapie (151) sei als Beispiel der möglichen Besserung von pathologischen Laboratoriumsbefunden (Hyponaträmie [25], Ekg-Veränderungen [118], Anämie usw.) erwähnt. Die *SIMMONDS-Kachexie* (308) wird heute besser *SIMMONDS-Krankheit* genannt. Patienten mit HVL-Insuffizienz sind nämlich in vier Fünftel der Fälle nicht kachektisch, sondern eher pastös-adipös. Eine Kachexie spricht viel eher für das Vorliegen einer *Anorexia mentalis*, die differentialdiagnostisch abgegrenzt werden muß. Bei der *Anorexia mentalis* findet sich tatsächlich eine teilweise Minderfunktion des Endokriniums (Amenorrhoe, Grundumsatzminderung usw. [77]), wie sie ganz entsprechend bei der Hungerdystrophie gesehen wird. Für die Differentialdiagnose von *Anorexia mentalis* und HVL-Insuffizienz eignen sich die Bestimmung der erhöhten Plasma-HGH-Spiegel (94, 206) und der Insulin-Hypoglykämie-Test (23). Die Wachstumshormonspiegel sind infolge des psychopathologisch bedingten Fastens erhöht. Der Anstieg der Plasma-11-Hydroxykortikosteroide auf den Insulin-Hypoglykämie-Streß hin ist normal.

Diagnostik der HVL-Insuffizienz

Eine Reihe von *Laboratoriumsmethoden* stehen zur Verfügung, um die HVL-Funktion bei der HVL-Insuffizienz direkt oder indirekt zu testen:

- Die *CRF-ACTH-NNR-Achse* kann zunächst dadurch untersucht werden, daß die *Cortisolsynthese* in der Nebennierenrinde medikamentös *blockiert* und die CRF-ACTH-Sekretion somit regulativ gesteigert wird, wie das z. B. beim Metopirontest der Fall ist (29, 54, 64, 87, 189).
- In analoger Weise wird das Funktionieren der ganzen CRF-ACTH-NNR-Achse durch *Streßfaktoren* geprüft. Der Insulin-Hypoglykämie-Test (23, 24) oder Pyrogeninjektionen (162) werden

hier angewandt. Bei 29 Patienten, die wegen eines HVL-Adenoms operiert wurden, fand sich nur 2mal ein normaler Metopirontest, während weitere 8 Patienten einen Anstieg der Plasmakortikosteroide nach Pyrogeninjektion aufwiesen (146).

- Nimmt man dagegen an, daß der Hypothalamus nicht beeinträchtigt ist und nur eine *isolierte HVL-Insuffizienz* vorliegt, so kann man die mangelnde ACTH-Sekretion durch Injektion von Substanzen mit *CRF-Aktivität* überprüfen. Hier haben sich Vasopressinanaloga bewährt (24, 36, 173, 189, 326).
- Die über 5 Tage fortgesetzte *ACTH-Belastung* unter Messung der von der Nebenniere sezernierten Kortikosteroide hat für die Differentialdiagnose von sekundärer und primärer NNR-Insuffizienz dagegen nicht gehalten, was man sich ursprünglich von ihr versprach (43).
- In Analogie zum Metopirontest hat man versucht, auf die Blockierung der Schilddrüsenhormonsynthese durch antithyreoidale Substanzen einen *TSH-Reservetest* aufzubauen (323). Besser geeignet wäre natürlich eine hochempfindliche HTSH-Bestimmung, welche auch die Erniedrigung von HTSH-Spiegeln bei der sekundären Hypothyreose zu erfassen erlaubte. Die erhöhten HTSH-Spiegel beim primären Myxödem sind, wie erwähnt, gut zu messen (243).
- Bei der sekundären Hypothyreose läßt sich die Radiojodspeicherung durch TSH-Injektion steigern. Sowohl bei primärer als auch bei sekundärer Hypothyreose sind die Radiojodspeicherungswerte im allgemeinen niedrig. Beim primären Myxödem waren 7 Tage nach der Radiojodgabe nur noch 28% der höchsten erreichten Radioaktivität in der Schilddrüse verblieben, während bei der sekundären Hypothyreose noch 97% zu finden waren. Der vermehrte Radiojodumsatz auf niedrigem Niveau bei der primären Hypothyreose ist durch die hohen endogenen TSH-Spiegel erklärt. Die Beobachtung dieses Phänomens soll besser als der *TSH-Stimulationstest* sein (105).
- Ebenso wie der Gonadotropinmangel bei der HVL-Insuffizienz die klinische Symptomatik anführt, wird zumindest von einigen Autoren auch die im Laboratorium nachweisbare *Mindersekretion von Gonadotropinen* als empfindlichster Parameter der HVL-Insuffizienz angesehen (213). Andere Autoren halten die *Stimulation der GH-Sekretion* durch Pyrogeninjektion (162) oder Insulinbelastung (94, 174, 315) für noch empfindlicher.

Von den Ursachen der HVL-Insuffizienz, die in Tab. 3 zusammengefaßt sind, sei noch kurz das *SHEEHAN-Syndrom* erwähnt. Es handelt sich um eine post partum auftretende *Nekrose des HVL*,

wobei eine (kausale?) Beziehung zu starken postpartualen Blutverlusten besteht. Einige dieser Patientinnen haben eine röntgenologisch verhältnismäßig kleine Sella (219). Auch andere Schockzustände (Verbrennungsschock) können HVL-Nekrosen verursachen (157). Ein Diabetes insipidus kommt beim SHEEHAN-Syndrom nur ausnahmsweise vor (7). Die HVL-Nekrose bietet nur sehr selten das Bild des akuten HVL-Ausfalls, wobei die Patientinnen dann an einer akuten sekundären NNR-Insuffizienz sterben können. Die meisten Patientinnen überleben, haben zunächst jahrelang eine Amenorrhoe, bis sich z. T. erst nach einem Jahrzehnt das Vollbild der HVL-Insuffizienz einstellt.

Über einen Fall von vermutlich autoimmunologisch bedingter *Hypophysitis* mit HVL-Insuffizienz und gleichzeitiger Perniziosa und atrophischer Gastritis wurde berichtet (135).

Akromegalie, hypophysärer Riesenwuchs und Minderwuchs

(Akromegalie [lokale, sellanahe Symptome, Skeletveränderungen, Viszeromegalie, Galaktorrhoe, metahypophysärer Diabetes mellitus]; aktive-ausgebrannte Akromegalie, Östrogene, Therapie. Hypophysärer Riesenwuchs. Hypophysärer Minderwuchs (isoliert – bei HVL-Insuffizienz), Behandlung, Diagnose. Sonstiger endokriner Minderwuchs)

Die klinischen Symptome der *Akromegalie*, welche die Folge einer exzessiven GH-Sekretion im *Erwachsenenalter* ist, sind in Tab. 4 nach ihrer Häufigkeit zusammengestellt (172).

Sellavergrößerung, Kopfschmerzen, Sehstörungen (Chiasmasyndrom) und die seltene Autohypophysiektomie durch HVL-Apoplexie sind *lokale Aus-*

Tabelle 4 Häufigkeit der Symptome der Akromegalie nach Davidoff (aus Labhart, A.: Klinik der inneren Sekretion. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1957)

Vergrößerung der Akren	100%	Niedriger Blutdruck (weniger als 120 mm Hg systolisch)	30%
Sellavergrößerung	93%	Polyphagie	28%
Kopfschmerz	87%	Hautfibrome	27%
Mensesanomalien	87%	Latenter Diabetes mellitus	25%
Amenorrhoe	73%	Polydipsie	25%
Grundumsatz-erhöhung	70%	Strumen	25%
Sehstörungen	62%	Manifester Diabetes mellitus	12%
Hyperhidrosis	60%	Abnahme der Körperbehaarung	7%
Hypertrichosis	53%	Galaktorrhoe	4%
Hauptpigmentierungen	46%	Unterentwicklung der Brüste	4%
Gewichtszunahme	39%		
Abnahme der Libido	38%		
Asthenie	33%		
Parästhesien	30%		

wirkungen der dieser Erkrankung meist zugrundeliegenden *HVL-Adenome*. Seltener sind eosinophile HVL-Hyperplasien. Das HVL-Adenom war bei 6 autopsisch untersuchten Patienten eosinophil und bei 44 wegen eines Gesichtsfelddefektes operierten Patienten spärlich eosinophil bzw. »chromophob« (347). Abnahme von Libido und Potenz sowie Amenorrhoe erklären sich vermutlich durch lokale Störung der besonders empfindlichen Gonadotropinsekretion durch das der Krankheit zugrundeliegende HVL-Adenom (295 a).

Auswirkungen des GH-Exzesses auf das *Wachstum* lassen sich in *Skeletveränderungen* und *Viszeromegalie* unterteilen. GH steigert das *enchondrale* (Rippenwachstum, Bandscheibenverkalkungen) und das *periostale, appositionelle Knochenwachstum* (Hyperostosen). Vergrößerungen der Akren geben dem Patienten das typische Aussehen und dem Krankheitsbild den Namen. Gleichzeitig besteht eine Tendenz zu gesteigerter Calciumausscheidung im Urin und bei gesteigertem Knochenumbau eine Tendenz zu Osteoporose mit den klinischen Symptomen Rückenschmerzen und Kyphose (12, 119). Relativ häufig sind auch schwere Arthropathien, die zu Invalidisierung der Patienten führen können (96). – Die *Viszeromegalie* der Patienten ist häufig, und klinisch sehr wichtig. Das Herzgewicht kann z. B. über 1000 g betragen, so daß den Patienten Angina pectoris und Herztod drohen. Das Lebergewicht ist vermehrt, die Leberdurchblutung aber relativ vermindert (258). Nierengewicht, Glomerulumfiltrat, Nierendurchblutung und extrazelluläres Wasser sind vermehrt (69, 258). Bei 21 von 27 Akromegalen fanden wir eine blande Struma (295 a). Die Kortikosteroidsekretion ist zumindest in Einzelfällen vermehrt (192, 203, 280). Eine adrenokortikotrope Aktivität im Plasma von Akromegalen ließ sich durch Anti-GH-Serum neutralisieren (61). Ein Einzelfall von gleichzeitiger Akromegalie und CUSHING-Syndrom bei einem Mischtypadenom des HVL wurde beschrieben (209). Zunahme der Hautdicke (305) sowie Medianuslähmungen durch Kompression (Karpaltunnelsyndrom) oder durch eine Hypertrophie des Perineuriums runden das Bild ab (196, 320). Gelegentlich besteht eine pathologische Galaktorrhoe, wie nach der Ähnlichkeit mit GH und Prolactin (s. S. 260) verständlich. – Das Syndrom der *inappropriaten Laktation* läßt sich in das CHIARI-FROMMEL-Syndrom mit postpartalem Beginn, normaler Sella und vorübergehender Laktation, das DEL-CASTILLO-Syndrom (spontaner Beginn, normale Sella, permanente Galaktorrhoe) und das FORBES-ALBRIGHT-Syndrom (Beginn post partum oder spontan, Sella vergrößert, permanente Laktation) unterteilen. Seine Pathophysiologie ist kaum geklärt (348). Die *Stoffwechselwirkungen der überschüssigen GH-Sekretion* (s. S. 260) äußern sich in dem seltener manifesten, dann oft instabilen Diabetes mellitus und der öfter nachweisbaren Minderung der Glucose-

toleranz (199, 200, 349). Persistiert ein Diabetes mellitus nach Hypophysektomie (s. S. 260) bei einem Akromegalen, so spricht man von *metahypophysärem Diabetes mellitus* (HOUSSAY). Eine Störung der Beziehung zwischen Blutzucker und GH-Spiegel findet sich beim Insulintoleranztest, bei dem die GH-Spiegel des Akromegalen nicht weiter ansteigen (197). – Soweit bisher bekannt, sind die GH-Spiegel beim Diabetes mellitus Nichtakromegaler normal. Das bedeutet aber, daß im Verhältnis zum Blutzucker die GH-Spiegel eher erhöht sind (94).

