

# Klinische Pathophysiologie

Herausgegeben von Walter Siegenthaler

Bearbeitet von

B. Altmeyer	P. Frick	G. A. Martini	H. A. Schmidt-Wilcke
H. Antoni	H. Gerber	S. Matern	W. E. Schreiner
A. Bollinger	H. Gerdes	H. Mehnert	G. Scollo-Lavizzari
W. Braun	P. Greminger	O. Meienberg	P. C. Scriba
E. Buchborn	U. F. Gruber	H. Melchior	W. Siegenthaler
A. A. Bühlmann	H. G. Haas	H. Menge	G. Siegenthaler-Zuber
M. A. Dambacher	F. Hartmann	K. Meßmer	G. Strohmeyer
P. Deetjen	J. Hodler	H. R. Müller	H. Studer
H. Deicher	H. E. Kaeser	E. Passarge	G. Thiel
A. Dönhardt	J. Köbberling	E. Petri	R. Thorspecken
H. Edel	L. Koslowski	E. Renner	U. P. Veragut
J. Eigler	F. Krause	E. O. Riecken	W. Vetter
U. Feine	H. P. Krayenbühl	W. Rutishauser	H. Warnatz
A. Fontana	F. Krück	Chr. Sauter	K. von Werder
M. M. Forell	U. Kuhlmann	B. Scherer	C. Werning
H. Förster	P. Lehnert	G. Schlierf	M. Wienbeck
	R. Lüthy	E. Schmidt	R. Wüthrich
	H. H. Märki	F. W. Schmidt	

6., neubearbeitete Auflage

848 teils farbige Abbildungen, 314 Tabellen



Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York 1987

# Inhaltsverzeichnis

<b>Genetik</b> .....			1
<b>1 Genetik</b>			
E. PASSARGE .....	2		
Physiologische Grundlagen .....	2		
Einleitung .....	2		
Genetische Faktoren in der Ätiologie von Krankheitsprozessen .....	2		
Häufigkeit und Bedeutung genetisch bedingter Krankheiten .....	2		
Genetische Familienberatung .....	3		
Zelluläre genetische Informationsübertragung .....	4		
Genetischer Code .....	4		
DNS-Duplikation .....	5		
Chromatinstruktur .....	5		
Chromosomen und Genloci .....	6		
Kopplung und Rekombination .....	6		
Mutation .....	7		
Genetische Heterogenität .....	7		
Genetischer Polymorphismus .....	7		
Chromosomenaberrationen .....	8		
Mendelsche Phänotypen beim Menschen .....	8		
Autosomal dominante Phänotypen .....	9		
Autosomal rezessive Phänotypen .....	11		
X-chromosomale Phänotypen .....	12		
Der normale Chromosomensatz des Menschen .....	13		
Methodische Aspekte der Chromosomenuntersuchung .....	14		
Molekulare Organisation von Genen .....	16		
Methodische Voraussetzungen der neuen Genetik .....	17		
Molekularhybridisierung .....	17		
DNS-Fraktionierung .....	17		
Restriktionsanalyse .....	18		
Präparation von Gensonden .....	19		
DNS-Klonierung und Errichtung von Genbibliotheken .....	20		
DNS-Sequenzierung .....	20		
Gentransfer .....	21		
Beziehungen zwischen Gen und Genprodukt .....	21		
Verarbeitung des primären Transkripts .....	21		
Transkriptionskontrolle und Expression von Genen .....	21		
Pseudogene .....	22		
Repetitive DNS .....	22		
Genkartierung .....	22		
Allgemeine Pathophysiologie .....	23		
Chromosomal bedingte Erkrankungen .....	23		
Anomalien der Chromosomenzahl .....	23		
Strukturaberrationen .....	28		
Zur Terminologie bei Chromosomenaberrationen .....	30		
Chromosomenveränderungen bei Tumoren .....	31		
Spontane Chromosomeninstabilität bei hereditären Erkrankungen mit Tumorprädisposition .....	32		
Hereditäre lokalisierte chromosomale Brüchigkeit (brüchige Stellen, fragile sites) .....	32		
Molekular bedingte Krankheiten .....	33		
Veränderte DNS-Struktur .....	33		
Veränderte Proteinfunktion .....	33		
Veränderte Zell- und Organfunktion .....	34		
Grundsätze bei der genetischen Analyse hereditärer Stoffwechselerkrankungen .....	34		
Heterozygotentests .....	36		
Heterozygotenfrequenz bei autosomal rezessiv erblichen Erkrankungen .....	36		
Multifaktoriell bedingte genetische Erkrankungen .....	36		
Interaktion zwischen einzelnen Genen und Umweltfaktoren .....	37		
Genetische Effekte ionisierender Strahlen .....	37		
Spezielle Pathophysiologie .....	40		
Hämoglobin-Gene .....	40		
Gene des Immunsystems .....	43		
Genetische Defekte der Zelldifferenzierung des Immunsystems .....	43		
Immunglobulin-Gene .....	44		
B-Zell-Rezeptor und freie Immunglobuline .....	44		
T-Zell-Rezeptor .....	46		
Gene des Histokompatibilitätskomplexes (HLA) .....	46		
Zelluläre Onkogene .....	49		
Gene der Geschlechtsdetermination .....	51		
Genetisch bedingte Hyperlipoproteinämien .....	52		
Genetisch bedingte Defekte der Collagenstruktur .....	54		
Gene für Faktor-VIII-Gerinnungsfaktoren .....	55		
$\alpha_1$ -Antitrypsin und Antithrombin III .....	56		
Molekulare Genetik der Phenylketonurie .....	58		
DNS-Test für zystische Fibrose (Mukoviszidose) .....	59		
<i>Prävention und Behandlung genetisch bedingter             Krankheiten</i> .....	59		
Therapie genetisch bedingter Erkrankungen .....	59		
Prävention genetisch bedingter Krankheiten .....	60		
Literatur .....	61		
<b>Stoffwechsel</b> .....			65
<b>2 Kohlenhydratstoffwechsel</b>			
H. FÖRSTER und H. MEHNERT .....	66		
Kohlenhydratresorption .....	66		
Physiologische Grundlagen .....	66		
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie .....	69		
Glucose .....	71		
Physiologische Grundlagen .....	71		
Aldosereduktasereaktion .....	72		
Glykolyse .....	72		
Pentosephosphatzyklus .....	74		
Glucuronsäurezyklus .....	75		

UDP-1-Glucose . . . . .	77	Plasmaproteine . . . . .	137
Lactatstoffwechsel und Cori-Zyklus . . . . .	77	Defektdysproteinämien . . . . .	137
Laktatazidosen . . . . .	78	Plasmaproteinverlustsyndrome . . . . .	138
Gluconeogenese . . . . .	80	Paraproteinämie und Paraproteinurie . . . . .	139
Insulin, Insulinsekretion und		Kryoproteine . . . . .	140
Wirkungsmechanismus des Insulins . . . . .	85	Plasmaproteine als Tumormarker . . . . .	141
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie . . . . .	99	Aminosäurenstoffwechsel . . . . .	141
Hyperglykämien . . . . .	99	Primäre Aminosäurenstoffwechselstörungen . . . . .	141
Diabetes mellitus . . . . .	99	Sekundäre Aminosäurenstoffwechselstörungen . . . . .	142
Hypoglykämien . . . . .	110	Literatur . . . . .	151
Inselzelladenom . . . . .	110		
Hypoglykämien aus verschiedenen Ursachen . . . . .	111	<b>4 Nucleoproteinidstoffwechsel</b>	
Ketotische Hypoglykämie . . . . .	112	G. STROHMEYER und H. GERDES . . . . .	152
Hypoglykämie bei Neugeborenen . . . . .	112	Physiologische Grundlagen . . . . .	152
<b>Glykogen</b> . . . . .	113	Chemie und Eigenschaften der Nucleinsäuren . . . . .	152
Physiologische Grundlagen . . . . .	113	Mononucleotide . . . . .	152
Glykogenaufbau . . . . .	114	Polynucleotide . . . . .	153
Glykogenabbau . . . . .	114	Nucleotidähnliche Verbindungen . . . . .	154
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie . . . . .	117	Stoffwechsel der Nucleinkörper . . . . .	154
Glykogenspeicherkrankheiten . . . . .	117	Synthese der Nucleinsäuren . . . . .	154
Typ I (von Gierke): Häufigste Form der		Biosynthese und Regulation des Bedarfs der	
Glykogenspeicherkrankheit, sog. hepatorenale		Purinderivate . . . . .	154
Form . . . . .	117	Abbau der Nucleinsäuren . . . . .	155
Typ II (Pompe): Generalisierte Form der		Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	156
Glykogenspeicherkrankheit . . . . .	118	Nucleoproteide als Träger des genetischen Materials . . . . .	156
Typ III: Grendextrinose (Cori) . . . . .	118	Nucleoproteide als Bestandteile der Viren . . . . .	157
Typ IV: Amylopektinose (Andersen) . . . . .	118	Mutation und Karzinogenese . . . . .	157
Typ V: Muskelphosphorylasemangel (McArdle) . . . . .	119	Spezielle Pathophysiologie . . . . .	157
Typ VI: Leberphosphorylasemangel (Hers) . . . . .	119	Symptomatische Hyperurikämie . . . . .	157
Weitere Formen der Glykogenosen . . . . .	119	Verminderter Abbau . . . . .	158
Glykogenmangelkrankheit . . . . .	120	Überproduktion . . . . .	158
		Gestörte renale Ausscheidung . . . . .	158
<b>Galaktose</b> . . . . .	120	Gicht . . . . .	158
Physiologische Grundlagen . . . . .	120	Xanthinurie . . . . .	159
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie . . . . .	121	Erbliche Orotazidurie . . . . .	159
		Literatur . . . . .	160
<b>Fructose</b> . . . . .	123		
Physiologische Grundlagen . . . . .	123	<b>5 Fettstoffwechsel</b>	
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie . . . . .	124	G. SCHLIERF . . . . .	162
Literatur . . . . .	125	Einleitung . . . . .	162
<b>3 Eiweißstoffwechsel</b>		Physiologie und allgemeine Pathophysiologie der	
H. H. MÄRKI . . . . .	128	Lipoproteine . . . . .	162
Physiologische Grundlagen . . . . .	128	Transport exogener Lipide . . . . .	163
Proteinstruktur . . . . .	128	Allgemeine Pathophysiologie des Transports	
Physiologische Bedeutung und Stoffwechsel von		exogener Lipide . . . . .	165
Proteinen und Aminosäuren . . . . .	128	Transport endogener Lipide . . . . .	165
Proteine . . . . .	128	Allgemeine Pathophysiologie des Transports	
Aminosäuren . . . . .	131	endogener Lipide . . . . .	166
Allgemeine Pathophysiologie des Protein- und		HDL-Zyklus . . . . .	167
Aminosäurenstoffwechsels . . . . .	131	Transport von freien Fettsäuren . . . . .	169
Gewebeproteinstoffwechsel . . . . .	132	Allgemeine und spezielle Pathophysiologie der	
Plasmaproteine . . . . .	132	freien Fettsäuren . . . . .	170
Genetische Plasmaproteinvarianten . . . . .	132	Spezielle Pathophysiologie . . . . .	170
Gesamtproteinspiegel . . . . .	132	Hyperlipidämien oder Hyperlipoproteinämien . . . . .	170
Albumin . . . . .	133	Primäre Hyperlipoproteinämien . . . . .	170
Immunglobulinsystem ( $\gamma$ -Globulinsystem) . . . . .	133	Sekundäre Hyperlipoproteinämien . . . . .	175
Dysproteinämie . . . . .	134	Exogene Ursachen von sekundären	
Aminosäurenstoffwechsel . . . . .	134	Hyperlipidämien . . . . .	178
Primäre und sekundäre		Seltene Hypo- und Dyslipoproteinämien . . . . .	179
Aminosäurenstoffwechselstörungen . . . . .	134	Lipidosen . . . . .	179
Transportblockierung . . . . .	136	Hyperlipidämie und Arteriosklerose . . . . .	182
Stoffwechselblock . . . . .	136	Häufigkeit von Hyperlipidämien . . . . .	187
Folgeerscheinungen von Transportstörungen und		Literatur . . . . .	188
metabolischem Block im Aminosäurenabbau . . . . .	136		
Spezielle Pathophysiologie des Protein- und		<b>6 Enzymologie</b>	
Aminosäurenstoffwechsels . . . . .	137	E. und F. W. SCHMIDT . . . . .	191
Gewebeproteinstoffwechsel . . . . .	137	Physiologische Grundlagen . . . . .	191
Amyloidose . . . . .	137	Allgemeines . . . . .	191
Pulmonale alveoläre Proteinose . . . . .	137		