In der Klinik ist es oft nicht einfach zu entscheiden, ob eine Akromegalie *aktiv oder ausgebrannt* ist. Diese Entscheidung ist aber für die Behandlung wichtig. Eine weitere Zunahme der Größe der Akren oder der Viszeromegalie läßt sich kaum sicher messen. Die Stoffwechselfolgen des GH-Überschusses können, wie erwähnt, nach Hypophysektomie persistieren. Auch die Hyperphosphatämie ist kein zuverlässiges Kriterium (192). Einen gewissen Hinweis auf die Aktivität einer Akromegalie ergibt die Bestimmung der als Ausdruck des gesteigerten Bindegewebsumsatzes erhöhten Hydroxyprolinausscheidung im Urin (145 a), ohne daß dies ein spezifischer Befund ist. Daher wird die in Zukunft wohl verbreitet zur Verfügung stehende Bestimmungsmethode für HGH vom Kliniker dankbar begrüßt (94). HGH-Plasmaspiegel sind bei der Akromegalie auf 8 bis 103 ng/ml erhöht (Normalwerte Tab. 2).

Die HGH-Spiegel sind bei Frauen möglicherweise etwas höher (31). *Östrogene* hemmen den peripheren Effekt von GH (149). So finden sich bei der Akromegalie unter Östrogenbehandlung ein niedrigerer Nüchternblutzucker und eine gebesserte orale Glucosetoleranz (224). – Unter Antioviulantien und in der Gravidität steigen die HGH-Spiegel (313). Therapeutisch werden Östrogene bei zu familiärem Hochwuchs neigenden jungen Mädchen gegeben (81).

Für die *Therapie der Akromegalie* stehen die äußere Bestrahlung mit schweren Partikeln (193), die Implantation von Yttrium⁹⁰ und die operative Hypophysektomie (Chiasmasyndrom!) zur Verfügung (204). Ein Therapieeffekt läßt sich am Absinken der HGH-Plasmaspiegel nach Behandlung erkennen.

Kommt es vor dem Epiphysenschluß, also vor und in der Pubertät, zu einer gesteigerten GH-Sekretion, so resultiert das Bild des *hypophysären Riesenwuchses*. Es gibt auch Mischbilder zwischen hypophysärem Riesenwuchs und Akromegalie, die voraussetzen, daß das vermehrt GH-sezernierende HVL-Adenom keinen Hypogonadismus hervorruft, und eine normale Pubertät mit normalem Epiphysenschluß noch zuläßt.

Wachstumshormon wird normalerweise schon vor der Geburt vom HVL sezerniert (94). Bei *GH-Mangel*, der *isoliert* oder im Rahmen einer *HVL-Insuffizienz* bestehen kann, resultiert ein verlangsamtes, aber nicht vollständig fehlendes Wachstum der Kinder, das über die Pubertät hinaus fortschreiten kann. Bei *hypophysärem Minderwuchs* mit HVL-Insuffizienz wird der Gonadotropinmangel erst bei der Pubertät manifest. Der TSH-Mangel macht sehr selten Symptome, vor allem reicht die autonome Schilddrüsenaktivität aus, um einen Kretinismus zu verhindern. NNR-Insuffizienzkrise sind auch bei Streßzuständen verhältnismäßig selten. Behandelt man einen hypophysären Minderwuchs mit menschlichem Wachstumshormon, so resultiert ein proportioniertes Wachstum ohne Zunahme des Knochenalters, sofern gleichzeitig ein hypogonadotroper Hypogonadismus besteht. Wegen der Artspezifität des GH muß die *Behandlung mit HGH* erfolgen (94, 100, 250, 256). Leider führt auch die Injektion von arteigenem Wachstumshormon zum Auftreten von z.T. neutralisierenden Antikörpern, so daß nach einer gewissen Zeit der therapeutische Effekt dieser Behandlung geringer wird oder aufhört (255). Steht kein HGH zur Verfügung, so wird der hypophysäre Minderwuchs mit Schilddrüsenhormonen und anabolen Steroiden behandelt (322). Unter der Behandlung mit HGH beobachtet man eine Zunahme der Aktivität des vor der Behandlung erniedrigten »sulfation factor« (52). Für die *Diagnose* des hypophysären Minderwuchses sind HGH-Plasmaspiegelbestimmungen und das Ausbleiben der Steigerung der HGH-Spiegel beim Insulintoleranztest oder Arginin-Provokations-Test beweisend (52, 94, 247, 250). Klinisch fällt an den Patienten eine leichte Adipositas, ein kindliches Gesicht mit einem relativ großen Kopf, eine puppenhafte Akromikrie und eine, im Gegensatz zum hypothyreoten Zwergwuchs, normale Intelligenz auf. In der Anamnese von Patienten mit hypophysärem Minderwuchs finden sich häufig Hinweise auf Geburtstraumen (Steißlagen).

Neben den Fällen von hypophysärem Zwerg- oder Minderwuchs bei isoliertem GH-Mangel (94, 250, 272) oder bei HVL-Insuffizienz sind nach neueren Befunden auch die *Wachstumsstörungen* beim CUSHING-Syndrom, Myxödem und Diabetes insipidus möglicherweise durch einen GH-Mangel bedingt (250). Dabei müssen die Ruhespiegel des HGH nicht immer erniedrigt sein. Es kann auch ein Minderwuchs resultieren, wenn die *reaktive HGH-Sekretion* auf die obenerwähnten Stimuli hin vermindert ist oder fehlt. Als Beispiel sei die fehlende oder verminderte Mehrsekretion von HGH beim Insulin-Hypoglykämie-Test bei der Schilddrüsenunterfunktion erwähnt (33, 141, 250).

Literatur

- 1 ABE, K., D. P. ISLAND, G. W. LIDDLE, N. FLEISCHER, W. E. NICHOLSON: Radioimmunologic evidence for α -MSH Melanocyte stimulating hormone in human pituitary and tumor tissues. *J. clin. Endocr.* 27 (1967) 46
- 2 ADAMS, D. D., J. M. LORD, H. A. A. STEVELY: Congenital thyrotoxicosis. *Lancet* 1964/II, 497
- 3 ADAMS, D. D., T. H. KENNEDY: Evidence of a normally functioning pituitary TSH secretion mechanism in a patient with a high blood level of long acting thyroid stimulator. *J. clin. Endocr.* 25 (1965) 571
- 4 ADAMS, D. D.: Pathogenesis of the hyperthyroidism of GRAVES' disease. *Brit. med. J.* 1965/I, 1015
- 5 ADAMS, D. D., T. H. KENNEDY, J. C. CHOUFOER, A. QUERIDO: Endemic goiter in Western New Guinea. III. Thyroid stimulating activity of serum from severely iodine-deficient people. *J. clin. Endocr.* 28 (1968) 685
- 6 ADAMS, J. H., P. M. DANIEL, M. M. L. PRICHARD: Distribution of hypophysial portal blood in the anterior lobe of the pituitary gland. *Endocrinology* 75 (1964) 120
- 7 AHN, C. S., D. S. KIM: SHEEHAN'S syndrome associated with diabetes insipidus. *Lancet* 1964/II, 1045
- 7a ALBERT, A.: Bioassay and radioimmunoassay of human gonadotropins (Editorial). *J. clin. Endocr.* 28 (1968) 1683
- 8 ANDERSON, B.: Hypothalamic temperature and thyroid activity. In: *Brain-thyroid relationship*, Ciba Foundation Study Group 18 (1964) 35
- 9 ANSELMINO, K. J., F. HOFFMANN: Über den pankreatropen (insulotropen) Wirkstoff des Hypophysenvorderlappens. *Dtsch. med. Wschr.* 91 (1966) 1401
- 10 APOSTOLAKIS, M., K. D. VOIGT: Gonadotropine. Thieme, Stuttgart 1965
- 11 ARDUINO, F., F. P. J. FERRAZ, J. RODRIGUES: Antidiuretic action of chlorpropamide in idiopathic diabetes insipidus. *J. clin. Endocr.* 26 (1966) 1325
- 12 ASTWOOD, E. B.: Anterior pituitary hormones and related substances. In: *The pharmacological basis of therapeutics*, 3. Aufl., hsg. von GOODMAN, L. S., A. GILMAN. Macmillan, New York 1966
- 13 AUBRY, R. H., H. R. NANKIN, A. M. MOSES, D. H. P. STREETEN: Measurement of the osmotic threshold for vasopressin release in human subjects, and its modification by cortisol. *J. clin. Endocr.* 25 (1965) 1481
- 14 AVERILL, L. W., D. F. SALAMAN, W. C. WORTHINGTON: Thyrotrophin releasing factor in hypophysial portal blood. *Nature (Lond.)* 211 (1966) 144
- 15 BARDIN, C. W., G. T. ROSS, M. B. LIPSETT: Site of action of clomiphene citrate in men: A study of the pituitary-LEYDIG cell axis. *J. clin. Endocr.* 27 (1967) 1558
- 16 BARTTER, F. C., F. ALBRIGHT, A. P. FORBES, A. LEAF, E. DEMPSEY, E. CAROLL: The effects of adrenocorticotrophic hormone and cortisone in the adrenogenital syndrome associated with congenital adrenal hyperplasia: An attempt to explain and correct its disordered hormonal pattern. *J. clin. Invest.* 30 (1951) 237
- 17 BARTTER, F. C., W. B. SCHWARTZ: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Amer. J. Med.* 42 (1967) 790
- 18 BATES, R. W., P. C. CONDLIFFE: Studies on the chemistry and bioassay of thyrotropins from bovine pituitaries, transplantable pituitary tumors of mice, and blood plasma. *Recent Progr. Hormone Res.* 16 (1959) 309
- 19 BEALL, G. N., D. H. SOLOMON: Thyroid-stimulating activity in the serum of rabbits immunized with thyroid microsomes. *J. clin. Endocr.* 28 (1968) 503
- 20 BECKER, D. V., E. D. FURTH: Total surgical hypophysectomy in nine patients with GRAVES' disease: Evidence for the extrapituitary maintenance of this disorder. In: *Thyroid research*, hsg. von CASSANO, C., M. ANDREOLI. Academic Press, New York 1965
- 21 BERDE, B., A. CERLETTI: Medizinische und biologische Aspekte von pharmakologischen Arbeiten mit synthetischen Peptiden vom neurohypophysären Typus. *Klin. Wschr.* 42 (1964) 1159
- 22 BETHGE, H., K. IRMSCHER, D. VON DER NAHMER, H. G. SOLBACH, H. ZIMMERMANN: Über das Verhalten der Corticosteroide im Plasma bei Diabetes-insipidus-Kranken während der Insulinhypoglykämie. *Acta endocr. (Kbh.)* 53 (1966) 429
- 23 BETHGE, H., K. IRMSCHER, H. G. SOLBACH, W. WINKELMANN, H. ZIMMERMANN, J. M. BAYER: Der Insulinhypoglykämie-Test als Funktionsprüfung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems. II. Bei Patienten mit hypothalamischen und hypophysären Krankheiten und bei Patientinnen mit Anorexia nervosa. *Acta endocr. (Kbh.)* 54 (1967) 681
- 24 BETHGE, H., K. IRMSCHER, H. ZIMMERMANN: Das Verhalten der Corticosteroide im Plasma während der Insulinhypoglykämie und unter Lysin-Vasopressin als Funktionsprüfung des Hypothalamus-Nebennierenrinden-Systems. *Acta endocr. (Kbh.)* 55 (1967) 622
- 25 BETHUNE, J. E., D. H. NELSON: Hyponatremia in hypopituitarism. *New Engl. J. Med.* 272 (1965) 771
- 26 BETTENDORF, G., M. BRECKWOLDT, C. BORDASCH, C. NEALE: Die Behandlung der Ovarialinsuffizienz mit Clomiphen. *Dtsch. med. Wschr.* 93 (1968) 995
- 26a BIERICH, J. R., W. BLUNCK, D. SCHÖNBERG: Über Frühreife. II. Frühreife bei cerebralorganischen Erkrankungen. *Monatsschr. f. Kinderheilkunde* 115 (1967) 509
- 27 BLISS, E. L., A. A. SANDBERG, D. H. NELSON, K. EIK-NES: The normal levels of 17-hydroxycorticosteroids in the peripheral blood of man. *J. clin. Invest.* 32 (1953) 818
- 28 BLUM, A. S., F. S. GREENSPAN, J. R. HARGADINE, J. M. LOWENSTEIN: Simultaneous detection of thyroid stimulating hormone (TSH) and long acting thyroid stimulator (LATS). *Metabolism* 16 (1967) 960
- 29 BLUNCK, W., J. R. BIERICH: Differenzierte Auswertung des Metopirontests durch Dünnschichtchromatographie. *Klin. Wschr.* 46 (1968) 202
- 30 BODECHTEL, G.: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder. Thieme, Stuttgart 1963
- 31 BODEN, G., J. S. SOELDNER: A sensitive double antibody radioimmunoassay for human growth hormone (HGH): Levels of serum HGH following rapid tolbutamide infusion. *Diabetologia* 3 (1967) 413
- 32 BOTTERMANN, P., P. DIETERLE, K. SCHWARZ, P. C. SCRIBA, A. SOUVATZOGLOU: Zum Mechanismus der ADDISON-Hypoglykämie. Glucosetoleranz, 11-Hydroxycorticosteroid-, ACTH- und Insulinspiegel bei Nebennierenrindeninsuffizienz. *Med. Klin.* 64 (1969) 500
- 33 BRAUMAN, H., J. CORVILAIN: Growth hormone response to hypoglycemia in myxedema. *J. clin. Endocr.* 28 (1968) 301
- 34 BRAZEAU, P.: Agents affecting the renal conservation of water. In: *The pharmacological basis of therapeutics*, 3. Aufl., hsg. von GOODMAN, L. S., A. GILMAN. MacMillan, New York 1966
- 35 BRILMAYER, H., F. MARGUTH, W. MÜLLER: Das Mischtypadenom und seine Abgrenzung gegen den chromophoben Hypophysentumor. *Acta neuroveg. (Wien)* 15 (1957) 352
- 36 BROSTOFF, J., V. H. T. JAMES, J. LANDON: Plasma corticosteroid and growth hormone response to lysin-vasopressin in man. *J. clin. Endocr.* 28 (1968) 511
- 37 BROWN-GRANT, K.: The action of hormones on the hypothalamus. *Brit. med. Bull.* 23 (1967) 273
- 38 BRUNNER, H. E., A. LABHART: Das Koma bei Hypophyseninsuffizienz. Differentialdiagnose und Behandlung. *Internist* 6 (1965) 406
- 38a BUCHBORN, E.: Störungen der Harnkonzentrierung. In: *Handbuch Inn. Med.*, 5. Aufl., Nierenkrankheiten, Bd. VIII, 1, S. 491. Springer, Berlin 1968
- 38b BUCHBORN, E., K. IRMSCHER: Diabetes insipidus bei Tumoren der Hypophyse (Referat). In: 15. Sympos. Dt. Ges. Endokrin., hsg. von J. KRACHT. Spinger, Berlin 1969
- 39 BURKE, G.: Hyperthyroidism and demonstration of circulating long-acting thyroid stimulator following hypophysectomy for chromophobe adenoma. *J. clin. Endocr.* 27 (1967) 1161
- 40 BUTTENDIJK, H. J., F. MAESEN: Comparative skin tests with animal and synthetic corticotrophin in patients hypersensitive to animal corticotrophin. *Acta endocr. (Kbh.)* 47 (1964) 613
- 41 CANNON, W. B.: The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *Amer. J. Physiol.* 33 (1914) 356
- 41a CARTER, A. C., J. ROBBINS: The use of hypertonic saline infusions in the differential diagnosis of diabetes insipidus and psychogenic polydipsia. *J. clin. Endocr.* 7 (1947) 753
- 42 CATS, A., A. A. H. KASSENAAR: The distribution of ¹²⁵I labelled corticotrophin preparations and proteins in rats after intravenous injection. *Acta endocr. (Kbh.)* 24 (1957) 35
- 43 CHAKMAKJIAN, Z. H., D. H. NELSON, J. E. BETHUNE: Adrenocortical failure in panhypopituitarism. *J. clin. Endocr.* 28 (1968) 259
- 44 CLAYTON, J. A., C. M. SZEGO: Depletion of rat thyroid serotonin accompanied by increased blood flow as an acute response to thyroid-stimulating hormone. *Endocrinology* 80 (1967) 684
- 45 COGGINS, C. H., A. LEAF: Diabetes insipidus. *Amer. J. Med.* 42 (1967) 807

- 46 CONDLIFFE, P. G., J. ROBBINS: Pituitary thyroid-stimulating hormone and other thyroid-stimulating substances. In: Hormones in blood, hsg. von GRAY, C. H., A. L. BACHARACH. Academic Press, London 1967
- 47 COPINSCHI, G., L. C. WEGIENKA, S. HANE, P. H. FORSHAM: Effect of arginine on serum levels of insulin and growth hormone in obese subjects. *Metabolism* 16 (1967) 485
- 48 CUSHING, H.: The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (Pituitary basophilism). *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 50 (1932) 137
- 49 CZACZKES, J. W., C. R. KLEEMAN, M. KOENIG, R. BOSTON: Physiologic studies of ADH by its direct measurement in human plasma. *J. clin. Invest.* 43 (1964) 1625
- 50 DANIEL, P. M.: The blood supply of the hypothalamus and pituitary gland. *Brit. med. Bull.* 22 (1966) 202
- 51 DASGUPTA, P. R., S. A. MARGOLIS, R. I. DORFMANN: On the presence of precorticotrophin — A precursor of corticotrophin in various mammalian hypophyses. *Acta endocr. (Kbh.)* 55 (1967) 33
- 52 DAUGHADAY, W. H., D. M. KIPNIS: The growth promoting and anti-insulin actions of somatotropin. *Recent Progr. Hormone Res.* 22 (1966) 49
- 53 DAVIDSON, J. M., L. E. JONES, S. LEVINE: Feedback regulation of adrenocorticotropin secretion in »basal« and »stress« conditions: Acute and chronic effects of intrahypothalamic corticoid implantation. *Endocrinology* 82 (1968) 655
- 54 DEXTER, R. N., L. M. FISHMAN, R. L. NEY, G. W. LIDDLE: Inhibition of adrenal corticosteroid synthesis by aminoglutethimide: Studies of the mechanism of action. *J. clin. Endocr.* 27 (1967) 473
- 55 DHARIWAL, A. P. S., L. KRULICH, S. H. KATZ, S. M. MCCANN: Purification of growth hormone-releasing factor. *Endocrinology* 77 (1965) 932
- 56 DHARIWAL, A. P. S., S. M. MCCANN, S. TALEISNIK, M. E. TOMATIS: Purification of hypothalamic melanocyte-stimulating hormone (MSH)-releasing factor with sephadex. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 121 (1966) 996
- 57 DHOM, G.: Fortschritte der Histophysiologie des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Wschr.* 41 (1963) 1117
- 58 DINGMAN, J. F., R. H. DESPOINTE, J. C. LAIDLAW, G. W. THORN: Studies of neurohypophyseal function in man: Effect of adrenal steroids on polyuria in combined anterior and posterior pituitary insufficiency. *J. Lab. clin. Med.* 51 (1958) 690
- 59 DINGMAN, J. F., J. H. HAUGER-KLEVENE: Treatment of diabetes insipidus: Synthetic lysine vasopressin nasal solution. *J. clin. Endocr.* 24 (1964) 550
- 60 DROESE, W., H. STOLLEY, W. FREISLEDERER, E. BUCHBORN, G. RIECKER, K. R. KOZOREK: Chronische Hyperosmolarität bei Hirnschäden anhand eines Falles von Cyclophenventrikel. *Klin. Wschr.* 37 (1959) 918
- 61 DRUCKER, W. D., B. M. SEGAL, A. L. VERDE, N. P. CHRISTY: Adrenocorticotrophic activity in plasma of patients with acromegaly. *Amer. J. Med.* 43 (1967) 383
- 62 DUCOMMUN, P., E. SAKIZ, R. GUILLEMIN: Increase of plasma TSH concentration following injection of purified hypothalamic TRF. *Endocrinology* 77 (1965) 792
- 63 DUCOMMUN, P., W. VALE, E. SAKIZ, R. GUILLEMIN: Reversal of the inhibition of TSH secretion due to acute stress. *Endocrinology* 80 (1967) 953
- 64 ECKLER, E., J. R. BIERICH, D. SCHÖNBERG: Die Prüfung der corticotropen Funktion der Hypophyse mit Metopiron. II. Untersuchungen nach Behandlung mit Corticosteroiden. *Endokrinologie* 42 (1962) 321
- 65 ELKINGTON, S. G., M. BUCKELL, J. S. JENKINS: Endocrine function following treatment of pituitary adenoma. *Acta endocr. (Kbh.)* 55 (1967) 146
- 66 ENGEL, F. L., M. G. ENGEL: The ketogenic activity of corticotropin, a presumed extra-adrenal action. *Endocrinology* 62 (1958) 150
- 67 ENGELHARDT, F.: Die anatomischen Zwischenhirn-adenohypophysären Beziehungen. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 71 (1965) 27
- 68 FAIMAN, C., R. J. RYAN: Radioimmunoassay for human follicle stimulating hormone. *J. clin. Endocr.* 27 (1967) 444
- 69 FALKHEDEN, T., B. SJÖGREN: Extracellular fluid volume and renal function in pituitary insufficiency and acromegaly. *Acta endocr. (Kbh.)* 46 (1964) 80
- 70 FALKHEDEN, T., I. WICKBOM: Renal function and kidney size following hypophysectomy in man. *Acta endocr. (Kbh.)* 48 (1965) 348
- 71 FELBER, J. P., W. J. REDDY, H. A. SELENKOW, G. W. THORN: Adrenocortical response to the 48-hour ACTH-test in myxedema and hyperthyroidism. *J. clin. Endocr.* 19 (1959) 895
- 72 FELBER, J. P., M. L. AUBERT: Study on the specificity of antisera used for the radioimmunological determination of ACTH. Measurement of the circadian rhythm of plasma ACTH. In: Protein and polypeptide hormones, hsg. von M. MARGOULIES. Excerpt. Med. Foundat., Amsterdam 1968.
- 73 FERGUSON, K. A., A. L. C. WALLACE: The characterization of pituitary hormones by starch gel electrophoresis. *Recent Progr. Hormone Res.* 19 (1963) 1
- 74 FIELD, J. B., P. JOHNSON, E. KENDIG, I. PASTAN: Further studies on effects of thyroid-stimulating hormone on thyroid glucose oxydation. *J. biol. Chem.* 238 (1963) 1189
- 75 FLEISCHER, N., K. ABE, G. W. LIDDLE, D. N. ORTH, W. E. NICHOLSON: ACTH antibodies in patients receiving depot porcine ACTH to hasten recovery from pituitary adrenal suppression. *J. clin. Invest.* 46 (1967) 196
- 76 FOLLEY, S. J., G. S. KNAGGS: Milk-ejection activity (oxytocin) in the external jugular vein blood of the cow, goat and sow, in relation to the stimulus of milking or suckling. *J. Endocr.* 34 (1966) 197
- 77 FRAHM, H.: Laboratoriumsbefunde bei Anorexia nervosa. *Dtsch. med. Wschr.* 91 (1966) 499
- 78 FRANCHIMONT, P.: Radioimmunoassay of gonadotropic hormones. In: Protein and polypeptide hormones, hsg. von M. MARGOULIES. Excerpta Med. Found., Amsterdam 1968
- 79 FRASCHINI, F., M. MOTTA, L. MARTINI: Methods of the evaluation of hypothalamic hypophysiotropic principles. In: Methods in drug evaluation, hsg. von MANTEGAZZA, P., F. PICCININI North Holland Publ. Comp., Amsterdam 1966
- 80 FRASCHINI, F., B. MESS, L. MARTINI: Pineal gland, melatonin and the control of luteinizing hormone secretion. *Endocrinology* 82 (1968) 919
- 81 FRASIER, S. D., F. G. SMITH: Effect of estrogens on mature height in tall girls: A controlled study. *J. clin. Endocr.* 28 (1968) 416
- 82 FRIDRICH, R.: Besondere Gesichtspunkte bei der Diagnose und Therapie der Struma maligna. *Schweiz. med. Wschr.* 96 (1966) 995
- 83 FRIEDMAN, M., L. B. STRANG: Effect of long-term corticosteroids and corticotrophin on the growth of children. *Lancet* 1966/II, 568
- 84 FROEWIS, J., J. GERHÄUSER: Vergleichende Untersuchungen über die Wertigkeit des quantitativen Galli-Mainini, des Gravindex und des Pregnosticontestes. *Wien. klin. Wschr.* 78 (1966) 929
- 85 FUSCO, F. D., S. W. ROSEN: Gonadotropin-producing anaplastic large-cell carcinomas of the lung. *New Engl. J. Med.* 275 (1966) 507
- 86 GAITAN, E., E. COBO, M. MIZRACHI: Evidence for the differential secretion of oxytocin and vasopressin in man. *J. clin. Invest.* 43 (1964) 2310
- 87 GAUNT, R., J. J. CHART, A. A. RENZI: Inhibitors of adrenal cortical function. *Ergebn. Physiol.* 56 (1965) 114
- 88 GAY, V. L., E. M. BOGDANOVE: Disappearance of endogenous and exogenous luteinizing hormone activity from the plasma of previously castrated, acutely hypophysectomized rats: An indirect assessment of synthesis and release rates. *Endocrinology* 82 (1968) 359
- 89 GAYER, J., W. KAUFMANN: Therapie des Diabetes insipidus mit Salidiuretika. *Dtsch. med. Wschr.* 86 (1961) 1256
- 90 GEMZELL, C.: Induction of ovulation with human gonadotropins. *Recent Progr. Hormone Res.* 21 (1965) 179
- 91 GEORGE, B. C., A. B. J. AHMED, M. DOYLE, J. F. DINGMAN: Integrity of oxytocin secretion in diabetes insipidus. *Ann. Meet. Endocr. Soc.* (1967) 40
- 92 GERTZ, K. H., G. C. KENNEDY, K. J. ULLRICH: Mikropunktionsuntersuchungen über die Flüssigkeitsresorption aus den einzelnen Tubulusabschnitten bei Wasserdiurese (Diabetes insipidus). *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 278 (1963) 513
- 93 GIRARD, J., F. C. GREENWOOD: The absence of intact growth hormone in urine as judged by radioimmunoassay. *J. Endocr.* 40 (1968) 493
- 94 GLICK, S. M., J. ROTH, R. S. YALOW, S. A. BERSON: The regulation of growth hormone secretion. *Recent Progr. Hormone Res.* 21 (1965) 241
- 95 GLICK, S. M., P. KUMARESAN, A. KAGAN, M. WHEELER: Radioimmunoassay of oxytocin. In: Protein and polypeptide hormones, hsg. von M. MARGOULIES. Excerpta Med. Found., Amsterdam 1968
- 96 GOOD, A. E.: Acromegalic arthropathy. *Arthr. and Rheum.* 7 (1964) 65
- 97 GOODMAN, A. D., R. D. CARTER: A study on the mechanism of the antidiuretic action of chlorothiazide in diabetes insipidus. *Metabolism* 11 (1962) 1033
- 98 GOODMAN, H. M.: Effects of growth hormone on glucose utilization in diaphragm muscle in the absence of increased lipolysis. *Endocrinology* 81 (1967) 1099
- 99 GOODMAN, H. M.: Effects of growth hormone on the lipolytic response of adipose tissue to theophylline. *Endocrinology* 82 (1968) 1027