Enzymmuster der Organe . . . . . 192  
 Enzymtopographie im Organ . . . . . 192  
 Enzymtopographie der Zelle . . . . . 193  
 Physiologische Veränderungen der Enzymmuster der Organe . . . . . 193  
 Allgemeine und spezielle Pathophysiologie . . . . . 194  
 Pathologische Veränderungen des Enzymmusters der Organe . . . . . 194  
 Hereditäre Enzymopathien . . . . . 194  
 Erworbene Veränderungen des Organenzymusters . . . . . 199  
 Enzymdiagnostik im Plasma . . . . . 200  
 Systematik der Enzyme im Plasma . . . . . 200  
 Austritt von Zellenzymen . . . . . 201  
 Enzyme im Extrazellulärraum . . . . . 201  
 Normbereiche und physiologische Veränderungen des Enzymspiegels im Serum . . . . . 202  
 Anwendungsbereiche, Grenzen und Möglichkeiten der Enzymdiagnostik im Serum . . . . . 205  
 Abkürzungsverzeichnis . . . . . 206  
 Literatur . . . . . 206

**7 Wasser- und Elektrolythaushalt**  
 U. KUHLMANN, W. und G. SIEGENTHALER . . . . . 209

**Natrium- und Wasserhaushalt** . . . . . 209  
 Physiologische Grundlagen . . . . . 209  
 Körperwassergehalt und Flüssigkeitskompartimente . . . . . 209  
 Verteilung des Wassers in den verschiedenen Flüssigkeitskompartimenten . . . . . 209  
 Verteilung der Flüssigkeit zwischen Intravasalraum und Extravasalraum (Starling-Hypothese) . . . . . 209  
 Flüssigkeitsverschiebungen zwischen Intrazellulärraum (IZR) und Extrazellulärraum (EZR) . . . . . 211  
 Zusammensetzung des Körperwassers . . . . . 211  
 Regulation der Körperflüssigkeiten . . . . . 212  
 Osmoregulation: Kontrolle der Isotonie im Extrazellulärraum . . . . . 212  
 Regulation der renalen Natriumexkretion (Volumenhomöostase) . . . . . 215  
 Allgemeine und spezielle Pathophysiologie des Natrium- und Wasserhaushaltes . . . . . 216  
 Einteilung und Klinik . . . . . 216  
 Dehydrationszustände (Hypovolämie) . . . . . 218  
 Isotone Dehydration . . . . . 218  
 Hypotone Dehydration . . . . . 218  
 Hypertone Dehydration . . . . . 218  
 Hyperhydrationszustände (Hypervolämie) . . . . . 220  
 Isotone Hyperhydratation . . . . . 220  
 Hypotone Hyperhydratation . . . . . 220  
 Hypertone Hyperhydratation . . . . . 222  
 Hyponatriämie und Hypernatriämie . . . . . 222  
 Hyponatriämie . . . . . 223  
 Hypernatriämie . . . . . 224

**Kaliumhaushalt** . . . . . 225  
 Physiologische Grundlagen . . . . . 225  
 Regulation der renalen Kaliumausscheidung . . . . . 225  
 Glomeruläre Filtration . . . . . 225  
 Tubuläre Rückresorption . . . . . 225  
 Distal tubuläre Kaliumionensekretion . . . . . 226  
 Gastrointestinale Kaliumausscheidung . . . . . 226  
 Beurteilung des Serumkaliumspiegels . . . . . 227  
 Säure-Basen-Haushalt . . . . . 227  
 Insulin, Aldosteron und Katecholamine . . . . . 227  
 Osmolalität im Extrazellulärraum . . . . . 227  
 Allgemeine und spezielle Pathophysiologie des Kaliumhaushaltes . . . . . 227  
 Symptome der Hypokaliämie . . . . . 227

Symptome der Hyperkaliämie . . . . . 228  
 Ursachen der neuromuskulären Störungen bei Schwankungen des Serumkaliumwertes . . . . . 228  
 Hypokaliämie . . . . . 228  
 Ursachen der Hypokaliämie . . . . . 228  
 Hyperkaliämie . . . . . 230  
 Ursachen der Hyperkaliämie . . . . . 230

**Magnesiumhaushalt** . . . . . 231  
 Physiologische Grundlagen . . . . . 231  
 Allgemeine und spezielle Pathophysiologie des Magnesiumhaushaltes . . . . . 232  
 Hypomagnesiämie . . . . . 232  
 Klinische Symptome . . . . . 232  
 Ursachen der Hypomagnesiämie . . . . . 232  
 Hypermagnesiämie . . . . . 232  
 Klinische Symptome . . . . . 232  
 Ursachen der Hypermagnesiämie . . . . . 232  
 Literatur . . . . . 234

**8 Säure-Basen-Haushalt**  
 F. KRÜCK . . . . . 238  
 Physiologische Grundlagen . . . . . 238  
 Physiologische Regulation der Wasserstoffionenkonzentration . . . . . 238  
 Allgemeine Pathophysiologie . . . . . 240  
 Kompensationsmechanismen . . . . . 240  
 Diagnose der Störungen des Säure-Basen-Haushalts . . . . . 240  
 Spezielle Pathophysiologie . . . . . 241  
 Metabolische Azidose . . . . . 241  
 Respiratorische Azidose . . . . . 244  
 Auswirkungen der Azidose auf Organfunktionen . . . . . 245  
 Metabolische Alkalose . . . . . 246  
 Respiratorische Alkalose . . . . . 247  
 Auswirkungen der Alkalosen auf Stoffwechsel und Organfunktionen . . . . . 248  
 Kombinierte Störungen des Säure-Basen-Haushalts . . . . . 249  
 Literatur . . . . . 249

**9 Ernährung**  
 G. STROHMEYER . . . . . 251  
 Physiologische Grundlagen . . . . . 251  
 Nahrungsbedarf des Menschen . . . . . 251  
 Energetischer Aspekt . . . . . 251  
 Spezifischer Aspekt . . . . . 254  
 Allgemeine und spezielle Pathophysiologie . . . . . 257  
 Quantitativer Mangel an Nahrung . . . . . 257  
 Unterernährung und Hunger . . . . . 257  
 Qualitativer und quantitativer Mangel an Nahrung . . . . . 262  
 Eiweiß- und Kalorienmangel . . . . . 262  
 Überernährung und Fettsucht . . . . . 264  
 In Nahrungsmitteln natürlicherweise vorkommende Giftstoffe . . . . . 271  
 Literatur . . . . . 271

**10 Vitaminstoffwechsel**  
 G. STROHMEYER . . . . . 272  
 Physiologische Grundlagen . . . . . 272  
 Allgemeine und spezielle Pathophysiologie . . . . . 272  
 Vitamin A (Retinol): C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>OH . . . . . 272  
 Vitamin B<sub>1</sub> (Thiamin): C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ON<sub>4</sub>S . . . . . 273  
 Vitamin B<sub>2</sub> (Riboflavin): C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub> . . . . . 274  
 Niacin (Nicotinsäureamid, Nicotinsäure): C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>OH<sub>2</sub> . . . . . 275  
 Vitamin B<sub>6</sub> (Pyridoxin) . . . . . 277  
 Pantothersäure: C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub>N . . . . . 278  
 Biotin (Vitamin H): C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>S . . . . . 279  
 Inosit und Paraaminobenzoensäure . . . . . 280

Cholin . . . . .	280	Vitamin D . . . . .	284
Folsäure: C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> O <sub>6</sub> N <sub>7</sub> . . . . .	280	Vitamin E: C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> O <sub>2</sub> . . . . .	285
Vitamin B <sub>12</sub> (Cyanocobalamin): C <sub>63</sub> H <sub>90</sub> O <sub>14</sub> N <sub>14</sub> PCO . . . . .	281	Vitamin K (Phyllochinone) . . . . .	285
Vitamin C: C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub> . . . . .	282	Literatur . . . . .	286

**Innere Sekretion** . . . . . 287

**11 Hypothalamus und Hypophyse**

K. VON WERDER und P. C. SCRIBA . . . . .	288
Physiologische Grundlagen . . . . .	288
Anatomie . . . . .	288
Bestimmungsmethoden . . . . .	288
Regelmechanismen . . . . .	289
Neurotransmitterkontrolle des Hypothalamus . . . . .	290
Hypothalamische hypophyseotrope Hormone = »releasing/inhibiting hormones« . . . . .	293
Hypophysenhinterlappenhormone . . . . .	294
Hypophysenvorderlappenhormone . . . . .	296
Adrenokortikotropes Hormon (ACTH) und verwandte Peptide . . . . .	296
Thyreoidestimulierendes Hormon (TSH) . . . . .	298
Gonadotropine . . . . .	299
Wachstumshormon (GH, STH), Somatomedin und Plazenta-Lactogen (PL) . . . . .	300
Prolactin (PRL) . . . . .	302
Synopsis . . . . .	303
Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	303
Mindersekretion von Hypophysenhinterlappenhormonen . . . . .	304
Mehrsekretion von Hypophysenhinterlappenhormonen . . . . .	304
Mindersekretion von hypophyseotropen und HVL-Hormonen . . . . .	305
Hypothalamische und hypophysäre Ausfälle . . . . .	305
Suppression der CRH/ACTH-Sekretion . . . . .	305
Suppression der TRH/TSH-Sekretion . . . . .	306
Suppression der GnRH/LH-Sekretion . . . . .	306
Mehrsekretion von hypophyseotropen und HVL-Hormonen . . . . .	306
Zentrale Formen des Cushing-Syndroms . . . . .	306
Pubertas Praecox . . . . .	307
Zur endokrinen Autonomie der anderen hormonaktiven HVL-Adenome . . . . .	307
Ektopische Hormonproduktion . . . . .	308
Regulative Mehrsekretion glandotroper Hormone . . . . .	308
Spezielle Pathophysiologie . . . . .	308
Diabetes insipidus . . . . .	308
Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, Panhypopituitarismus . . . . .	311
Hypophysärer Minderwuchs . . . . .	312
Akromegalie und hypophysärer Riesenwuchs . . . . .	313
Hyperprolaktinämie, prolactinproduzierende Adenome (Prolaktinome) . . . . .	314
Abkürzungsverzeichnis . . . . .	316
Literatur . . . . .	316

**12 Schilddrüse**

H. GERBER und H. STUDER . . . . .	321
Physiologische Grundlagen . . . . .	321
Struktur und Funktion der Schilddrüsenzelle . . . . .	321
Transport der Schilddrüsenhormone im Blut . . . . .	322
Periphere Wirkung der Schilddrüsenhormone . . . . .	323
Wirkung auf Sauerstoffverbrauch und Wärmeproduktion . . . . .	324
Wirkung auf Wachstum und Entwicklung . . . . .	324
Wirkung auf das Nervensystem . . . . .	324
Wirkung am Muskel . . . . .	325
Peripherer Metabolismus der Schilddrüsenhormone . . . . .	325

Funktionsuntersuchungen der Schilddrüse . . . . .	325
Schilddrüsenhormone im Blut . . . . .	325
TRH-TSH-Test . . . . .	326
Weitere Laboruntersuchungen . . . . .	326
Isotopenuntersuchungen . . . . .	326
Ultraschall-Sonographie . . . . .	327
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie . . . . .	327
Der Knotenkropf und seine Spielarten . . . . .	327
Die verschiedenen Formen von Kropf . . . . .	327
Die verwirliche Nomenklatur der Knotenstrumen . . . . .	329
Pathogenese der Knotenstruma . . . . .	329
Jodmangelstrumen . . . . .	332
Hyperthyreose . . . . .	333
Multi- oder uninoduläre toxische Struma (Synonym: Knotenkropf mit Hyperthyreose und »toxisches Adenom«) . . . . .	333
Diffuse toxische Struma (Morbus Basedow) . . . . .	333
Seltene Hyperthyreoseformen . . . . .	334
Thyreostatische Medikamente . . . . .	334
Hypothyreose . . . . .	335
Entzündliche Erkrankungen der Schilddrüse . . . . .	335
Lymphozytäre Thyreoiditis (Synonym: Hashimoto-Thyreoiditis oder -Strumitis) . . . . .	335
Subakute granulomatöse Thyreoiditis de Quervain . . . . .	336
Fibröse invasive Thyreoiditis Riedel . . . . .	337
Literatur . . . . .	337