- 100 GOYKA, I. F., A. ZISKIND, J. D. CRAWFORD: Treatment of short stature in children and adolescent with human pituitary growth hormone (RABEN). *New Engl. J. Med.* 271 (1964) 754
- 101 GRABER, A. L., R. L. NEY, W. E. NICHOLSON, D. P. ISLAND, G. W. LIDDLE: Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids. *J. clin. Endocr.* 25 (1965) 11
- 102 GRABER, A. L., J. R. GIVENS, W. E. NICHOLSON, D. P. ISLAND, G. W. LIDDLE: Persistence of diurnal rhythmicity in plasma ACTH concentrations in cortisol-deficient patients. *J. clin. Endocr.* 25 (1965) 804
- 103 GRANT, S. D., P. H. FORSHAM, V. C. DI RAIMONDO: Suppression of 17-hydroxycorticosteroids in plasma and urine by single and divided doses of triamcinolone. *New Engl. J. Med.* 273 (1965) 1115
- 104 GRASSO, S. G., J. H. KARAM, L. C. WEGIENKA, G. M. GRODSKY, P. H. FORSHAM: Use of 2-deoxy-D-glucose in studying the mechanism of lipid mobilization. *J. clin. Endocr.* 28 (1968) 535
- 105 GREENBERG, W. V.: Thyroidal ¹³¹I-turnover in hypothyroidism: Correlation with thyrotropin responsiveness. *J. clin. Endocr.* 26 (1966) 559
- 106 GREENSPAN, F. S., C. H. LI, H. M. EVANS: Disappearance rate of ACTH from rat's plasma after i.v. injection. *Endocrinology* 46 (1950) 261
- 107 GREENSPAN, F. S., J. R. HARGADINE: The intracellular localization of pituitary thyrotropic hormone. *J. Cell. Biol.* 26 (1965) 177
- 108 GREENWOOD, F. C., W. M. HUNTER, J. S. GLOVER: The preparation of ¹³¹I-labelled human growth hormone of high specific radioactivity. *Biochem. J.* 89 (1962) 114
- 109 GREENWOOD, F. C.: Growth hormone. In: *Hormones in blood*, hsg. von GRAY, C. H., A. L. BACHARACH. Academic Press, London 1967
- 110 GREER, M. A.: Hypothalamische Steuerung der hypophysären TSH (Thyreotropin)-Sekretion. Referat. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 71 (1965) 66
- 111 GREER, M. A., P. BARBER, C. ROCKIE: Studies with puromycin on the mechanism of negative feed back inhibition of ACTH secretion by glucocorticoids. *Endocrinology* 81 (1967) 1415
- 112 GUILLEMIN, R., C. FORTIER, H. S. LIPSCOMB: Comparison of in vitro and in vivo assaying procedures for rat adenohipophysal corticotrophin. *Endocrinology* 64 (1959) 310
- 113 GUILLEMIN, R.: Hypothalamic factors releasing pituitary hormones. *Recent Progr. Hormone Res.* 20 (1964) 89
- 114 GUILLEMIN, R.: Biochemie und Physiologie der hypothalamischen Hormone. Referat. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 71 (1965) 61
- 115 HAMASHIGE, S., M. A. ASTOR, E. R. ARQUILLA, D. H. VAN THIEL: Human chorionic gonadotropin: A hormone complex. *J. clin. Endocr.* 27 (1967) 1690
- 116 HARRIS, G. W.: Entwicklung und heutiger Stand der Neuroendokrinologie. *Dtsch. med. Wschr.* 90 (1965) 61
- 117 HARTER, J. G., W. J. REDDY, G. W. THORN: Studies on an intermittent corticosteroid dosage regimen. *New Engl. J. Med.* 269 (1963) 591
- 118 HARTOG, M., G. F. JOPLIN: Effects of cortisol deficiency on the electrocardiogram. *Brit. med. J.* 1968/2, 275
- 119 HAYMOVITZ, A., M. HORWITH: The miscible calcium pool in metabolic bone disease — in particular acromegaly. *J. clin. Endocr.* 24 (1964) 4
- 120 HEIDENREICH, O.: Sekretion und Wirkungen der Hormone des Hypophysenhinterlappens. *Dtsch. med. Wschr.* 86 (1961) 674
- 121 HEINTZ, R., E. F. DREWS, G. DREWS, H. BRASS: Untersuchungen über den Gehalt des menschlichen Plasmas an antiuretischem Hormon mit einer verbesserten Methode zum Hormonnachweis. *Klin. Wschr.* 42 (1964) 771
- 122 HELLER, H.: The hormone content of the vertebrate hypothalamo-neurohypophysial system. *Brit. med. Bull.* 22 (1966) 227
- 123 HERSHMAN, J.: Stability of thyrotropin in the rat pituitary gland after death. *Endocrinology* 80 (1967) 302
- 124 HICKEY, R. C., K. HARE: The renal excretion of chloride and water in diabetes insipidus. *J. clin. Invest.* 23 (1944) 768
- 125 HOCHHEUSER, W., M. MÜLLER-BARDORFF, P. C. SCRIBA, K. SCHWARZ: Fluorimetrische Bestimmung der 11-Hydroxycorticosteroide im Plasma unter der Therapie mit Corticoiden. In: 12. Symp. dtsh. Ges. Endokr., hsg. von E. KLEIN. Springer, Berlin 1966
- 126 HOCHHEUSER, W., M. MÜLLER-BARDORFF, K. SCHWARZ, P. C. SCRIBA: Fluorimetrische Bestimmung der sog. 11-Hydroxycorticosteroide im Plasma bei Hyperthyreose und bei Nebennierenrindeninsuffizienz. In: 13. Symp. dtsh. Ges. Endokr., hsg. von E. KLEIN. Springer, Berlin 1967
- 127 HOEL, J.: Cortisone induced recurrence of diabetes insipidus by total destruction of the hypophysis. *Acta endocr. (Kbh.)* 21(1956) 15
- 128 HOFF, F.: Die hypothalamische Steuerung des Hypophysenvorderlappens — Klinische Problemstellung (Referat). *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 71 (1965) 15
- 129 HOFMANN, K.: Chemistry and function of polypeptide hormones. *Ann. Rev. Biochem.* 31 (1962) 213
- 130 HOFMANN, K., H. YAJIMA: Synthetic pituitary hormones. *Recent Progr. Hormone Res.* 18 (1962) 41
- 131 HOLZER, H.: Intrazelluläre Regulation des Stoffwechsels. *Naturwissenschaften* 50 (1963) 260
- 132 HORSTER, F. A.: Die endokrine Ophthalmopathie. Springer, Berlin 1967
- 133 HORSTER, F. A., H. SCHLEUSENER, K. SCHIMMELPFENNIG: Neue Befunde zur Pathogenese der Basedowschen Krankheit. *Dtsch. med. Wschr.* 92 (1967) 661
- 134 HORSTER, F. A.: Versuche zur Wirkung von D-Thyroxin bei einem experimentellen Exophthalmus und bei der endokrinen Ophthalmopathie des Menschen. *Pharmacol. Clin.* 1 (1968) 38
- 135 HUME, R., G. H. ROBERTS: Hypophysitis and hypopituitarism: Report of a case. *Brit. med. J.* 1967/1, 548
- 136 HUNG, W., C. J. MIGEON: Hypoglycemia in a two-year-old boy with adrenocorticotrophic hormone (ACTH) deficiency (probably isolated) and adrenal medullary unresponsiveness to insulin-induced hypoglycemia. *J. clin. Endocr.* 28 (1968) 146
- 137 IFF, H. W., A. BURGER, H. STUDER, F. WYSS: Thyrotropin in rat and human serum after withdrawal of carbimazole. *Amer. J. Physiol.* 213 (1967) 250
- 138 IMURA, H., L. L. SPARKS, G. M. GRODSKY, P. H. FORSHAM: Immunologic studies of adrenocorticotrophic hormone (ACTH): Dissociation of biologic and immunologic activities. *J. clin. Endocr.* 25 (1965) 1361
- 139 IPPEN, H.: Das Zirbeldrüsenhormon Melatonin und die zentrale Pigmentsteuerung. *Dtsch. med. Wschr.* 86 (1961) 307
- 140 ISLAND, D. P., N. SHIMIZU, N. E. NICHOLSON, K. ABE, E. OGATA, G. W. LIDDLE: A method for separating small quantities of MSH and ACTH with good recovery of each. *J. clin. Endocr.* 25 (1965) 975
- 141 IWATSUBO, H., K. OMORI, Y. OKADA, M. FUKUCHI, K. MIYAI, H. ABE, Y. KUMAHARA: Human growth hormone secretion in primary hypothyroidism before and after treatment. *J. clin. Endocr.* 27 (1967) 1751
- 142 JACKSON, I. M. D.: Hyperthyroidism in a patient with a pituitary chromophobe adenoma. *J. clin. Endocr.* 25 (1965) 491
- 143 JACKSON, I. M. D., T. H. H. HASSAN, C. R. M. PRENTICE, M. C. K. BROWNING: Insulin-induced hypoglycemia as a test of pituitary-adrenal function in thyrotoxicosis. *J. clin. Endocr.* 26 (1966) 545
- 144 JAHRMÄRKER, H.: Passagere cerebrale Hyperosmolarität. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 72 (1966) 261
- 145 JARETT, L., P. E. LACY, D. M. KIPNIS: Characterization by immunofluorescence of an ACTH-like substance in nonpituitary tumors from patients with hyperadrenocorticism. *J. clin. Endocr.* 24 (1964) 543
- 145a JASIN, H. E., C. W. FINK, W. WISE, H. ZIFF: Relationship between urinary hydroxyproline and growth. *J. clin. Invest.* 41 (1962) 1928
- 146 JENKINS, J. S., S. G. ELKINGTON: Metyrapone and pyrogen in the assessment of pituitary-adrenal function after removal of pituitary adenoma. *Lancet* 1964/II, 991
- 147 JORES, A.: Krankheiten der Hypophyse und des Hypophysen-zwischenhirnsystems. In: *Handb. d. Inn. Med.*, Bd. VII, 1, hsg. von H. SCHWIEGK. Springer, Berlin 1955
- 148 JOSIMOVICH, J. B.: Potentiation of somatotrophic and diabetogenic effects of growth hormone by human placental lactogen (HPL). *Endocrinology* 78 (1966) 707
- 149 JOSIMOVICH, J. B., D. H. HINTZ, J. L. FINSTER: Estrogenic inhibition of growth hormone-induced tibial epiphyseal growth in hypophysectomized rats. *Endocrinology* 81 (1967) 1428
- 150 JUCHEMS, R., F. HUSMANN, H. KLEINFELDER: Hypopituitarismus mit progredientem Körperwachstum. *Klin. Wschr.* 44 (1966) 1133
- 151 JUNGBLUTH, H., R. KROPP, H. MARTIN: Endokrin bedingte Panmyelophthie bei postpartueller Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz. *Med. Klin.* 62 (1967) 678
- 152 KAPPELER, H. J., E. R. FROESCH, A. LABHART: Fehleinstellung des Durstzentrums. *Helv. med. Acta* 31 (1964) 437
- 153 KATSUKI, S., M. ITO, A. WATANABE, K. INO, S. YUJI, S. KONDO: Effect of hypothalamic lesions on pituitary-adrenocortical responses to histamine and methopyrapone. *Endocrinology* 81 (1967) 941
- 154 KATZ, S. H., A. P. S. DHARIWAL, S. M. MCCANN: Effect of hypoglycemia on the content of pituitary growth hormone (GH) and hypothalamic growth hormone releasing factor (GHRF) in the rat. *Endocrinology* 81 (1967) 333
- 155 KELLER, P. J.: The renal clearance of follicle-stimulating and luteinizing hormone in postmenopausal women. *Acta endocr. (Kbh.)* 53 (1966) 225
- 156 KENDALL, J. W., C. ALLEN: Studies on the glucocorticoid feed back control of ACTH-secretion. *Endocrinology* 82 (1968) 397

- 157 KERKHOVEN, P., C. HEDINGER: Hypophysenvorderlappennekrosen. *Schweiz. med. Wschr.* 97 (1967) 263
- 158 KIMBALL, H. R., M. B. LIPSETT, W. D. ODELL, S. M. WOLFF: Comparison of the effect of the pyrogens, etiocholanolone and bacterial endotoxin on plasma cortisol and growth hormone in man. *J. clin. Endocr.* 28 (1968) 337
- 159 KNOBIL, E., R. O. GREEP: The physiology of growth hormone with particular reference to its action in the rhesus monkey and the »species specificity« problem. *Recent Progr. Hormone Res.* 15 (1959) 1
- 160 KNOPF, R. F., J. W. CONN, S. S. FAJANS, J. C. FLOYD, E. M. GUNTSCHKE, J. A. RULL: Plasma growth hormone response to intravenous administration of amino acids. *J. clin. Endocr.* 25 (1965) 1140
- 161 KÖNIG, M. P.: Was versteht man unter Kretinismus? In: Fortschritte der Schilddrüsenforschung, hsg. von OBERDISSE, K., E. KLEIN. Thieme, Stuttgart 1962
- 162 KOHLER, P. O., B. W. O'MALLEY, P. L. RAYFORD, M. B. LIPSETT, W. D. ODELL: Effect of pyrogen on blood levels of pituitary trophic hormones. Observations of the usefulness of the growth hormone response in the detection of pituitary disease. *J. clin. Endocr.* 27 (1967) 219
- 163 KORNER, A.: Growth hormone control of biosynthesis of protein and ribonucleic acid. *Recent Progr. Hormone Res.* 21 (1965) 205
- 164 KOSTYO, J. L.: Separation of the effects of growth hormone on muscle amino acid transport and protein synthesis. *Endocrinology* 75 (1964) 113
- 165 KOUTRAS, D. A., W. D. ALEXANDER, W. W. BUCHANAN, R. MCG. HARDEN, R. D. HUNTER: Effect of thyroxine on exophthalmos in thyrotoxicosis. *Brit. med. J.* 1965/1, 493
- 166 KRACHT, J., U. HACHMEISTER, K. FISCHER, H. J. BREUSTEDT: Immunfluoreszenz der ACTH-Bildungsstätten. *Verh. dtsh. Ges. Path.* 49 (1965) 324
- 167 KRACHT, J., H. D. ZIMMERMANN, U. HACHMEISTER: Immunhistologischer ACTH-Nachweis in einem R-Zellen-Adenom des Hypophysenvorderlappens bei Morbus CUSHING. *Virchows Arch. path. Anat.* 340 (1966) 270
- 168 KRACHT, J., U. HACHMEISTER, H. J. BREUSTEDT, H. D. ZIMMERMANN: Immunhistologische Hormonlokalisation im Hypophysenvorderlappen des Menschen. *Mat. Med. Nordmark* 19 (1967) 224
- 169 KRISS, J. P., V. PLESHAKOV, J. R. CHIEN: Isolation and identification of the long-acting thyroid stimulator and its relation to hyperthyroidism and circumscribed pretibial myxedema. *J. clin. Endocr.* 24 (1964) 1005
- 170 KRISS, J. P., V. PLESHAKOV, A. L. ROSENBLUM, M. HOLDERNESS, G. SHARP, R. UTIGER: Studies on the pathogenesis of the ophthalmopathy of GRAVES' disease. *J. clin. Endocr.* 27 (1967) 582
- 171 KUMAHARA, Y., H. IWATSUBO, K. MIYAI, H. MASUI, M. FUKUCHI, H. ABE: Abnormal thyrotropic substance in the pituitaries of patients with GRAVES' disease. *J. clin. Endocr.* 27 (1967) 333
- 172 LABHART, A.: Klinik der inneren Sekretion. Springer, Berlin 1957
- 173 LANDON, J., V. H. T. JAMES, D. J. STOKER: Plasma cortisol response to lysine-vasopressin. Comparison with other tests of human pituitary adrenocortical function. *Lancet* 1965/II, 1156
- 174 LANDON, J., F. C. GREENWOOD, T. C. B. STAMP, V. WYNN: The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growth hormone response to insulin, and the comparison of this procedure with other tests of pituitary and adrenal function. II. In patients with hypothalamic or pituitary dysfunction or anorexia nervosa. *J. clin. Invest.* 45 (1966) 437
- 175 LANDON, J., F. C. GREENWOOD: Homologous radioimmunoassay for plasma-levels of corticotrophin in man. *Lancet* 1968/I, 273
- 176 LAUSON, H. D.: Metabolism of antidiuretic hormones. *Amer. J. Med.* 42 (1967) 713
- 177 LAW, D. H., G. W. LIDDLE, H. W. SCOTT, S. D. TAUBER: Ectopic production of multiple hormones (ACTH, MSH and gastrin) by a single malignant tumor. *New Engl. J. Med.* 273 (1965) 292
- 178 LEAF, A., R. M. HAYS: The effects of neurohypophyseal hormone on permeability and transport in a living membrane. *Recent Progr. Hormone Res.* 17 (1961) 467
- 179 LEAVER, F. W.: Evidence for the existence of human growth hormone-ribonucleic acid complex in the pituitary. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 122 (1966) 188
- 180 LBOVITZ, H. E., S. GENUTH, K. POOLER: Relationship between the structure and biological activities of corticotropin and related peptides. Hyperglycemic action of N-acetylated corticotropin related peptides. *Endocrinology* 79 (1966) 635
- 181 LBOVITZ, H. E., K. POOLER: ACTH-mediated insulin secretion: Effect of aminophylline. *Endocrinology* 81 (1967) 558
- 182 LEEMAN, S. E., R. HAMMERSCHLAG: Stimulation of salivary secretion by a factor extracted from hypothalamic tissue. *Endocrinology* 81 (1967) 803
- 183 LERNER, A. B., J. D. CASE, Y. TAKAHASHI: Isolation of melatonin and 5-methoxyindole-3-acetic acid from bovine pineal glands. *J. biol. Chem.* 235 (1960) 1992
- 184 LERNER, A. B., R. S. SNELL, M. L. CHANCO-TURNER, J. S. MCGUIRE: Vitiligo and sympathectomy. The effect of sympathectomy and α -MSH. *Arch. Derm.* 94 (1966) 269
- 185 LI, C. H.: Synthesis and biological properties of ACTH peptides. *Recent Progr. Hormone Res.* 18 (1962) 1
- 186 LI, C. H.: Lipotropin, a new active peptide from pituitary glands. *Nature (Lond.)* 201 (1964) 924
- 187 LI, C. H., W. K. LIU, J. S. DIXON: Human pituitary growth hormone. XII. The amino acid sequence of the hormone. *J. Amer. chem. Soc.* 88 (1966) 2050
- 188 LIDDLE, G. W.: Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of CUSHING's syndrome. *J. clin. Endocr.* 20 (1960) 1539
- 189 LIDDLE, G. W., D. ISLAND, C. K. MEADOR: Normal and abnormal regulation of corticotropin secretion in man. *Recent Progr. Hormone Res.* 18 (1962) 125
- 190 LIDDLE, G. W., D. P. ISLAND, R. L. NEY, W. E. NICHOLSON, N. SHIMIZU: Nonpituitary neoplasms and CUSHING's syndrom. *Arch. intern. Med.* 111 (1963) 471
- 191 LIDDLE, G. W., J. R. GIVENS, W. E. NICHOLSON, D. P. ISLAND: The ectopic ACTH Syndrome. *Cancer Res.* 25 (1965) 1057
- 192 LIM, N. Y., J. F. DINGMAN: Androgenic adrenal hyperfunction in acromegaly. *New Engl. J. Med.* 271 (1964) 1189
- 193 LINFOOT, J. A., F. C. GREENWOOD: Growth hormone in acromegaly: Effect of heavy particle pituitary irradiation. *J. clin. Endocr.* 25 (1965) 1515
- 194 LINN, J. E., B. BOWDIN, A. FARMER, C. K. MEADOR: Observations and comments on failure of dexamethasone suppression. *New Engl. J. Med.* 277 (1967) 403
- 195 LIPSCOMB, H. S., D. H. NELSON: A sensitive biologic assay for ACTH. *Endocrinology* 71 (1962) 13
- 196 LIST, C. F.: Doppelseitige Medianusneuritis bei Akromegalie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 124 (1932) 279
- 197 LOPIS, S., A. H. RUBENSTEIN, A. D. WRIGHT: Measurements of serum growth hormone and insulin in gigantism. *J. clin. Endocr.* 28 (1968) 393
- 198 LOVE, T. A., K. E. SUSSMANN, R. F. TIMMER: The effect of adrenocorticotrophic hormone on plasma insulin and blood glucose in the adrenalectomized rat. *Metabolism* 14 (1965) 632
- 199 LUFT, R., E. CERASI, C. A. HAMBERGER: Studies on the pathogenesis of diabetes in acromegaly. *Acta endocr. (Kbh.)* 56 (1967) 593
- 200 LUFT, R., E. CERASI: Human growth hormone as a regulator of blood glucose concentration and as a diabetogenic substance. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* 124 (1967) 9
- 201 MACMILLAN, D. R., J. M. SCHMID, S. A. EASH, C. H. READ: Studies on the heterogeneity and serum binding of human growth hormone. *J. clin. Endocr.* 27 (1967) 1090
- 202 MARGOULIES, M. (Hsg.): Protein and polypeptide hormones. *Excerpta Med. Found. Amsterdam* 1968
- 203 MARGUTH, F.: Differentialdiagnostik der Geschwülste im Bereich des Türkensattels. *Dtsch. med. Wschr.* 89 (1964) 1839
- 204 MARGUTH, F., O. WILKE: Therapie der Hypophysenadenome. *Dtsch. med. Wschr.* 89 (1964) 2029
- 205 MARGUTH, F.: Das hypophysäre CUSHING-Syndrom. In: 11. Symp. dtsh. Ges. Endokr., hsg. von E. KLEIN. Springer, Berlin 1965
- 206 MARKS, V., N. HOWORTH, F. C. GREENWOOD: Plasma growth-hormone levels in chronic starvation in man. *Nature (Lond.)* 208 (1965) 686
- 207 MARKS, V., F. C. GREENWOOD, P. J. N. HOWORTH, E. SAMOLS: Plasma growth hormone levels in spontaneous hypoglycemia. *J. clin. Endocr.* 27 (1967) 523
- 208 MATSUDA, K., M. A. GREER: Nature of thyroid secretion in the rat and the manner in which it is altered by thyrotropin. *Endocrinology* 76 (1965) 1012
- 209 MAUTALEN, C. A., R. C. MELLINGER: Nonsuppressible adrenocortical function in a patient with untreated acromegaly. *J. clin. Endocr.* 25 (1965) 1423
- 210 MCCANN, S. M., V. D. RAMIREZ: The neuroendocrine regulation of hypophysial luteinizing hormone secretion. *Recent Progr. Hormone Res.* 20 (1964) 131
- 211 MCCANN, S. M., A. P. S. DHARIWAL: Hypothalamic releasing factors and the neurovascular link between the brain and the anterior pituitary. In: *Neuroendocrinology*, S. 261, hsg. von MARTINI, L., W. F. GANONG. Academic Press, New York 1966
- 212 MCCANN, S. M., J. ANTHONER-RODRIGUES, R. NALLAR: Pituitary-adrenal function in the absence of vasopressin. *Endocrinology* 79 (1966) 1038
- 213 MCCULLAGH, E. P., M. A. FELDSTEIN, D. C. TWEED, D. F. DOHN: A study of pituitary function after intrasellar implantation of 90 -yttrium. *J. clin. Endocr.* 25 (1965) 832