**13 Calciumhormone, Skelett und Mineralstoffwechsel**

M. A. DAMBACHER und H. G. HAAS . . . . .	341
Physiologische Grundlagen . . . . .	341
Aufgaben, Wachstum, Bau und Funktion des Knochens . . . . .	341
Mineralaufnahme und -transport durch den Darm . . . . .	342
Mineralausscheidung durch die Nieren . . . . .	342
Hormonelle Regulation des Knochen- und Calcium-Phosphat-Stoffwechsels . . . . .	342
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie des Parathormons (PTH) . . . . .	346
Hypoparathyreoidismus und Tetanie . . . . .	346
Tetanie . . . . .	347
Trophische Störungen des Ektoderms . . . . .	348
Psychische Symptome . . . . .	348
Pseudohypoparathyreoidismus . . . . .	348
Hyperparathyreoidismus . . . . .	349
Regulativer (sekundärer) Hyperparathyreoidismus . . . . .	349
Inadäquater (primärer) Hyperparathyreoidismus . . . . .	350
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie des D-Hormons . . . . .	353
D-Hormon-Mangel und Osteomalazien (Rachitiden) . . . . .	353
D-Hormon-Überschuß und nicht PTH-bedingte Hyperkalzämien . . . . .	355
Kombination von D-Hormonmangel und sekundärem Hyperparathyreoidismus (renale Osteodystrophie) . . . . .	356

Allgemeine und spezielle Pathophysiologie des Calcitonins (CT) . . . . .	356	<b>15 Nebennierenmark</b>	
Allgemeine Pathophysiologie des Knochens . . . . .	357	W. SIEGENTHALER und W. VETTER . . . . .	397
Methoden zur Untersuchung generalisierter Skelettaffektionen . . . . .	357	Physiologische Grundlagen . . . . .	397
Röntgendiagnostik . . . . .	357	Entwicklung und Gliederung des Nebennierenmarks . . . . .	397
Knochenbiopsie . . . . .	358	Biosynthese der Nebennierenmarkhormone . . . . .	397
Stoffwechselfeldiagnostik . . . . .	358	Stoffwechsel und Nachweis der Nebennierenmarkhormone . . . . .	397
Spezielle Pathophysiologie des Knochens . . . . .	361	Allgemeine und spezielle Pathophysiologie . . . . .	398
Störungen der Skelettbilanz . . . . .	361	Physiologische Wirkungen . . . . .	398
Negative Skelettbilanz – Knochenatrophie (Osteoporosen) . . . . .	361	Hypofunktionszustände . . . . .	399
Positive Skelettbilanz – Hyperostosen (Osteosklerosen) . . . . .	364	Hyperfunktionszustände . . . . .	399
Störungen im Aufbau der Knochengrundsubstanz . . . . .	364	Literatur . . . . .	401
Störungen der Mucopolysaccharide . . . . .	364	<b>16 Testis</b>	
Störungen des Kollagens . . . . .	365	J. KÖBBERLING . . . . .	402
Störungen der Mineralisation . . . . .	365	Physiologische Grundlagen und allgemeine Pathophysiologie . . . . .	402
Mangelhafte Verkalkung des Osteoids . . . . .	365	Einleitung . . . . .	402
Überschießende Mineralisation (Osteosklerose) . . . . .	365	Entwicklung, Reifung und Pubertät . . . . .	402
Wachstumsstörungen des Skeletts (Chondrodystrophien, fibröse Dysplasien u. ä.) . . . . .	365	Hormonbiosynthese, Transport und Abbau . . . . .	403
Umschriebene Skelettläsionen . . . . .	365	Androgenwirkung . . . . .	404
Lokal gesteigerter Knochenumbau . . . . .	365	Wirkung auf das Genitale . . . . .	405
Lokalisierte Zirkulationsstörungen . . . . .	366	Wirkung auf die sekundären Geschlechtsmerkmale . . . . .	405
Knochentumoren . . . . .	366	Stoffwechselwirkungen . . . . .	405
Speicherkrankheiten . . . . .	367	Psychotrope Wirkung . . . . .	406
Literatur . . . . .	367	Regulation der gonadotropen und testikulären Hormone . . . . .	406
<b>14 Nebennierenrinde</b>		Regulation des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) . . . . .	406
W. SIEGENTHALER, C. WERNING und W. VETTER . . . . .	370	Regulation der Gonadotropine . . . . .	407
Physiologische Grundlagen . . . . .	370	Regulation der Sexualsteroiden . . . . .	407
Entwicklung und Gliederung der Nebennierenrinde . . . . .	370	Rückkopplung von Sexualsteroiden auf die hypothalamische oder hypophysäre Hormonfreisetzung . . . . .	408
Chemische Struktur der Nebennierenrindenhormone . . . . .	370	Regulation der Spermato- und Spermiogenese . . . . .	408
Biosynthese der Nebennierenrindenhormone . . . . .	370	Spezielle Pathophysiologie . . . . .	410
Zellulärer Wirkungsmechanismus der Steroidhormone . . . . .	371	Hypogonadotroper Hypogonadismus . . . . .	410
Produktion und Plasmagehalt der Nebennierenrindenhormone . . . . .	373	Isolierter Gonadotropinmangel . . . . .	410
Stoffwechsel und Nachweis der Nebennierenrindenhormone . . . . .	373	Hypophyseninsuffizienz . . . . .	411
Stoffwechsel und Nachweis von Aldosteron . . . . .	374	Seltene Störungen der Gonadotropinsekretion . . . . .	411
Stoffwechsel und Nachweis von Cortisol . . . . .	375	Pubertas tarda . . . . .	411
Stoffwechsel und Nachweis von Corticosteron . . . . .	378	Hypergonadotroper Hypogonadismus . . . . .	411
Stoffwechsel und Nachweis der Androgene . . . . .	378	Testikuläre Agenesie, Anorchie . . . . .	411
Regulation der Sekretion der Nebennierenrindensteroiden . . . . .	379	Klinefelter-Syndrom . . . . .	411
Regulation der Aldosteronsekretion . . . . .	379	Seltene genetische Defekte mit testikulären Störungen . . . . .	412
Regulation der Cortisolsekretion . . . . .	381	Testesfunktion im höheren Lebensalter . . . . .	412
Regulation der Androgensekretion . . . . .	382	Störungen der Spermato- und Spermiogenese . . . . .	412
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie . . . . .	383	Kryptorchismus . . . . .	412
Aldosteron . . . . .	383	Germinalzellaplasie (»Sertoli cell only syndrome«) . . . . .	413
Physiologische Wirkungen . . . . .	383	Erworbene Tubulusatrophie . . . . .	413
Zustände von Hyperaldosteronismus . . . . .	383	Varikozele . . . . .	413
Zustände von Hypoaldosteronismus . . . . .	385	Hypogonadismus bei extratestikulären Erkrankungen und als Medikamentenfolge . . . . .	414
Cortisol . . . . .	386	Störungen mit vermehrter Hormonproduktion . . . . .	414
Physiologische Wirkungen . . . . .	386	Zentraler Hypergonadismus . . . . .	414
Zustände von Hyperkortisolismus . . . . .	388	Pubertas praecox . . . . .	414
Zustände von Hypokortisolismus . . . . .	390	Hormonbildende Hodentumoren . . . . .	414
Corticosteron . . . . .	392	Gynäkomastie . . . . .	415
Androgene . . . . .	392	Störungen der Sexualität . . . . .	415
Physiologische Wirkungen . . . . .	392	Literatur . . . . .	416
Zustände von Hyperandrogenismus (adrenogenitales Syndrom) . . . . .	392		
Zustände von Hypoandrogenismus . . . . .	394		
Andere kongenitale Enzymdefekte der Nebennieren . . . . .	394		
Andere Nebennierenrindenhormone . . . . .	394		
Literatur . . . . .	394		

<b>17 Ovar</b>		<b>18 Plazenta</b>	
W. E. SCHREINER . . . . .	420	W. E. SCHREINER . . . . .	456
Physiologische Grundlagen und Nachweismethoden . . . . .	420	Physiologische Grundlagen, allgemeine und spezielle	
Embryologie und Anatomie . . . . .	420	Pathophysiologie . . . . .	456
Entwicklungsperioden . . . . .	421	Hämodynamik . . . . .	456
Menopause und Klimakterium . . . . .	422	Mütterlicher Plazentarkreislauf . . . . .	456
Natürliche und »künstliche« Östrogene und		Fetale plazentare Zirkulation . . . . .	456
Progesterone . . . . .	423	Endokrine Funktionen . . . . .	458
Androgene des Ovars . . . . .	424	Choriongonadotropin (HCG) . . . . .	458
Biosynthese der Ovarialhormone . . . . .	427	Menschliches plazentares Lactogen (HPL) . . . . .	461
Produktion und Plasmagehalt der Östrogene und		Östrogene . . . . .	462
Gestagene . . . . .	430	Progesteron . . . . .	465
Stoffwechsel und Nachweis der Östrogene und		Diaplazentarer Stoffaustausch . . . . .	465
Gestagene . . . . .	431	Literatur . . . . .	469
Regulation der Sekretion der Östrogene und			
Gestagene . . . . .	433	<b>19 Intersexualität</b>	
Physiologische Wirkung der Östrogene und		J. KÖBBERLING . . . . .	470
Gestagene . . . . .	435	Physiologische Grundlagen und allgemeine	
Genitale Wirkung . . . . .	435	Pathophysiologie . . . . .	470
Extragenitale Wirkung . . . . .	438	Differenzierung der Gonaden . . . . .	470
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie . . . . .	439	Differenzierung der Genitalorgane . . . . .	470
Menstruation und Zyklus . . . . .	439	Spezielle Pathophysiologie . . . . .	473
Symptomatik der gestörten Ovarialfunktion . . . . .	440	Störungen der Gonadendifferenzierung . . . . .	473
Dysfunktionelle uterine Blutungen . . . . .	440	Störungen der Sexuallendifferenzierung . . . . .	473
Gestörter Zyklus, Sterilität und Hypogonadismus		Fehlende oder gestörte »Vermännlichung« bei	
bei Hyperprolaktinämie . . . . .	444	männlichen Individuen (Pseudohermaphroditismus	
Störungen im Entwicklungszustand der		masculinus) . . . . .	473
Geschlechtsmerkmale . . . . .	445	Biosynthesestörungen des Testosterons . . . . .	473
Extragenitale Störungen . . . . .	446	Androgenresistenz (testikuläre Feminisierung) . . . . .	473
Klimakterium . . . . .	446	5- $\alpha$ -Reduktasemangel . . . . .	474
Krankheitsbilder der gestörten Ovarialfunktion . . . . .	447	Angeborene Leydig-Zellhypoplasie . . . . .	474
<i>Ovarialinsuffizienz</i> . . . . .	447	Testikuläre Agenesie . . . . .	474
Agonadismus . . . . .	447	Fehlende oder gestörte »Entweiblichung« bei	
Ovarhypoplasie . . . . .	447	männlichen Individuen (Oviduktpersistenz) . . . . .	474
Hypothalamische Ovarialinsuffizienz . . . . .	448	»Vermännlichung« bei weiblichen Individuen	
Hypophysäre Ovarialinsuffizienz . . . . .	448	(Pseudohermaphroditismus femininus) . . . . .	474
Syndrom der polyzystischen Ovarien . . . . .	449	Adrenogenitales Syndrom . . . . .	474
Abklärung der Amenorrhoe bzw.		Sonstige Androgeneinwirkungen . . . . .	475
<i>Ovarialinsuffizienz</i> . . . . .	450	Hermaphroditismus verus . . . . .	475
Sterilität . . . . .	451	Literatur . . . . .	475
Endokrin-aktive Ovarialtumoren . . . . .	453		
Literatur . . . . .	454		
		<b>Blut</b> . . . . .	477
		<b>20 Blut</b>	
		P. FRICK . . . . .	478
		<b>Erythrozyten und Hämoglobin</b> . . . . .	478
		Physiologische Grundlagen . . . . .	478
		Morphologie, Physiologie und Biochemie der	
		Erythrozyten- und Hämoglobinbildung . . . . .	478
		Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	480
		Spezielle Pathophysiologie . . . . .	481
		Hypoproliferative Formen . . . . .	481
		Hypoproliferative Anämien . . . . .	481
		Panzytopenien . . . . .	481
		Anämien infolge Mangels an Bau- und Wirkstoffen . . . . .	481
		Eisenmangelanämie . . . . .	481
		Sideroachrestische Anämien . . . . .	483
		Verhalten von Plasmaeisen, totaler	
		Eisenbindungskapazität und Ferritin bei den	
		verschiedenen Anämien . . . . .	484
		Megaloblastäre Anämien . . . . .	484
		Biochemische Grundlagen der Vitamin-B <sub>12</sub> - und	
		der Folsäurewirkung . . . . .	484
		Vitamin-B <sub>12</sub> -Stoffwechsel und	
		Vitamin-B <sub>12</sub> -Mangelanämie . . . . .	485
		Folsäurestoffwechsel und Folsäuremangelanämie . . . . .	486
		Hämolytische Anämien . . . . .	486
		Physiologie, Biochemie und Pathophysiologie des	
		Erythrozyten- und Hämoglobinabbaus . . . . .	486
		Ursachen hämolytischer Anämien . . . . .	487
		Anämien infolge multipler pathogenetischer	
		Störungen . . . . .	491
		Polyzythämie, Polyglobulie . . . . .	491
		Methämoglobinämien . . . . .	492
		<b>Leukozyten</b> . . . . .	493
		Physiologische Grundlagen . . . . .	493
		Biochemie und Kinetik . . . . .	493
		Allgemeine und spezielle Pathophysiologie . . . . .	493
		Neutrophile Leukozytose . . . . .	493
		Leukopenie . . . . .	494
		Eosinophilie . . . . .	494
		Basophilie . . . . .	494
		Lymphozytose . . . . .	494
		Leukämien . . . . .	494
		Ätiologie . . . . .	495
		Einteilung . . . . .	495

Klinische Symptomatologie und Laborbefunde . . . . .	496	Thrombozyten . . . . .	504
Haarzelleukämie . . . . .	496	Blutgerinnung . . . . .	505
Osteomyelofibrose - Osteomyelosklerose . . . . .	496	Vaskuläre und perivaskuläre Faktoren . . . . .	506
Essentielle Thrombozythämie . . . . .	497	Bedeutung der einzelnen hämostatischen	
Störungen der zellulären granulozytären Abwehr . . . . .	497	Mechanismen . . . . .	506
Hereditäre Leukozytenanomalien . . . . .	497	Mechanismen zur Vermeidung einer diffusen	
Maligne Lymphome . . . . .	498	intravasalen Gerinnung, Fibrinolyse . . . . .	507
<b>Porphyrinstoffwechsel und Pathophysiologie . . . . .</b>	<b>500</b>	Allgemeine und spezielle Pathophysiologie . . . . .	507
Physiologische Grundlagen . . . . .	500	Störungen der Hämostase . . . . .	507
Biosynthese der Porphyrine . . . . .	500	Allgemeine Bemerkungen zu	
Pharmakologische Auswirkungen der Porphyrine		gerinnungsphysiologischen Tests . . . . .	507
und ihrer Vorstufen . . . . .	500	Pathogenetische Beziehungen zwischen klinischer	
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie . . . . .	501	Symptomatologie und hämostatischer Störung . . . . .	507
Erythropoetische Porphyrie . . . . .	501	Klassifikation hämostatischer Störungen . . . . .	508
Hepatische Porphyrinen . . . . .	502	Thrombozytopenien . . . . .	508
Erythrohepatische Protoporphyrin . . . . .	503	Thrombozytopathien . . . . .	508
<b>Hämochromatose . . . . .</b>	<b>503</b>	Mangel an plasmatischen Gerinnungsfaktoren . . . . .	509
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie . . . . .	503	Kongenitale Formen . . . . .	509
<b>Blutgerinnung und Hämostase . . . . .</b>	<b>504</b>	Erworbene Formen . . . . .	509
Physiologische Grundlagen . . . . .	504	Vaskuläre Störungen . . . . .	511
Normale Hämostase . . . . .	504	Thrombosen . . . . .	511
		Literatur . . . . .	512

**Immunsystem . . . . . 513**

<b>21 Immunsystem . . . . .</b>	<b>514</b>	Tumorimmunologie . . . . .	540
H. WARNATZ . . . . .	514	Tumorantigene . . . . .	540
Physiologische Grundlagen . . . . .	514	Immunreaktion bei menschlichen	
Antigen . . . . .	514	Tumorerkrankungen . . . . .	541
Lymphatische Organe . . . . .	514	Autoimmunerkrankungen . . . . .	542
Zelluläre Bestandteile des Immunsystems . . . . .	515	Ätiologie . . . . .	542
Makrophagen . . . . .	516	Pathomechanismus der	
T-Lymphozyten . . . . .	517	Autoimmunerkrankungen . . . . .	544
B-Zellen . . . . .	518	Spezielle Autoimmunerkrankungen . . . . .	545
Natural-Killer-Zellen (NK-Zellen) . . . . .	519	Immunthyreoiditis, Hashimoto-Thyreoiditis,	
Induktion und Regulation der Immunantwort . . . . .	520	Struma lymphomatosa . . . . .	547
Mediatoren der Immunregulation . . . . .	521	Hyperthyreose . . . . .	548
Immuntoleranz . . . . .	522	Diabetes mellitus Typ I . . . . .	548
Haupthistokompatibilitätskomplex		Perniziöse Anämie mit chronisch-atrophischer	
(major histocompatibility complex, MHC) . . . . .	522	Gastritis . . . . .	548
Immunglobuline . . . . .	524	Colitis ulcerosa und Morbus Crohn . . . . .	549
Komplementsystem . . . . .	526	Chronisch-aktive Hepatitis und primär biliäre	
Gewebsschädigende Immunmechanismen . . . . .	528	Zirrhose . . . . .	549
Anaphylaktische Sofortreaktion vom Reagintyp,		Myasthenia gravis (Mg) . . . . .	550
Typ-I-Reaktion . . . . .	528	Encephalomyelitis disseminata . . . . .	551
Überempfindlichkeitsreaktion vom zytotoxischen		Immunhämolytische Anämien . . . . .	551
Typ, Typ-II-Reaktion . . . . .	530	Idiopathische thrombozytopenische Purpura	
Sofortreaktion vom Arthus-Typ, Typ-III-Reaktion	530	(ITP) . . . . .	551
Reaktion vom verzögerten Typ oder zellbedingte		Goodpasture-Syndrom . . . . .	552
Immunreaktion (delayed type hypersensitivity		Pemphigus vulgaris . . . . .	552
reaction, DTHR), Typ-IV-Reaktion . . . . .	532	Lupus erythematodes disseminatus (LED) . . . . .	552
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie . . . . .	534	Progressive systemische Sklerose (PSS) . . . . .	553
Immundefektzustände . . . . .	534	Polymyositis-Dermatomyositis . . . . .	553
Angeborene Defekte des humoralen		Chronische Polyarthritis (cP) . . . . .	553
Immunsystems . . . . .	534	Sjögren-Syndrom . . . . .	554
Angeborene Defekte des thymusabhängigen		Literatur . . . . .	554
Systems . . . . .	535		
Schwere kombinierte Immundefektsyndrome . . . . .	535		
Störungen der Phagozytenfunktion . . . . .	535		
Komplementdefekte . . . . .	535		
Immunsuppression und Immunstimulation . . . . .	536		
Immunologie der Blutgruppen . . . . .	537		
AB0-System . . . . .	537		
Rhesusystem . . . . .	537		
Weitere Blutgruppensysteme . . . . .	538		
Transplantationsimmunität . . . . .	538		
Graft-versus-host reaction (GVH-Reaktion) . . . . .	540		

<b>Infektion</b> .....	559
<b>22 Infektion</b>	
A. FONTANA, R. LÜTHY und W. SIEGENTHALER . . . . .	560
Physiologische Grundlagen . . . . .	560
Einleitung . . . . .	560
Erreger . . . . .	560
Bakterien . . . . .	560
Viren . . . . .	561
Parasiten . . . . .	562
Pilze . . . . .	563
Abwehrmechanismen . . . . .	563
Unspezifische Abwehr . . . . .	563
Spezifische Abwehr . . . . .	563
Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	566
Immunologisch bedingte Infektionskomplikationen . . . . .	566
Immunologisch bedingte Zytolyse . . . . .	566
Immunkomplexkrankheiten . . . . .	566
Erregerbedingte Störungen des Immunsystems . . . . .	567
Autoimmunkrankheiten . . . . .	567
Fieber . . . . .	568
Interleukin-1-induzierte Krankheitssymptome . . . . .	568
Spezielle Pathophysiologie . . . . .	569
Infektionen bei Immundefektkrankheiten . . . . .	569
Primäre Immundefekte . . . . .	569
Sekundäre Immundefekte . . . . .	570
Literatur . . . . .	571
<b>Kreislauf</b> .....	575
<b>23 Herz</b>	
W. RUTISHAUSER und H. P. KRAYENBÜHL . . . . .	576
Physiologische Grundlagen . . . . .	576
Methodik . . . . .	576
Mechanokardiographie . . . . .	576
Karotispulskurve (CPK) . . . . .	576
Apexkardiogramm (AKG) . . . . .	578
Venenpulskurve (VPK) . . . . .	579
Phonokardiographie (PKG) . . . . .	580
Echokardiographie . . . . .	582
Doppler-Ultraschall . . . . .	585
Nuklearmedizinische Methoden . . . . .	586
Myokardszintigraphie zur Erfassung der regionalen Myokardperfusion . . . . .	586
Angiokardiographie mit Radionukliden zur Beurteilung der linksventrikulären Auswurf-funktion . . . . .	589
Arterieller Druck . . . . .	589
Belastungstests . . . . .	590
Venendruck . . . . .	591
Hepatojugulärer Reflux-test . . . . .	592
Valsalva-Preßdruckprobe . . . . .	592
Radiologische Technik . . . . .	593
Farbstoffverdünnungsmethode . . . . .	595
Kreislaufzeiten . . . . .	596
Blutvolumen . . . . .	596
Herzkatheterismus . . . . .	597
Druckmessung . . . . .	597
Herzminutenvolumen (HMV) und Shunts . . . . .	598
Klappenöffnungsfläche . . . . .	599
Kreislaufwiderstände . . . . .	599
Angiokardiographie . . . . .	599
Bestimmung des Ventrikelvolumens . . . . .	600
Klappeninsuffizienz . . . . .	602
Synopsis normaler Mechanokardiogramme und normale Drucke . . . . .	603
Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	603
Herzmuskeldynamik . . . . .	604
Mechanik des isolierten Herzmuskels . . . . .	604
Muskelmechanik des intakten Herzens . . . . .	604
Beziehungen zwischen Herzmuskelmechanik und Ultrastruktur . . . . .	605
Pumpfunktion des Herzens . . . . .	606
Determinanten der Pumpfunktion . . . . .	606
Hämodynamik des Herzens in Ruhe und unter körperlicher Belastung . . . . .	610
Hämodynamik des Gesunden in Ruhe . . . . .	610
Hämodynamik bei Schwangerschaft . . . . .	610
Hämodynamik des Gesunden unter dynamischer körperlicher Belastung . . . . .	610
Hämodynamik des Gesunden unter isometrischer körperlicher Belastung . . . . .	612
Dynamik des chronisch belasteten Herzens . . . . .	612
Chronische systolische Druckbelastung . . . . .	612
Chronische Volumenbelastung . . . . .	613
Chronische Frequenzbelastung . . . . .	613
Herzinsuffizienz . . . . .	614
Klinik . . . . .	614
Symptome der manifesten Herzinsuffizienz mit Stauung . . . . .	614
Dynamik des insuffizienten Myokards . . . . .	615
Metabolische Störungen bei Myokardinsuffizienz . . . . .	617
Spezielle Pathophysiologie . . . . .	617
Aortenklappenstenose . . . . .	618
Obstruktive Kardiomyopathie . . . . .	618
Aortenklappeninsuffizienz . . . . .	620
Mitralklappenstenose . . . . .	621
Mitralklappeninsuffizienz . . . . .	622
Pulmonalklappenstenose . . . . .	623
Pulmonalklappeninsuffizienz . . . . .	624
Trikuspidalklappenstenose . . . . .	625
Trikuspidalklappeninsuffizienz . . . . .	626
Pericarditis constrictiva . . . . .	627
Vorhofseptumdefekt . . . . .	628
Ventrikelseptumdefekt . . . . .	629
Ductus Botalli apertus . . . . .	630
<b>Koronarkreislauf</b> . . . . .	631
Physiologische Grundlagen . . . . .	631
Methodisches zur Messung der koronaren Durchblutung . . . . .	631
Allgemeine Pathophysiologie der Koronargefäße . . . . .	632
Regulation des Koronarkreislaufes . . . . .	632
Aktive Widerstandsveränderungen der Koronargefäße . . . . .	632
Determinanten des myokardialen Sauerstoffkonsums . . . . .	633
Hormonale Mechanismen . . . . .	634
Neurale Mechanismen . . . . .	634
Koronardurchblutung in Ruhe und unter Belastung . . . . .	634
Herzstoffwechsel . . . . .	634
Spezielle Pathophysiologie der Koronargefäße . . . . .	635
Koronarkreislauf bei erhöhtem arteriellem Druck . . . . .	635
Koronarkreislauf bei erniedrigtem arteriellem Druck . . . . .	635
Koronarkreislauf bei erhöhtem intramyokardialen Druck . . . . .	635
Rhythmusstörungen . . . . .	635
Koronare Herzkrankheit . . . . .	635
Literatur . . . . .	638