- 214 MCGARRY, E. E., J. C. BECK, L. AMBE, R. NAYAK: Some studies with antisera to growth hormone, ACTH and TSH. *Recent Progr. Hormone Res.* 20 (1964) 1
- 215 MCHUGH, P. R., G. P. SMITH: Plasma 17-OHCS response to amygdaloid stimulation with and without afterdischarges. *Amer. J. Physiol.* 212 (1967) 619
- 216 MCKENZIE, J. M.: Review: Pathogenesis of GRAVES' disease: Role of the long-acting thyroid stimulator. *J. clin. Endocr.* 25 (1965) 424
- 217 MCKENZIE, J. M.: The long-acting thyroid stimulator: Its role in GRAVES' disease. *Recent Progr. Hormone Res.* 23 (1967) 1
- 218 MCSHAN, W. H., M. W. HARTLEY: Production, storage and release of anterior pituitary hormones. *Ergebn. Physiol.* 56 (1965) 246
- 219 MEADOR, C. K., J. L. WORRELL: The sella turcica in postpartum pituitary necrosis (SHEEHAN's syndrome). *Ann. intern. Med.* 65 (1966) 259
- 220 MELNYK, C. S., M. E. GREER: Functional pituitary tumor in an adult possibly secondary to long-standing myxedema. *J. clin. Endocr.* 25 (1965) 761
- 221 MIDGLEY, A. R., R. B. JAFFE: Human luteinizing hormone in serum during the menstrual cycle: Determination by radioimmunoassay. *J. clin. Endocr.* 26 (1966) 1375
- 222 MILLER, J. M., R. C. HORN, M. A. BLOCK: The evolution of toxic nodular goiter. *Arch. intern. Med.* 113 (1964) 72
- 223 MILLER, R. A.: Increase in the mass of the adrenal glomerular zone in hypophysectomized rats subjected to stress. *Acta endocr. (Kbh.)* 50 (1965) 493
- 224 MINTZ, D. H., J. L. FINSTER, J. B. JOSIMOVICH: Effect of estrogen therapy on carbohydrate metabolism in acromegaly. *J. clin. Endocr.* 27 (1967) 1321
- 225 MOGENSEN, E. F.: Chromophobe adenoma of the pituitary gland. A follow up study on 60 surgical patients with special reference to endocrine disturbances. *Acta endocr. (Kbh.)* 24 (1957) 135
- 226 MONCLOA, F., I. VELAZO, L. BETETA: Biological half-life of a synthetic corticotrophin in men. *Acta endocr. (Kbh.)* 52 (1966) 337
- 227 MOSES, A. M., S. J. GORDON: Multiple endocrine organ refractoriness to trophic hormone stimulation. *Ann. intern. Med.* 63 (1965) 313
- 228 MOSES, A. M., M. MILLER, D. H. P. STREETEN: Quantitative influence of blood volume expansion on the osmotic threshold for vasopressin release. *J. clin. Endocr.* 27 (1967) 655
- 229 MOSES, A. M., D. H. P. STREETEN: Differentiation of polyuric states by measurement of responses to changes in plasma osmolality induced by hypertonic saline infusions. *Amer. J. Med.* 42 (1967) 368
- 230 MOTTA, M., G. MANGILI, L. MARTINI: A short feedback loop in the control of ACTH secretion. *Endocrinology* 77 (1965) 392
- 231 MÜLLER, E. E., S. SAWANO, A. ARIMURA, A. V. SCHALLY: Mechanism of action of growth hormone in altering its own secretion rate: Comparison with the action of dexamethasone. *Acta endocr. (Kbh.)* 56 (1967) 499
- 232 MÜLLER, J., E. R. FROESCH, U. A. MEYER, A. LABHART: Persistierende Störung der ACTH-Sekretion nach Operation eines Nebennierenrinden-Adenoms bei drei Fällen von CUSHING-Syndrom. *Schweiz. med. Wschr.* 97 (1967) 861
- 233 MÜLLER, W., T. TZONOS: Beitrag zur Klinik und Morphologie der Hypophysenadenome. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 191 (1967) 97
- 234 MUNSON, P. L., F. N. BRIGGS: The mechanism of stimulation of ACTH secretion. *Recent Progr. Hormone Res.* 11 (1955) 83
- 235 MURRAY, S., C. EZRIN: Effect of GRAVES' disease on the thyrotroph of the adenohypophysis. *J. clin. Endocr.* 26 (1966) 287
- 236 *Nat. Inst. Med. Res., London*: The third international standard for corticotrophin and an international working standard for corticotrophin. *Acta endocr. (Kbh.)* 40 (1962) 552
- 237 NELSON, D. H., J. W. MEAKIN, J. B. DEALY, D. D. MATSON, K. EMERSON, G. W. THORN: ACTH-producing tumor of the pituitary gland. *New Engl. J. Med.* 259 (1958) 161
- 238 NELSON, D. H., J. G. SPRUNT, R. B. MIMS: Plasma-ACTH determinations in 58 patients before or after adrenalectomy for CUSHING's syndrome. *J. clin. Endocr.* 26 (1966) 723
- 239 NISHIZAWA, E. E., R. B. BILLIAR, J. K. ARR, K. B. EIK-NES: Metabolism in vitro of tritiated adrenocorticotrophic hormone. *Canad. J. Biochem.* 43 (1965) 1489
- 240 NUGENT, C. A., K. EIK-NES, H. S. KENT, L. T. SAMUELS, F. H. TYLER: A possible explanation for CUSHING's syndrome associated with adrenal hyperplasia. *J. clin. Endocr.* 20 (1960) 1259
- 241 NUGENT, C. A., T. NICHOLS, F. H. TYLER: Diagnosis of CUSHING's syndrome. *Arch. intern. Med.* 116 (1965) 172
- 242 OBERDISSE, K., W. TÖNNIS: Pathogenese, Klinik und Behandlung der Hypophysenadenome. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* 4 (1953) 975
- 242a OBERDISSE, K.: Pathophysiologie des Hypothalamus-Hypophysen-Systems. In: *Handbuch Neurochirurgie IV/3*, S. 80. Springer, Berlin 1962
- 243 ODELL, W. D., J. F. WILBER, R. UTIGER: Studies of thyrotropin physiology by means of radioimmunoassay. *Recent Progr. Hormone Res.* 23 (1967) 47
- 244 ORLOFF, J., J. S. HANDLER: The cellular mode of action of anti-diuretic hormone. *Amer. J. Med.* 36 (1964) 686
- 245 ORTHNER, H.: Hypophysär-hypothalamische Krankheiten. In: *Handbuch der Spez. Path. Anat. Histol.*, Bd. XIII/5, hsg. von LUBARSCH, O., F. HENKE, R. RÖSSLE. Springer, Berlin 1955
- 246 ORTHNER, H.: Zur Pathophysiologie hypophysär-hypothalamischer Krankheiten (einige Kapitel funktioneller Hypophysenpathologie). *Wien. med. Wschr.* 108 (1958) 95
- 247 PARKER, M. L., J. M. HAMMOND, W. H. DAUGHADAY: The arginine provocative test: An aid in the diagnosis of hyposomatotropism. *J. clin. Endocr.* 27 (1967) 1129
- 248 PETERSON, R. E.: The miscible pool and turnover rate of adrenocortical steroids in man. *Recent Progr. Hormone Res.* 15 (1959) 231
- 249 PFEIFFER, E. F.: Steroidtherapie der inneren Medizin (Substitution, Infektions- und allergische Krankheiten). *Therapiewoche* 16 (1964) 720
- 250 PFEIFFER, E. F., F. MELANI: Menschliches Wachstumshormon. Darstellung, Bestimmung im Blut und klinische Bedeutung. *Dtsch. med. Wschr.* 93 (1968) 846
- 251 POTENHAUER, R., J. KRACHT: Die extrahypophysären corticotropen Geschwülste. *Endokrinologie* 51 (1967) 23
- 252 PIMSTONE, B. L., R. HOFFENBERG, E. BLACK: Parallel assays of thyrotrophin, long-acting thyroid stimulator and exophthalmos producing substance in endocrine exophthalmos and pretibial myxedema. *J. clin. Endocr.* 24 (1964) 976
- 253 POULSEN, J. E.: Diabetes and anterior pituitary insufficiency. Final course and postmortem study of a diabetic patient with SHEEHAN's syndrome. *Diabetes* 15 (1966) 73
- 254 POZNANSKI, A. K., J. M. STEPHENSON: Radiographic findings in hypothalamic acceleration of growth associated with cerebral atrophy and mental retardation (cerebral gigantism). *Radiology* 88 (1967) 446
- 255 PRADER, A., H. WAGNER, J. SZÉKY, R. ILLIG, J. L. TOUBER, D. MAINGAY: Acquired resistance to human growth hormone caused by specific antibodies. *Lancet* 1964/II, 378
- 256 PRADER, A., M. ZACHMANN, J. R. POLEY, R. ILLIG, J. SZÉKY: Long-term treatment with human growth hormone (RABEN) in small doses. *Helv. paediat. Acta* 22 (1967) 423
- 257 PRIBRAM, H. F. W., T. R. B. BOUTLER, W. M. F. MCCORMICK: The roentgenology of the meningo-hypophysial trunk. *Amer. J. Roentgenol.* 98 (1966) 583
- 258 PREISIG, R., T. Q. MORRIS, J. C. SHAVER, N. P. CHRISTY: Volumetric, hemodynamic and excretory characteristics of the liver in acromegaly. *J. clin. Invest.* 45 (1966) 1379
- 259 QUABBE, H. J., F. SCHILLING, H. HELGE: Pattern of growth hormone secretion during a 24-hour-fast in normal adults. *J. clin. Endocr.* 26 (1966) 1173
- 260 RABEN, M. S.: Human growth hormone. *Recent Progr. Hormone Res.* 15 (1959) 71
- 261 RABINOWITZ, D., T. J. MERIMEE, J. A. BURGESS: Growth hormone-insulin interaction. *Diabetes* 15 (1966) 905
- 262 RABINOWITZ, D., T. J. MERIMEE, J. A. BURGESS, L. RIGGS: Growth hormone and insulin release after arginine: Indifference to hyperglycemia and epinephrine. *J. clin. Endocr.* 26 (1966) 1170
- 263 RANDALL, R. V., E. C. CLARK, H. W. DODGE, J. G. LOVE: Polyuria after operation for tumors in the region of the hypophysis and hypothalamus. *J. clin. Endocr.* 20 (1960) 1614
- 264 REDGATE, E. S.: Role of the baroreceptor reflexes and vasoactive polypeptides in the corticotropin release evoked by hypotension. *Endocrinology* 82 (1968) 704
- 265 REFORZO-MEMBRIVES, J., L. I. MOLEDO, A. E. LANARO, A. MEGIAS: Antidiuretic effect of 1-propyl-3-p-chlorobenzene sulfonyleurea (Chlorpropamide). *J. clin. Endocr.* 28 (1968) 332
- 266 REICHLIN, S., R. D. UTIGER: Regulation of the pituitary-thyroid axis in man: Relationship of TSH concentration to concentration of free and total thyroxine in plasma. *J. clin. Endocr.* 27 (1967) 251
- 267 REINWEIN, D.: Über die Pathogenese der Struma. *Dtsch. med. Wschr.* 88 (1963) 2493
- 268 RETIENE, K., M. FISCHER, H. DITSCHUNEIT, E. F. PFEIFFER: Biologische Halbwertszeit von exogenem ACTH in menschlichem Blut. In: 9. Symp. dtsch. Ges. Endokr., hsg. von H. NOWAKOWSKI. Springer, Berlin 1962
- 269 RETIENE, K., A. ESPINOZA, K. H. MARX, E. F. PFEIFFER: Über das Verhalten von ACTH und Cortisol im Blut von Normalen und von Kranken mit primärer und sekundärer Störung der Nebennierenrindenfunktion. I. Nachweis der vermehrten ACTH-Sekretion bei Morbus CUSHING. *Klin. Wschr.* 43 (1965) 205

- 270 RETIENE, K., G. SCHUMANN, R. TRIPP, E. F. PFEIFFER: Über das Verhalten von ACTH und Cortisol im Blut von Normalen und Kranken mit primärer und sekundärer Störung der Nebennierenrindenfunktion. II. Die Tagesrhythmik der ACTH-Sekretion im Regulationsmechanismus des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems. *Klin. Wschr.* 44 (1966) 716
- 271 RICHTER, J., J. BECKEBANS, K. W. FREY, K. SCHWARZ, P. C. SCRIBA: Schilddrüsenfunktion bei sogenannter euthyreoter Struma. Radiojodspeicherungstest -- proteingebundenes ¹²⁵Jod im Serum -- Serumproteinbindung von Trijodthyronin-¹²⁵Jod -- Schilddrüsen-Autoantikörper. *Münch. med. Wschr.* 109 (1967) 2625
- 272 RIMOIN, D. L., T. J. MERIMEE, D. RABINOWITZ, V. A. MCKUSICK, L. L. CAVALLI-SFORZA: Growth hormone in African pygmies. *Lancet* 1967/II, 523
- 273 RINNE, U. K.: Corticotrophin secretion in patients with head injuries examined by the metopirone test. *Psychiat. et Neurol. (Basel)* 152 (1966) 145
- 274 ROSENBERG, E., P. J. KELLER: Studies on the urinary excretion of follicle-stimulating and luteinizing hormone activity during the menstrual cycle. *J. clin. Endocr.* 25 (1965) 1262
- 275 ROSS, F., M. L. NUSYNOWITZ: A syndrome of primary hypothyroidism, amenorrhoea and galactorrhea. *J. clin. Endocr.* 28 (1968) 591
- 276 RUDMAN, D., R. L. HIRSCH, F. E. KENDALL, F. SEIDMAN, S. J. BROWN: An adipokinetic component of the pituitary gland: Purification, physical chemical and biologic properties. *Recent Progr. Hormone Res.* 18 (1962) 89
- 277 RUEDI, B.: Perturbations endocriniennes d'origine suprahypophysaire. *Schweiz. med. Wschr.* 97 (1967) 1254
- 278 RUF, K.: Bestimmungsmethoden für ACTH beim Menschen. *Schweiz. med. Wschr.* 96 (1966) 684
- 279 RUF, K., F. A. STEINER: Steroid-sensitive single neurons in rat hypothalamus and midbrain: Identification by microelectrophoresis. *Science* 156 (1967) 667
- 280 RUGINSKY, M. S., J. C. SHAVER: A study of adrenal cortical function in acromegaly. *J. clin. Endocr.* 26 (1966) 1101
- 281 SAKIZ, E., R. GUILLEMIN: Inverse effects of purified hypothalamic TRF on the acute secretion of TSH and ACTH. *Endocrinology* 77 (1965) 797
- 282 SAKUMA, M., M. IRIE, K. SHIZUME, T. TSUSHIMA, K. NAKAO: Measurement of urinary human growth hormone by radioimmunoassay. *J. clin. Endocr.* 28 (1968) 103
- 283 SAMAAN, N., S. C. C. YEN, D. GONZALEZ, O. H. PFARSON: Metabolic effects of placental lactogen (HPL) in man. *J. clin. Endocr.* 28 (1968) 485
- 284 SAWIN, C. T., J. E. MCHUGH: Isolated lack of thyrotropin in man. *J. clin. Endocr.* 26 (1966) 955
- 285 SAWYER, W. H.: Comparative physiology and pharmacology of the neurohypophysis. *Recent Progr. Hormone Res.* 17 (1961) 437
- 286 SAXENA, B. B., P. RATHNAM: Purification of follicle-stimulating hormone from human pituitary glands. *J. biol. Chem.* 242 (1967) 3769
- 287 SAXENA, B. B., H. DEMURA, H. M. GANDY, R. E. PETERSON: Radioimmunoassay of human follicle stimulating and luteinizing hormones in plasma. *J. clin. Endocr.* 28 (1968) 519
- 288 SCHÄKER, W., G. STERBA, H. AMBROSIO: Der immunologische Nachweis von Isoleucin³-Leucin⁸-Oxytocin nach Immunisierung mit einem Oxytocin-Carboxymethyl-dextran-Komplex. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 297 (1967) 166
- 289 SCHALLY, A. V., R. GUILLEMIN: Some biological and chemical properties of a lysine-vasopressin dimer. *J. biol. Chem.* 239 (1964) 1038
- 290 SCHALLY, A. V., A. KUROSHIMA, Y. ISHIDA, T. W. REDDING, C. Y. BOWERS: The presence of prolactin inhibiting factor (PIF) in extracts of beef, sheep and pig hypothalami. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 118 (1965) 350
- 291 SCHALLY, A. V., E. E. MÜLLER, A. ARIMURA, C. Y. BOWERS, T. SAITO, T. W. REDDING, S. SAWANO, P. PIZZOLATO: Releasing factors in human hypothalamic and neurohypophysial extracts. *J. clin. Endocr.* 27 (1967) 755
- 292 SCHALLY, A. V., E. E. MÜLLER, S. SAWANO: Effect of porcine growth hormone-releasing factor on the release and synthesis of growth hormone in vitro. *Endocrinology* 82 (1968) 271
- 293 SCHLEZINGER, N. S., R. A. THOMPSON: Pituitary tumors with central scotomas simulating retrobulbar optic neuritis. *Neurology* 17 (1967) 782
- 294 SCHWARZ, F., P. J. DER KINDEREN, M. HOUSTRA-LANZ: The correlation between endocrine exophthalmos and exophthalmos producing substance (EPS). *Acta endocr. (Kbh.)* 51 (1966) 359
- 295 SCHWARZ, K.: Zur Frage der Nebennierenrindenfunktion bei Erkrankungen der Schilddrüse. *Klin. Wschr.* 37 (1959) 654
- 295a SCHWARZ, K.: Pathophysiologie und Klinik der Hypophysentumoren (Referat). In: 15. Sympos. Dt. Ges. Endokrinologie, hsg. von KRACHT, J. Springer, Berlin 1969
- 296 SCHWARZ, K., P. C. SCRIBA: Endokrin bedingte Encephalopathien (Referat). *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 72 (1966) 238
- 297 SCHWYZER, R., P. SIEBER: Total synthesis of adrenocorticotrophic hormone. *Nature (Lond.)* 199 (1963) 172
- 298 SCHWYZER, R.: Chemistry and metabolic action of nonsteroid hormones. *Ann. Rev. Biochem.* 33 (1964) 259
- 299 SCRIBA, P. C., R. HACKER, P. DIETERLE, F. KLUGE, W. HOCHHEUSER, K. SCHWARZ: ACTH-Bestimmungen im Plasma aus dem Bulbus cranialis venae jugularis. *Klin. Wschr.* 44 (1966) 1393
- 300 SCRIBA, P. C., K. v. WERDER, J. RICHTER, K. SCHWARZ: Ein Beitrag zur klinischen Diagnostik des ektopischen ACTH-Syndroms. *Klin. Wschr.* 46 (1968) 49
- 300a SCRIBA, P. C.: Postoperative Diagnostik und Substitutions-therapie bei Hypophysentumoren (Referat). In: 15. Sympos. Dt. Ges. Endokrinologie, hsg. von KRACHT, J. Springer, Berlin 1969
- 301 SEGALOFF, A., S. L. STEELMAN: The human gonadotropins. *Recent Progr. Hormone Res.* 15 (1959) 127
- 302 SHARE, L.: Vasopressin, its bioassay and the physiological control of its release. *Amer. J. Med.* 42 (1967) 707
- 303 SHARE, L.: Role of peripheral receptors in the increased release of vasopressin in response to hemorrhage. *Endocrinology* 81 (1967) 1140
- 304 SHENKIN, H. A., W. FELDMAN: Plasma cortisol binding globulin levels in gastrointestinal bleeding of stress origin. *J. clin. Endocr.* 28 (1968) 185
- 305 SHEPPARD, R. H., H. E. MEEMA: Skin thickness in endocrine disease. *Ann. intern. Med.* 66 (1967) 531
- 306 SHIMIZU, N., E. OGATA, W. E. NICHOLSON, D. P. ISLAND, R. L. NEY, G. W. LIDDLE: Studies on the melanotropic activity of human plasma and tissues. *J. clin. Endocr.* 25 (1965) 984
- 307 SHIMODA, S., J. W. KENDALL, M. A. GREER: Acute effects of thyrotropin on thyroid hormone biosynthesis in the rat. *Endocrinology* 79 (1966) 921
- 308 SIMMONDS, M.: Über Hypophysisschwund mit tödlichem Ausgang. *Dtsch. med. Wschr.* 40 (1914) 322
- 309 SLUSHER, M. A., J. E. HYDE: Effect of diencephalic and midbrain stimulation on ACTH levels in unrestrained cats. *Amer. J. Physiol.* 210 (1966) 103
- 310 SMITH, R. E.: Proceed. Internat. Sympos. on metabolic adaptations to temperature and altitude. *Fed. Proc.* 25 (1966) 1151
- 311 SNYDER, N. J., D. E. GREEN, D. H. SOLOMON: Glucocorticoid-induced disappearance of long acting thyroid stimulator in the ophthalmopathy of GRAVES' disease. *J. clin. Endocr.* 24 (1964) 1129
- 312 SOBONYA, R. E., B. M. DOBYNS: Comparison of the responses of native Ohio fish and two species of salt-water fundulus to the exophthalmos-producing substance of the pituitary gland. *Endocrinology* 80 (1967) 1090
- 313 SPELLACY, W. N., K. L. CARLSON, S. L. SHADE: Human growth hormone levels in normal subjects receiving an oral contraceptive. *J. Amer. med. Ass.* 202 (1967) 451
- 314 STAMP, T. C. B., J. LANDON, V. WYNN: Observations on some extraadrenal effects of corticotropin on carbohydrate and lipid metabolism in man. *Metabolism* 14 (1965) 1041
- 315 STAMP, T. C. B.: Plasma non-esterified fatty acid levels in hypopituitary subjects. *J. Endocr.* 35 (1966) 107
- 316 STARUP, J., P. LEBECH: The mechanism in inhibition of ovulation in oral contraception. *Acta endocr. (Kbh.)* 56 (1967) 188
- 317 STEELMAN, S. L., F. M. POHLEY: Assay of the follicle stimulating hormone based on the augmentation with human chorionic gonadotropin. *Endocrinology* 53 (1953) 604
- 318 STEELMAN, L., A. SEGALOFF: Recent studies on the purification of the pituitary gonadotropins. *Recent Progr. Hormone Res.* 15 (1959) 115
- 319 STEINBERGER, E., G. E. DUCKETT: Pituitary »total« gonadotropins, FSH and LH in orchietomized of cryptorchid rats. *Endocrinology* 79 (1966) 912
- 320 STEWART, B. M.: The hypertrophic neuropathy of acromegaly. *Arch. Neurol. (Chic.)* 14 (1966) 107
- 321 STOLTE, H., J. P. BRECHT, M. WIEDERHOLT, K. HIERHOLZER: Einfluß von Adrenalektomie und Glucocorticoiden auf die Wasserpermeabilität corticaler Nephronabschnitte der Rattenniere. *Pflügers Arch. ges. Physiol.* 299 (1968) 99
- 322 STORMENT, A. M., R. F., ESCAMILLA, A. J. WILLIAMS: The use of androgens and thyroid for stimulation of growth in short children. *Ann. intern. Med.* 60 (1964) 962
- 323 STUDER, H., F. WYSS, H. W. IFF: A TSH-reserve test for detection of mild secondary hypothyroidism. *J. clin. Endocr.* 24 (1964) 965
- 324 STUDER, H., H. W. IFF, F. WYSS, R. GUBLER: Die Pathophysiologie endokriner Störungen bei Hypoproteinämie. *Schweiz. med. Wschr.* 98 (1968) 180
- 325 SWISLOCKI, N. I., C. M. SZEGO: Acute reduction of plasma non-esterified fatty acid by growth hormone in hypophysectomized and Houssay rats. *Endocrinology* 76 (1965) 665