<b>24 Elektrische Erscheinungen des Herzens</b>		<b>26 Schock</b>	
R. THORSPECKEN . . . . .	642	K. MESSMER, U. P. VERAGUT und U. F. GRUBER . . . . .	698
Physiologische Grundlagen . . . . .	642	Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	698
Entstehung des Elektrokardiogramms und seine vektorielle Deutung . . . . .	642	Definition und Terminologie . . . . .	698
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie . . . . .	649	Pathogenese . . . . .	698
Vorhofelektrokardiogramm . . . . .	649	Kardiovaskuläres System . . . . .	698
Kammerelektrokardiogramm . . . . .	651	Mikrozirkulation . . . . .	700
Herzlage und Typenwandel . . . . .	651	Blutgerinnung . . . . .	701
Pathologische Seitentypen . . . . .	652	Stoffwechsel . . . . .	701
Schenkelblockbilder . . . . .	654	Organfunktion . . . . .	703
Innenschichtalteration und -schädigung . . . . .	654	Spezielle Pathophysiologie . . . . .	705
Außenschichtschädigung . . . . .	656	Hypovolämischer Schock . . . . .	705
Transmurale und nichttransmurale Myokardinfarkte . . . . .	657	Kardiogener Schock . . . . .	707
EKG bei akutem Cor pulmonale . . . . .	660	Septischer Schock . . . . .	708
Stoffwechselbedingte EKG-Veränderungen . . . . .	660	Syndrom des toxischen Schocks . . . . .	709
Rhythmusstörungen des Herzens . . . . .	662	Anaphylaktischer Schock . . . . .	709
Reizbildungsstörungen . . . . .	663	Neurogener Schock . . . . .	710
Erregungsleitungsstörungen . . . . .	668	Intoxikationen und Schock . . . . .	710
Sinusknötensyndrom . . . . .	671	Endokriner Schock . . . . .	710
Karotissinussyndrom . . . . .	671	Klinik des Schocks . . . . .	710
AV-Dissoziation, Interferenzdissoziation und AV-Rhythmen . . . . .	671	Therapie . . . . .	710
Anlagebedingte Veränderungen des Erregungsablaufes, Präexzitation . . . . .	672	Literatur . . . . .	713
Literatur . . . . .	673		
<b>25 Blutdruck</b>		<b>27 Periphere Zirkulation</b>	
P. GREMINGER, W. VETTER und W. SIEGENTHALER . . . . .	676	A. BOLLINGER . . . . .	716
Physiologische Grundlagen . . . . .	676	<b>Arteriell System</b> . . . . .	716
Größen, die den Blutdruck bestimmen . . . . .	676	Physiologie und allgemeine Pathophysiologie . . . . .	716
Faktoren, die den Blutdruck regulieren . . . . .	677	Biophysik der intravasalen Strömung . . . . .	717
Nervensystem . . . . .	677	Beziehungen zwischen biophysikalischen Faktoren und Gefäßwand . . . . .	717
Renin-Angiotensin-Aldosteron-System . . . . .	678	Fluß in Gliedmaßen- oder Gewebssegmenten . . . . .	718
Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinden- Achse . . . . .	679	Peripherer systolischer Blutdruck . . . . .	719
Depressorhormone . . . . .	680	Druck- und Flußpulse in Einzelarterien . . . . .	719
Allgemeine Pathophysiologie der Hypertonie . . . . .	680	Neurale und humorale Regulation der peripheren Zirkulation . . . . .	719
Definition der Hypertonie . . . . .	680	Lokale Regulation der peripheren Zirkulation . . . . .	721
Einteilung der Hypertonie . . . . .	680	Herzinsuffizienz und periphere Zirkulation . . . . .	721
Spezielle Pathophysiologie der Hypertonie . . . . .	681	Spezielle Pathophysiologie des arteriellen Systems . . . . .	721
Primäre oder essentielle Hypertonie . . . . .	681	Pathogenese arterieller Verschlüsse . . . . .	721
Hämodynamische Veränderungen . . . . .	681	Kollateralkreislauf bei arteriellen Verschlüssen . . . . .	723
Postulierte erworbene und hereditäre pathogenetische Mechanismen . . . . .	681	Hämodynamik bei akuten und chronischen Gliedmaßenarterienverschlüssen . . . . .	723
Anderer mögliche pathogenetische Faktoren . . . . .	683	Schweregrad der Durchblutungsstörung distal arterieller Verschlüsse . . . . .	725
Sekundäre oder symptomatische Hypertonie . . . . .	684	Leistungsfähigkeit des Kollateralkreislaufs in Abhängigkeit von Morphologie, Zeit und Verschlußlokalisation . . . . .	728
Renal-parenchymatöse Hypertonie . . . . .	684	»Steal-Syndrome« . . . . .	729
Renovaskuläre Hypertonie . . . . .	686	Arterienstenosen . . . . .	731
Endokrine Hypertonie . . . . .	687	Gefäßspasmen . . . . .	731
Kardiovaskuläre Hypertonie . . . . .	688	Sackförmige Aneurysmen . . . . .	733
Neurogene Hypertonie . . . . .	689	Arteriovenöse Fisteln . . . . .	734
Schwangerschaftshypertonie . . . . .	689	Solitäre, großkalibrige arteriovenöse Fisteln . . . . .	734
Medikamentöse Hypertonie . . . . .	689	Multiple, kleinkalibrige arteriovenöse Fisteln . . . . .	735
Allgemeine Pathophysiologie der Hypotonie . . . . .	689	<b>Kleine Gefäße und Kapillaren</b> . . . . .	735
Definition der Hypotonie . . . . .	689	Physiologische Grundlagen, allgemeine und spezielle Pathophysiologie . . . . .	735
Pathogenese der Hypotonie . . . . .	690	<b>Venöses System</b> . . . . .	738
Orthostasesyndrom . . . . .	690	Physiologische Grundlagen und allgemeine Pathophysiologie . . . . .	738
Spezielle Pathophysiologie der Hypotonie . . . . .	690	Spezielle Pathophysiologie des venösen Systems . . . . .	741
Primäre oder essentielle Hypotonie . . . . .	691	Stammvenenverschlüsse . . . . .	741
Sekundäre oder symptomatische Hypotonie . . . . .	691	Postthrombotisches Syndrom . . . . .	743
Endokrine Hypotonie . . . . .	691	Chronisch-venöse Insuffizienz . . . . .	744
Kardiovaskuläre Hypotonie . . . . .	692	Venenklappeninsuffizienz . . . . .	744
Neurogene Hypotonie . . . . .	692	Venöser Kollateralkreislauf . . . . .	747
Infektiös-toxische Hypotonie . . . . .	693	Auswirkungen auf die Endstrombahn . . . . .	747
Hypovolämische Hypotonie . . . . .	693	Literatur . . . . .	748
Therapeutisch bedingte Hypotonie . . . . .	693		
Literatur . . . . .	693		

<b>28 Lymphsystem</b>		Überlastung des Lymphsystems . . . . .	756
A. BOLLINGER . . . . .	751	Herzinsuffizienz . . . . .	756
Anatomische und physiologische Grundlagen . . . . .	751	Venenthrombose und chronisch-venöse	
Transkapillarer Transport, Interstitium und		Insuffizienz . . . . .	757
Lymphkapillaren . . . . .	751	Leberzirrhose . . . . .	757
Zusammensetzung der Lymphe . . . . .	753	Obstruktive Lymphangiopathien . . . . .	757
Sammelrohre, Lymphknoten und Lymphtransport . . . . .	753	Primäres Lymphödem . . . . .	757
Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	754	Sekundäres Lymphödem . . . . .	760
Antiödematöse Kompensationsmechanismen . . . . .	754	Komplikationen primärer und sekundärer	
Faktoren der Ödemgenese . . . . .	755	Lymphödeme . . . . .	763
Ursachen und Folgen der verminderten		Chylöser Reflux und Lymphfisteln . . . . .	765
lymphatischen Drainagekapazität . . . . .	755	Tumoren der Lymphgefäße . . . . .	765
Spezielle Pathophysiologie . . . . .	756	Literatur . . . . .	765

**Lunge und Atmung** . . . . . 769

<b>29 Lunge und Atmung</b>		Pathophysiologische Syndrome . . . . .	785
A. A. BÜHLMANN . . . . .	770	Ventilationsstörungen . . . . .	785
Physiologische Grundlagen . . . . .	770	Diffusionsstörung . . . . .	788
Atemmechanik . . . . .	770	Vermehrte venöse Zumischung,	
Lungenvolumina . . . . .	770	Rechts-links-Shunt . . . . .	788
Elastisches Verhalten von Lunge und Thorax . . . . .	770	Lungengefäßobstruktion . . . . .	789
Strömungswiderstände . . . . .	771	Vermehrte und verminderte Lungendurchblutung	
Atemarbeit . . . . .	772	Lungenstauung, Lungenödem . . . . .	790
Ventilatorische Atemreserven . . . . .	773	Spezielle Pathophysiologie . . . . .	790
Gaswechsel . . . . .	773	Krankheiten der Thoraxwand, der Atemwege und	
Ventilation und Gaswechsel . . . . .	773	des Lungenparenchyms . . . . .	790
Diffusion der Atemgase . . . . .	774	Thoraxdeformitäten . . . . .	790
Ventilation und Lungendurchblutung		Pleura- und Zwerchfellerkrankungen . . . . .	792
(Schwerkraft, Bronchialkreislauf) . . . . .	774	Lungentumoren, Lymphangiosis carcinomatosa . . . . .	792
Gastransport im Blut . . . . .	775	Atelektase . . . . .	792
Sauerstoff und Kohlensäure . . . . .	775	Obstruktion der Atemwege . . . . .	792
Säure-Basen-Gleichgewicht . . . . .	775	Asthma bronchiale, chronisch-obstruktive	
Regulation der Atmung . . . . .	777	Bronchitis . . . . .	793
Klinisch wichtige Sollwerte . . . . .	779	Lungenemphysem . . . . .	796
Gastransport im Blut . . . . .	780	Diffuse interstitielle Pneumopathien . . . . .	800
Lungenfunktion bei aktiven und ehemaligen		Pneumokoniosen . . . . .	801
Leistungssportlern (Lungenfunktion und		Lungentuberkulose, Pneumonie,	
Alterung) . . . . .	781	Lungenresektion, Thorakoplastik . . . . .	801
Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	781	Herzerkrankungen . . . . .	802
Definition einiger in der Klinik häufig benutzter		Angeborene Herzfehler . . . . .	802
Begriffe . . . . .	781	Erworbene Herzfehler . . . . .	803
Abnorme atmosphärische Bedingungen . . . . .	782	Extrathorakale Erkrankungen und Atmung . . . . .	807
Höhe, Hypoxie . . . . .	782	Adipositas, Pickwick-Syndrom . . . . .	807
Hyperoxie . . . . .	783	Respiratorische Notfallsituationen . . . . .	808
CO <sub>2</sub> -Anreicherung der Inspirationsluft . . . . .	783	Künstliche Beatmung . . . . .	808
Überdruck . . . . .	784	Lungenfunktion und Operabilität . . . . .	809
Beschleunigung und Schwerelosigkeit . . . . .	785	Literatur . . . . .	810

**Verdauung** . . . . . 811

<b>30 Ösophagus</b>		Achalasie . . . . .	816
G. A. MARTINI und M. WIENBECK . . . . .	812	Ösophagusspasmus . . . . .	817
Physiologische Grundlagen . . . . .	812	Hyperkontraktiler Ösophagus . . . . .	817
Anatomie . . . . .	812	Organisch bedingte Erkrankungen der Speiseröhre . . . . .	817
Physiologie . . . . .	812	Hiatushernie . . . . .	817
Untersuchungsmethoden . . . . .	813	Ösophagitis und andere Mukosaveränderungen . . . . .	818
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie . . . . .	814	Strikturen . . . . .	819
Mechanismus ösophagealer Symptome . . . . .	814	Der Ösophagus bei Kollagenosen . . . . .	819
Schmerz . . . . .	814	Ösophagusringe und -membranen . . . . .	820
Dysphagie . . . . .	815	Ösophagusdivertikel . . . . .	820
Regurgitation . . . . .	816	Ösophaguskarzinom . . . . .	820
Funktionelle Störungen des Ösophagus . . . . .	816	Ösophagusvarizen . . . . .	821
		Literatur . . . . .	821

<b>31 Magen</b>		Diagnostische Methoden . . . . .	842
G. A. MARTINI und H. A. SCHMIDT-WILCKE . . . . .	822	Funktionsdiagnostik . . . . .	842
Physiologische Grundlagen . . . . .	822	Morphologische Diagnostik . . . . .	843
Anatomie . . . . .	822	Röntgendiagnostik . . . . .	843
Physiologie . . . . .	823	Endoskopie . . . . .	844
Magenschleim (Mucus, Muzine, Mukussubstanzen) . . . . .	823	Ultrasonographie . . . . .	844
Pepsinogen, Pepsin . . . . .	823	Allgemeine und spezielle Pathophysiologie . . . . .	844
Salzsäure . . . . .	823	Malabsorptionssyndrome . . . . .	844
Intrinsic factor . . . . .	824	Angeborene Defekte der Dünndarmschleimhaut . . . . .	844
Magenschleimhautbarriere . . . . .	824	Schädigungen der Dünndarmschleimhaut . . . . .	844
Acetylcholin, Histamin, Gastrin . . . . .	824	Bakterielle Besiedlung des Dünndarms . . . . .	846
Prostaglandine . . . . .	825	Vaskuläre Störungen des Dünndarms . . . . .	847
Regulation der Magenmotilität und -sekretion . . . . .	825	Ileus (Darmverschluß) . . . . .	847
Diagnostik . . . . .	825	Exsudative Enteropathie . . . . .	847
Funktionsdiagnostik des Magens . . . . .	825	Fehlresorption nach ärztlichen Maßnahmen (u. a. Resektion, Antibiotika) . . . . .	847
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie . . . . .	827	Auswirkungen endokriner Störungen auf den Dünndarm . . . . .	848
Chronische Gastritis . . . . .	827	Funktionsstörungen bei hormonbildenden Tumoren . . . . .	848
Gastritis mit diffuser Entstehung (Typ A) . . . . .	827	Parasitäre Störungen . . . . .	849
Gastritis mit pylorokardialer Expansion (Typ B) . . . . .	828	Infektiöse Darmerkrankungen . . . . .	849
Gastritis mit kardiopylorischer Expansion . . . . .	828	Immunopathien . . . . .	849
Chronisch-peptisches Ulcus . . . . .	828	Literatur . . . . .	849
Ulcus ventriculi . . . . .	828		
Ulcus duodeni . . . . .	829	<b>33 Kolon</b>	
Peptisches Ulcus als Begleiterkrankung . . . . .	829	G. A. MARTINI und H. MENGE . . . . .	851
Gastrinome (Zollinger-Ellison-Syndrom) . . . . .	829	Physiologische Grundlagen . . . . .	851
Multiple endokrine Adenomatose . . . . .	830	Anatomie . . . . .	851
Akute Magenschleimhautläsionen . . . . .	831	Physiologie . . . . .	851
Akutes Ulcus (Streßulkus) . . . . .	831	Resorption von Wasser und Elektrolyten . . . . .	851
Hämorrhagische Gastritis, Magenschleimhauterosionen . . . . .	831	Kurzkettenige flüchtige Fettsäuren . . . . .	852
Solitäre Exulceratio simplex (Dieulafoy) . . . . .	832	Gallensäuren . . . . .	852
Gastropathien (Gastrosen) . . . . .	832	Motilität . . . . .	852
Hypertrophe hypersekretorische Gastropathie . . . . .	832	Flora . . . . .	853
Hypertrophe exsudative Gastropathie (Morbus Ménétrier) . . . . .	832	Immunsystem . . . . .	853
Magenkarzinom . . . . .	832	Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	854
Motilitätsstörungen des Magens . . . . .	832	Diarrhoe (Durchfall) . . . . .	854
Operierter Magen . . . . .	833	Obstipation . . . . .	855
Postvagotomiesyndrom . . . . .	833	Spezielle Pathophysiologie . . . . .	856
Postgastrektomiesyndrome . . . . .	834	Chronisch-entzündliche Dickdarmerkrankungen . . . . .	856
Refluxösophagitis . . . . .	834	Colitis ulcerosa und Enterocolitis granulomatosa (Morbus Crohn) . . . . .	856
Syndrom des kleinen Magens . . . . .	834	Diverticulosis und Diverticulitis coli . . . . .	857
Stumpfgastritis . . . . .	834	Tumoren des Dickdarms . . . . .	857
Peptisches Rezidivulkus . . . . .	835	Funktionelle Störungen des Kolons, irritables Kolon . . . . .	858
Syndrom der zuführenden Schlinge . . . . .	835	Bakterielle Fehlbesiedlung . . . . .	859
Postalimentäres Frühsyndrom (Dumping-Syndrom) und Spätsyndrom (Hypoglykämie) . . . . .	835	Gasbildung . . . . .	859
Mangelerscheinungen nach Magenresektion . . . . .	835	Ileus . . . . .	860
Eisenmangelanämie . . . . .	836	Pseudoobstruktion . . . . .	861
Megaloblastäre Anämie . . . . .	836	Akute Durchblutungsstörungen . . . . .	861
Postoperative kalzipenische Osteopathie . . . . .	836	Gastrointestinale Erkrankungen mit immunologischer Beteiligung . . . . .	862
Gewichtsverlust . . . . .	836	Literatur . . . . .	862
Totale Gastrektomie . . . . .	836		
Literatur . . . . .	836	<b>34 Leber</b>	
		S. MATERN . . . . .	864
<b>32 Dünndarm</b>		Physiologische Grundlagen . . . . .	864
G. A. MARTINI und E. O. RIECKEN . . . . .	838	Mikrostruktur . . . . .	864
Physiologische Grundlagen . . . . .	838	Leberläppchen . . . . .	864
Anatomie . . . . .	838	Leberazinus . . . . .	864
Physiologie . . . . .	838	Ultrastruktur und Funktion von Bausteinen des Leberazinus . . . . .	865
Passive Diffusion . . . . .	838	Hepatozyten . . . . .	866
Aktiver Transport . . . . .	839	Metabolische Zonierung des Leberparenchyms . . . . .	867
Pinozytose . . . . .	839	Allgemeine und spezielle Pathophysiologie . . . . .	868
Sekretion . . . . .	839	Stoffwechsel und Leber . . . . .	868
Resorptionssorte und Motilität . . . . .	839	Kohlenhydratstoffwechsel und Leber . . . . .	868
Gastrointestinale regulatorische Peptide . . . . .	840		

Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels bei Lebererkrankungen . . . . .	868	Abgabe der Galle . . . . .	902
Proteinstoffwechsel und Leber . . . . .	869	Diagnostische Methoden . . . . .	903
Aminosäurestoffwechsel und Leber . . . . .	870	Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	903
Ammoniumentgiftung und Funktion der Leber als pH-Stat . . . . .	870	Anomalien . . . . .	903
Störungen des Aminosäurestoffwechsels und der Harnstoffsynthese bei Lebererkrankungen . . . . .	871	Bildung von Gallensteinen . . . . .	903
Störungen des Proteinstoffwechsels bei Lebererkrankungen . . . . .	871	Ursachen der Cholesterinsteinbildung . . . . .	903
Extrazelluläre Matrix - Kollagen - Fibrinogenese . . . . .	872	Auflösung von Gallensteinen . . . . .	903
Lipid- und Lipoproteinstoffwechsel der Leber . . . . .	872	Schmerz . . . . .	904
Störungen des Lipoproteinstoffwechsels bei Lebererkrankungen . . . . .	873	Gallenkolik . . . . .	904
Stoffwechsel und enterohepatische Zirkulation der Gallensäuren . . . . .	874	Dyskinesie . . . . .	904
Gallebildung . . . . .	876	Spezielle Pathophysiologie . . . . .	904
Störungen des Gallensäurestoffwechsels bei Lebererkrankungen . . . . .	877	Cholesterose . . . . .	904
Bilirubinstoffwechsel . . . . .	878	Steinerkrankungen . . . . .	906
Biotransformation - Biochemie der Entgiftung in der Leber . . . . .	881	Entzündliche Erkrankungen . . . . .	908
Biotransformation bei Lebererkrankungen . . . . .	881	Akute Cholezystitis . . . . .	908
Physiologie der Leberzirkulation . . . . .	883	Chronische Cholezystitis . . . . .	908
Blutversorgung der Leber . . . . .	883	Cholangitis . . . . .	908
Pathophysiologie der portalen Hypertension . . . . .	884	»Postcholezystektomie-Syndrom« . . . . .	909
Einteilung der portalen Hypertension nach Lokalisation des Strömungshindernisses . . . . .	885	Tumoren der Gallenwege . . . . .	910
Stauungsleber . . . . .	886	Gallenblasenkarzinom . . . . .	910
Kollateralkreislauf bei portaler Hypertension . . . . .	886	Gallengangskarzinom . . . . .	910
Komplikationen der portalen Hypertension . . . . .	887	<b>Pankreas</b> . . . . .	910
Klinische Syndrome . . . . .	887	Physiologische Grundlagen . . . . .	910
Aszites . . . . .	887	Zusammensetzung des Sekrets . . . . .	910
Pathophysiologie der Hyperbilirubinämie (Ikterus) . . . . .	888	Wasser und Ionen . . . . .	910
Hepatische Enzephalopathie (Leberkoma) - Leberinsuffizienz . . . . .	893	Enzyme . . . . .	912
Wechselwirkungen von Lebererkrankungen mit anderen Organen . . . . .	896	Enzymsynthese . . . . .	912
Lebererkrankungen und Haut . . . . .	896	Intrazelluläre Aspekte der Reizübermittlung . . . . .	912
Lebererkrankungen und Endokrinum . . . . .	896	Regulation der Pankreassekretion . . . . .	913
Lebererkrankungen und Niere . . . . .	897	Nervale Steuerung . . . . .	913
Literatur . . . . .	898	Hormonale Steuerung . . . . .	913
		Phasen der Pankreassekretion . . . . .	914
		Diagnostische Methoden . . . . .	915
		Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	916
		Angeborene Fehlbildungen . . . . .	916
		Akute Pankreatitis . . . . .	916
		Schock und Schmerz . . . . .	917
		Enzymentgleisung . . . . .	917
		Chronische Pankreatitis . . . . .	918
		Schmerzen . . . . .	918
		Pankreasinsuffizienz . . . . .	918
		Spezielle Pathophysiologie . . . . .	918
		Akute Pankreatitis . . . . .	918
		Chronische Pankreatitis . . . . .	919
		Hämochromatose . . . . .	920
		Zystische Fibrose . . . . .	920
		Tumoren . . . . .	921
		Literatur . . . . .	921
<b>35 Gallenwege und exokrines Pankreas</b>			
M. M. FORELL und P. LEHNERT . . . . .	901		
<b>Gallenwege</b> . . . . .	901		
Physiologische Grundlagen . . . . .	901		
Zusammensetzung und Bildung der Galle . . . . .	901		
<b>Niere und ableitende Harnwege</b> . . . . .			927
<b>36 Niere und ableitende Harnwege</b>			
Redigiert von J. EIGLER, P. DEETJEN und E. BUCHBORN . . . . .	928	Henle-Schleife . . . . .	932
<b>Physiologische Grundlagen</b> . . . . .	928	Distales Konvolut und Sammelrohr . . . . .	933
P. DEETJEN . . . . .		Spezielle Transporte . . . . .	933
Nephron . . . . .	928	Glucoseresorption . . . . .	933
Glomeruläre Filtration . . . . .	928	Phosphat . . . . .	934
Glomerulusfiltrat und Permselektivität . . . . .	928	Sulfat . . . . .	934
Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) . . . . .	929	Aminosäuren . . . . .	934
Größe des Glomerulusfiltrates . . . . .	930	Harnsäure . . . . .	935
Intratubulärer Harnstrom . . . . .	930	Protein- und Peptidresorption . . . . .	935
Elektrolyttransport durch die Tubuluszellen . . . . .	931	Harnstoff . . . . .	935
Proximaler Tubulus . . . . .	931	Renale Mechanismen zur Säure-Basen-Regulation . . . . .	936
		Bicarbonatresorption . . . . .	936
		H <sup>+</sup> -Ionensekretion . . . . .	936
		Ausscheidung titrierbarer Säure . . . . .	936