- 326 TAKEBE, K., A. KUROSHIMA, M. YAMAMOTO, Y. HORIUCHI, S. ITOH, C. Y. BOWERS, A. V. SCHALLY: Effect of lysine vasopressin dimer on corticotropin release in man. *J. clin. Endocr.* 28 (1968) 73
- 327 TAMM, J.: Die Klinik paraneoplastischer Endokrinopathien. *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 73 (1967) 481
- 328 TASHJIAN, A. H., L. LEVINE, A. C. WILHELMI: Immunochemical studies with antisera to fractions of human growth hormone which are high or low in pigeon crop gland-stimulating activity. *Endocrinology* 77 (1965) 1023
- 329 THOMSON, J. A., I. D. RILEY: Neonatal thyrotoxicosis associated with maternal hypothyroidism. *Lancet* 1965/I, 635
- 330 TUCCI, J. R., C. R. MELONI, G. G. CARREON, J. J. CANARY: Pituitary-adrenal functional abnormalities in corticogenic adrenal atrophy. *J. clin. Endocr.* 25 (1965) 823
- 331 UTIGER, R. D.: Extraction and radioimmunoassay of growth hormone in human serum. *J. clin. Endocr.* 24 (1964) 60
- 332 UTIGER, R. D.: Inappropriate antidiuresis and carcinoma of the lung: Detection of arginin vasopressin in tumor extracts by immunoassay. *J. clin. Endocr.* 26 (1966) 970
- 332a VERNEY, E. B.: The antidiuretic hormone and the factors which determine its release (Croonian lecture). *Proc. Roy. Soc. B.* 135 (1947) 25
- 333 VERNIKOS-DANELIS, J.: Effect of stress, adrenalectomy, hypophysectomy and hydrocortisone on the corticotropin-releasing activity of rat median eminence. *Endocrinology* 76 (1965) 122
- 333a DU VIGNEAUD, V., D. T. GISH, P. G. KATSOYANNIS: A synthetic preparation possessing biological properties associated with arginine vasopressin. *J. Am. chem. Soc.* 76 (1954) 4751
- 334 VORHERR, H., S. G. MASSRY, R. D. UTIGER, C. R. KLEEMAN: Antidiuretic principle in malignant tumor extracts from patients with inappropriate ADH-syndrome. *J. clin. Endocr.* 28 (1968) 162
- 334a WEGIENKA, L. C., S. G. GRASSO, P. H. FORSHAM: Estimation of adrenomedullary reserve by infusion of 2-Deoxy-D-glucose. *J. clin. Endocr.* 26 (1966) 37
- 335 WEISSBECKER, L.: Regelprinzipien bei der adeno-hypophysären Inkretion und ihre Bedeutung (Referat). *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* 71 (1965) 71
- 336 WEISSBECKER, L., L. KIRMSE, W. MÜLLER, K. SCHEMME: Die Beeinflussung des tierexperimentellen Exophthalmus durch verschiedene Hormone. *Klin. Wschr.* 45 (1967) 661
- 337 V. WERDER, K., K. SCHWARZ, P. C. SCRIBA: Serumproteinbindung von ACTH. I. Untersuchungen mit Dextrangelfiltration und ³H-ACTH. *Klin. Wschr.* 46 (1968) 940
- 338 WHITE, W. F., A. I. COHEN, R. H. RIPPEL, J. C. STORY, A. V. SCHALLY: Some hypothalamic polyamines that deplete pituitary follicle stimulating hormone. *Endocrinology* 82 (1968) 742
- 339 WIENER, N.: *Cybernetics*. Wiley, New York 1948
- 340 WILLIAMS, R. H., C. HENRY: Nephrogenic Diabetes insipidus: Transmitted by females and appearing during infancy in males. *Ann. intern. Med.* 27 (1967) 84
- 341 WISE, B. L.: The management of postoperative diabetes insipidus. *J. Neurosurg.* 25 (1966) 416
- 342 WOEBER, K. A., R. ARKY: Hypoglycemia as the result of isolated corticotrophin-deficiency. *Brit. med. J.* 1965/II, 857
- 343 WOLF, R. L., M. MENDLOWITZ, L. J. SOFFER, J. ROBOZ, S. E. GITLOW: Metabolism of corticotropin in man. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 119 (1965) 244
- 344 WURTMAN, R. J., F. LARIN, J. AXELROD, H. M. SHEIN, K. ROSASCO: Formation of melatonin and 5-hydroxyindole acetic acid from ¹⁴C-tryptophan by rat pineal glands in organ culture. *Nature (Lond.)* 217 (1968) 953
- 345 XUEREBO, G. P., M. M. L. PRICHARD, P. M. DANIEL: The arterial supply and venous drainage of the human hypophysis cerebri. *Quart. J. exp. Physiol.* 39 (1954) 199
- 346 YALOW, R. S., S. M. GLICK, J. ROTH, S. A. BERSON: Radioimmunoassay of human plasma ACTH. *J. clin. Endocr.* 24 (1964) 1219
- 347 YOUNG, D. G., R. C. BAHN, R. V. RANDALL: Pituitary tumors associated with acromegaly. *J. clin. Endocr.* 25 (1965) 249
- 348 YOUNG, R. L., E. M. BRADLEY, J. W. GOLDZIEHER, P. W. MYERS, F. R. LECOCQ: Spectrum of nonpuerperal galactorrhoea: Report of two cases evolving through the various syndromes. *J. clin. Endocr.* 27 (1967) 461
- 349 ZIX, R., K. SIHLER, L. KERP: Ungewöhnliche Schwankungen des Insulinbedarfs bei eosinophilem Hypophysenadenom (Akromegaliediabetes). *Med. Klin.* 62 (1967) 1746