## Niere und ableitende Harnwege . . . . . 927

<b>36 Niere und ableitende Harnwege</b>		Henle-Schleife . . . . .	932
Redigiert von J. EIGLER, P. DEETJEN und E. BUCHBORN . . . . .	928	Distales Konvolut und Sammelrohr . . . . .	933
<b>Physiologische Grundlagen</b> . . . . .	928	Spezielle Transporte . . . . .	933
P. DEETJEN . . . . .		Glucoseresorption . . . . .	933
Nephron . . . . .	928	Phosphat . . . . .	934
Glomeruläre Filtration . . . . .	928	Sulfat . . . . .	934
Glomerulusfiltrat und Permselektivität . . . . .	928	Aminosäuren . . . . .	934
Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) . . . . .	929	Harnsäure . . . . .	935
Größe des Glomerulusfiltrates . . . . .	930	Protein- und Peptidresorption . . . . .	935
Intratubulärer Harnstrom . . . . .	930	Harnstoff . . . . .	935
Elektrolyttransport durch die Tubuluszellen . . . . .	931	Renale Mechanismen zur Säure-Basen-Regulation . . . . .	936
Proximaler Tubulus . . . . .	931	Bicarbonatresorption . . . . .	936
		H <sup>+</sup> -Ionensekretion . . . . .	936
		Ausscheidung titrierbarer Säure . . . . .	936

Ausscheidung von Ammonium . . . . .	937	<b>Primäre Störungen der tubulären</b>	
Tubuläre Sekretion . . . . .	938	<b>Transportfunktionen</b> . . . . .	966
Hämodynamik . . . . .	938	J. HODLER	
Verteilung der Regulation des Gefäßwiderstandes	938	Definition, Ursachen . . . . .	966
Durchblutung und O <sub>2</sub> -Bedarf . . . . .	939	Übersicht über die wesentlichsten Tubulopathien .	967
Intrarenale Durchblutungsverteilung . . . . .	939	Die einzelnen Störungen der Tubulusfunktion . .	967
Harnkonzentrierung . . . . .	940	<b>Akutes Nierenversagen</b> . . . . .	972
Diurese . . . . .	941	G. THIEL	
Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	941	Prärenales akutes Nierenversagen . . . . .	972
<b>Glomeruläre Filtration und nephrotisches Syndrom</b> . .	941	Postrenales akutes Nierenversagen . . . . .	972
E. RENNER		Renale Form des akuten Nierenversagens . . . . .	973
Verminderung des Glomerulusfiltrats . . . . .	942	Klinik und Verlauf der Schockniere . . . . .	975
Erhöhung der Permeabilität . . . . .	943	<b>Toxisch und allergisch bedingte Nephropathien</b> . . . .	975
Nephrotisches Syndrom . . . . .	946	H. EDEL und B. ALTMAYER	
<b>Chronische Niereninsuffizienz und Urämie</b> . . . . .	948	Akutes nephrotoxisches Nierenversagen . . . . .	975
J. HODLER		Lithiumnephropathie . . . . .	976
Wesen und Ursachen . . . . .	948	Cadmiumintoxikationen . . . . .	976
Gesetzmäßige Veränderungen der		Kontrastmittelnephropathie . . . . .	977
Nierenfunktion bei chronischer		Analgetikanephropathie . . . . .	977
Niereninsuffizienz . . . . .	949	Allergische Nephropathien . . . . .	977
Schätzung des Glomerulusfiltrats bei		Nierenschäden durch nichtsteroidale	
niereninsuffizienten Patienten . . . . .	953	Antiphlogistika (NSA) . . . . .	979
Urämiesyndrom . . . . .	953	<b>Niere und Schwangerschaft</b> . . . . .	979
<b>Die Niere als endokrines Organ</b> . . . . .	957	E. PETRI	
B. SCHERER		Physiologie . . . . .	979
Renin . . . . .	957	Schwangerschaftsinduzierter Hochdruck . . . . .	980
Erythropoetin . . . . .	957	Schwangerschaftskomplikationen bei	
Cholecalciferol . . . . .	957	vorbestehenden Nierenerkrankungen . . . . .	981
Eicosanoide . . . . .	958	<b>Nierenbeteiligung bei Allgemeinerkrankungen</b> . . . .	981
Kallikrein-Kinin-System . . . . .	959	J. EIGLER	
Spezielle Pathophysiologie . . . . .	959	Hypokaliämische Nephropathie . . . . .	982
<b>Glomerulonephritiden</b> . . . . .	959	Hyperkalzämische Nephropathie . . . . .	983
E. BUCHBORN		Diabetes mellitus . . . . .	983
Pathogenese . . . . .	959	Hepatopathien . . . . .	983
Struktur und Funktion . . . . .	960	Tumorkrankheiten . . . . .	984
Funktionsstörungen . . . . .	962	<b>Ableitende Harnwege</b> . . . . .	984
Spezielle Verlaufsformen und Stadien . . . . .	962	H. MELCHIOR	
Herdförmige Glomerulonephritis . . . . .	963	Oberer Harntrakt . . . . .	984
Hereditäre Nephritis . . . . .	963	Unterer Harntrakt . . . . .	986
<b>Harnwegsinfekte, Pyelonephritis und primär</b>		Literatur . . . . .	988
<b>abakterielle chronisch-interstitielle Nephropathien</b> . .	963		
J. EIGLER			
Bakteriurie-Häufigkeit . . . . .	964		
Infektionswege . . . . .	965		
Vesikoureteraler Reflux . . . . .	965		

**Bewegungsapparat** . . . . . 991

<b>37 Bindegewebe</b>		<b>38 Muskulatur</b>	
F. HARTMANN und H. DEICHER . . . . .	992	H. E. KAESER . . . . .	1040
Physiologische Grundlagen . . . . .	902	Physiologische Grundlagen . . . . .	1040
Vorkommen . . . . .	902	Muskelkontraktion und -relaxation . . . . .	1040
Biochemie . . . . .	993	Energiestoffwechsel . . . . .	1040
Makromolekulare Chemie . . . . .	995	Fettstoffwechsel . . . . .	1041
Rheologie . . . . .	1000	O <sub>2</sub> -Verbrauch . . . . .	1041
Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	1003	Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	1041
Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1013	Kreatinurie . . . . .	1041
Angeborene Störungen der Bindegewebe . . . . .	1013	Serumenzyme . . . . .	1042
Erworbene Störungen der		Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1043
Bindegewebe - Bindegeweserkrankungen . . . . .	1015	Progressive Muskeldystrophie . . . . .	1043
Literatur . . . . .	1038	Polymyositis und Dermatomyositis . . . . .	1043

Polymyalgia rheumatica . . . . .	1044	Physiologische Grundlagen . . . . .	1049
Myotonien . . . . .	1044	<i>Störungen der Elektrolytbilanz</i> . . . . .	1050
Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	1044	Allgemeine Pathophysiologie der	
Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1044	Kaliumbilanzstörungen . . . . .	1050
Lipidspeichermyopathien . . . . .	1046	Spezielle Pathophysiologie der	
Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1046	Kaliumbilanzstörungen . . . . .	1050
Myopathien mit Störungen der Muskelrelaxation . . . . .	1047	<i>Störungen der Elektrolytverteilung</i> . . . . .	1050
Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1047	Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	1050
Hyper- und hypothyreotische Myopathien . . . . .	1048	Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1051
Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	1048	Motorische Endplatte . . . . .	1053
Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1048	Physiologische Grundlagen . . . . .	1053
Cortisonmyopathie . . . . .	1049	Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	1053
Hyperparathyreotische Myopathie . . . . .	1049	Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1054
Chloroquinmyopathie . . . . .	1049	Literatur . . . . .	1055
Lähmungen bei Störungen der Elektrolytbilanz und der Elektrolytverteilung . . . . .	1049		
<b>Nervensystem</b> . . . . .			1057
<b>39 Nervensystem</b> . . . . .	1058	<b>Vegetatives Nervensystem</b> . . . . .	1071
<b>Motorik</b>		<b>Schweißsekretion</b>	
H. E. KAESER . . . . .	1058	H. E. KAESER . . . . .	1071
<b>Peripheres motorisches Neuron</b> . . . . .	1058	Physiologische Grundlagen . . . . .	1071
Physiologische Grundlagen . . . . .	1058	Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	1071
Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	1059	Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1072
Elektromyographie . . . . .	1059	Pathologisches Geschmacksschwitzen . . . . .	1072
Elektrische Untersuchung . . . . .	1059	Pathologische Anhidrose . . . . .	1072
<b>Zentrales motorisches Neuron</b> . . . . .	1060	<b>Pupille</b>	
Physiologische Grundlagen . . . . .	1060	O. MEIENBERG . . . . .	1072
Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	1061	Physiologische Grundlagen . . . . .	1072
Areflexie . . . . .	1062	Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1072
Benigne Areflexie . . . . .	1062	Sphinkter(= Parasympathikus)störungen . . . . .	1072
Spastizität . . . . .	1062	Dilatator(= Sympathikus)störungen . . . . .	1073
$\gamma$ -Spastizität . . . . .	1062	Pharmakabedingte Efferenzstörungen . . . . .	1073
$\alpha$ -Spastizität . . . . .	1062	Affferenzstörungen . . . . .	1073
Entwicklung der Spastizität . . . . .	1062	Pupille beim Bewußtlosen . . . . .	1073
Spezielle Pathophysiologie der spastischen Lähmungen . . . . .	1063	<b>Harnblase</b>	
Kapsuläre Spastizität . . . . .	1063	H. E. KAESER . . . . .	1074
Spinale Spastizität . . . . .	1063	Physiologische Grundlagen . . . . .	1074
Spinaler Rigor . . . . .	1063	Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	1074
Anhang: Grundlagen der Therapie der Spastizität . . . . .	1063	Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1075
Krankengymnastik und physikalische Therapie . . . . .	1063	Harninkontinenz . . . . .	1075
Operative Maßnahmen . . . . .	1064	Harnverhaltung . . . . .	1075
Medikamentöse Behandlung . . . . .	1067	Therapeutische Prinzipien . . . . .	1075
<b>Extrapyramidales motorisches System</b> . . . . .	1064	<b>Peripheres Nervensystem</b>	
Physiologische Grundlagen . . . . .	1064	H. E. KAESER . . . . .	1076
Anatomie und Biochemie . . . . .	1064	Physiologie und allgemeine Pathophysiologie . . . . .	1076
Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	1064	Axoplasmafluß und Trophik . . . . .	1076
Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1066	Wallersche Degeneration und Axonregeneration . . . . .	1077
Parkinson-Syndrom . . . . .	1066	Distale Axonopathie . . . . .	1077
Akinesie . . . . .	1067	Neuronale Degeneration . . . . .	1078
Rigor . . . . .	1067	Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1079
Tremor . . . . .	1067	Polyneuritiden und Polyneuropathien . . . . .	1079
Chorea Huntington . . . . .	1067	Diabetische Neuropathien . . . . .	1079
<b>Kupferstoffwechsel</b> . . . . .	1067	Polyradikulitis . . . . .	1079
Physiologische Grundlagen . . . . .	1067	Refsum-Krankheit (Heredopathia atactica polyneuritiformis) . . . . .	1079
Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	1068	Abnorme Aktivität peripherer Nerven . . . . .	1080
Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1068	Parästhesien . . . . .	1080
Wilsonsche Krankheit . . . . .	1068	Neuromyotonie (Isaac-Syndrom) . . . . .	1080
<b>Zerebellum</b> . . . . .	1069	Stiff-man-Syndrom . . . . .	1080
Physiologische Grundlagen . . . . .	1069	Spasmus facialis . . . . .	1080
Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	1069	Tetanie . . . . .	1080
Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1070		
Spinale oder sensible Ataxie . . . . .	1070		
Andere Typen von Ataxien . . . . .	1070		

<b>Schmerz</b>			
H. E. KAESER . . . . .	1081		
Physiologie und allgemeine Pathophysiologie . . . . .	1081		
Rezeptoren, Afferenzen, Bahnen . . . . .	1081		
Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1082		
Umschriebener Schmerz . . . . .	1082		
Schmerzen bei Nervenregeneration . . . . .	1082		
Chronische Kompression peripherer Nerven und Nervenwurzeln . . . . .	1083		
Übertragener Schmerz (Referred pain), Headsche Zonen . . . . .	1083		
Kausalgie . . . . .	1083		
Ischämieschmerz . . . . .	1083		
Thalamusschmerzsyndrom . . . . .	1084		
Prinzipien der Schmerztherapie . . . . .	1084		
Migräne . . . . .	1085		
Idiopathische Trigeminusneuralgie . . . . .	1085		
<b>Zentrales Sehsystem</b>			
O. MEIENBERG . . . . .	1087		
Physiologische Grundlagen . . . . .	1087		
Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	1087		
Verminderte Sehschärfe . . . . .	1087		
Gesichtsfelddefekte . . . . .	1087		
Störungen höherer Sehfunktionen . . . . .	1087		
Leitungsverzögerung im Sehsystem . . . . .	1087		
Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1087		
Optikusaffektionen . . . . .	1087		
Chiasma- und Traktusaffektionen . . . . .	1088		
Affektionen der Großhirnhemisphären . . . . .	1088		
<b>Liquor</b>			
R. WÜTHRICH . . . . .	1089		
Physiologische Grundlagen . . . . .	1089		
Produktion, Zirkulation und Resorption des Liquors . . . . .	1089		
Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	1089		
Liquorzusammensetzung . . . . .	1090		
Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1090		
Liquorsyndrome . . . . .	1090		
Liquor bei akuten entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems und seiner Hüllen . . . . .	1090		
Liquor bei chronischen und entzündlichen Prozessen . . . . .	1090		
Schrankenpermeationsstörungen bei primär nichtentzündlichen Prozessen . . . . .	1091		
Sperrliquor . . . . .	1091		
Liquor bei Subarachnoidalblutung . . . . .	1091		
<b>Entmarkungskrankheiten</b>			
R. WÜTHRICH . . . . .	1092		
Physiologische Grundlagen . . . . .	1092		
Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	1092		
Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1092		
Multiple Sklerose . . . . .	1092		
Andere Entmarkungskrankheiten . . . . .	1093		
<b>Vaskuläre Erkrankungen des Gehirns</b>			
H. E. KAESER und H. R. MÜLLER . . . . .	1095		
Physiologische Grundlagen . . . . .	1095		
Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	1096		
Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1097		
Einteilung der ischämischen Schlaganfälle . . . . .	1097		
Enzephalomalazien im Vertebrobasilarisbereich . . . . .	1099		
Chronische zerebrale Mangeldurchblutung . . . . .	1099		
Sinus- und Venenthrombosen . . . . .	1099		
Hirnblutung . . . . .	1099		
Subarachnoidalblutung . . . . .	1100		
Encephalopathia hypertonica . . . . .	1100		
<b>Bewußtsein</b>			
H. R. MÜLLER . . . . .	1101		
Physiologische Grundlagen . . . . .	1101		
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie . . . . .	1101		
Quantitative Bewußtseinsstörungen . . . . .	1101		
Qualitative Bewußtseinsstörungen . . . . .	1101		
Akinetischer Mutismus . . . . .	1103		
<b>Epilepsien</b>			
G. SCOLLO-LAVIZZARI . . . . .	1104		
Physiologische Grundlagen und allgemeine Pathophysiologie . . . . .	1104		
Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1104		
Anfallsformen . . . . .	1106		
Formen des Status epilepticus . . . . .	1107		
Elektroenzephalogramm bei Epilepsie . . . . .	1107		
Therapie der zerebralen Anfälle . . . . .	1109		
<b>Schlaf</b>			
G. SCOLLO-LAVIZZARI . . . . .	1110		
Physiologische Grundlagen . . . . .	1110		
Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	1110		
Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1111		
Narkolepsie . . . . .	1111		
Hypersomnie mit Schlafapnoe . . . . .	1111		
Kleine-Levin-Syndrom . . . . .	1111		
Schlafwandeln (Somnambulie) . . . . .	1111		
<b>Gedächtnis</b>			
H. R. MÜLLER . . . . .	1112		
Physiologische Grundlagen . . . . .	1112		
Labile und stabile Phasen des Gedächtnisses . . . . .	1112		
Anatomisches Substrat des Gedächtnisses . . . . .	1113		
Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	1113		
Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1114		
Organische Amnesien . . . . .	1114		
Kortikale Amnesien . . . . .	1114		
Axiale (»hippokampische«) Amnesien . . . . .	1114		
Psychogene Amnesien . . . . .	1115		
<b>Demenz</b> . . . . .	1116		
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie . . . . .	1116		
<b>Aphasie, Apraxie, Agnosie</b>			
H. E. KAESER . . . . .	1117		
Physiologische Grundlagen . . . . .	1117		
Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	1117		
Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1118		
Aphasien . . . . .	1118		
Broca-Aphasie . . . . .	1118		
Wernicke-Aphasie . . . . .	1118		
Globale Aphasie . . . . .	1118		
Amnestische Aphasie . . . . .	1118		
Apraxien . . . . .	1118		
Ideomotorische Apraxie . . . . .	1118		
Ideatorische Apraxie . . . . .	1118		
Agnosien . . . . .	1118		
Räumliche Orientierungsstörungen . . . . .	1119		
Anosognosie und halbseitige Vernachlässigung . . . . .	1119		
Interhemisphärische Leitungsstörungen . . . . .	1119		
<b>Antrieb und Affektivität</b>			
H. E. KAESER . . . . .	1120		
Allgemeine Pathophysiologie . . . . .	1120		
Spezielle Pathophysiologie . . . . .	1120		
Klüver-Bucy-Syndrom beim Menschen . . . . .	1120		
Enthemmung des aggressiven Verhaltens . . . . .	1120		
Instinktbewegungen . . . . .	1120		
Literatur . . . . .	1120		

<b>Neoplasien</b> .....	1125
<b>40 Neoplasien</b>	
CHR. SAUTER .....	1126
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie .....	1126
Ätiologie .....	1126
Umweltfaktoren .....	1126
Organismus .....	1127
Maligne Transformation .....	1128
Tumorstadium .....	1130
Zellkinetik .....	1130
Ernährungsbedingungen maligner Tumoren .....	1132
Infiltration und Metastasierung .....	1132
Stoffwechsel maligner Tumoren und dessen Wirkung auf den Organismus .....	1132
Energiestoffwechsel .....	1132
Tumorzellprodukte .....	1133
Tumorzellzerfall .....	1133
Reaktionen des Organismus auf Malignome .....	1134
Unspezifische Reaktionen .....	1134
Aspekte der Abwehr .....	1134
Literatur .....	1135
<b>Vergiftungen</b> .....	1137
<b>41 Vergiftungen</b>	
A. DÖNHARDT und W. BRAUN .....	1138
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie .....	1138
Atmung .....	1138
Blut .....	1139
Herz und Kreislauf .....	1142
Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt .....	1144
Elektrolyte .....	1144
Azidose - Alkalose .....	1144
Nieren .....	1145
Hämoperfusion .....	1148
Magen, Darm, Leber .....	1149
Zentrales und peripheres Nervensystem .....	1150
Gifte und Gegengifte .....	1152
Literatur .....	1153
<b>Physikalische Einwirkungen</b> .....	1155
<b>42 Kälte und Wärme</b>	
L. KOSŁOWSKI und F. KRAUSE .....	1156
Physiologische Grundlagen .....	1156
Wärmehaushalt und Temperaturregulation .....	1156
Regelung der Wärmeabgabe - physikalische Wärmeregulation .....	1156
Regelung der Wärmebildung - chemische Wärmeregulation .....	1156
Allgemeine Pathophysiologie der Kälteschäden .....	1157
Spezielle Pathophysiologie der Kälteschäden .....	1158
Allgemeine Kältewirkung (Unterkühlung) .....	1158
Meßtechnik .....	1158
Stoffwechseleränderungen .....	1159
Herz und Kreislauf .....	1160
Peripherer Kreislauf .....	1160
Atmung .....	1160
Zentralnervensystem .....	1161
Nieren .....	1161
Gastrointestinaltrakt .....	1161
Endokrines System .....	1161
Andere Organe .....	1161
Pathologisch-anatomische und pharmakologische Bemerkungen .....	1162
Örtliche Kälteeinwirkung (Erfrierung) .....	1162
Wiederbelebung und ihre Grenzen .....	1162
Allgemeine Pathophysiologie der Wärmeschäden .....	1163
Spezielle Pathophysiologie der Wärmeschäden .....	1163
Allgemeine Wärmewirkung (Hitzeschäden) .....	1163
Hitzesyndrome .....	1164
Hitzerschöpfung .....	1164
Hyperpyrexie und Hitzschlag .....	1164
Salzmangelhitzerschöpfung .....	1165
Hitzekrämpfe .....	1165
Sonnenstich (Insolation, Solariasis) .....	1165
Anhidrose .....	1165
Miliaria rubra (»Prickly heat«) .....	1165
Maligne Hyperthermie .....	1165
Örtliche Wärmeeinwirkung (Verbrennung und Verbrühung) .....	1166
Permeabilitätsstörung und Mikrozirkulation .....	1166
Kreislaufreaktionen (Schock) .....	1167
Elektrolyt- und Wasserhaushalt .....	1167
Energiehaushalt .....	1168
Säure-Basen-Haushalt .....	1168
Nierenfunktion .....	1168
Proteinstoffwechsel .....	1168
Fettstoffwechsel .....	1168
Kohlenhydratstoffwechsel .....	1169
Serumenzyme .....	1169
Toxine .....	1169
Nebennierenfunktion .....	1170
Immunologische Veränderungen .....	1170
Literatur .....	1170
<b>43 Ionisierende Strahlen</b>	
U. FEINE .....	1172
Physikalische Grundlagen .....	1172
Grundbegriffe der Strahlenbiologie .....	1174
Allgemeine Pathophysiologie .....	1174
Radiochemische und radiobiochemische Reaktionen .....	1175
Spezielle Pathophysiologie .....	1176
Ganzkörperbestrahlung .....	1177
Fraktionierte und protrahierte Ganzkörperbestrahlung .....	1179
Teilkörperbestrahlung einzelner Organe .....	1179
Literatur .....	1180
<b>44 Elektrischer Strom</b>	
H. ANTONI .....	1181
Allgemeine und spezielle Pathophysiologie .....	1181
Physikalisch-technische Grundlagen .....	1181
Energetische Stromeffekte und ihre Folgeerscheinungen .....	1181
Reizwirkungen des Stroms auf erregbare Strukturen .....	1183
Literatur .....	1184
<b>Sachverzeichnis</b> .....	1187

# 11 Hypothalamus und Hypophyse

K. von Werder und P. C. Scriba

## Physiologische Grundlagen

### Anatomie

Der Hypothalamus stellt die letzte gemeinsame Verbindung zwischen höheren Zentren des zentralen Nervensystems und der Hypophyse dar. Nach der Funktion unterscheidet man ein *Hypothalamus-Hypophysenhinterlappen-System* und ein *Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-System*.

Die Nuclei supraopticus (NSO) und paraventricularis (NPV) sind Kernareale, von denen Neurone in den HHL\*, die Neurohypophyse, ziehen. Über diese supraopticohypophysale Neurone erreichen die Neurosekrete, Vasopressin und Oxytocin, den HHL, von wo sie in den großen Kreislauf abgegeben werden (112). Der HVL steht ebenfalls unter Kontrolle hypothalamischer Kernareale, deren peptiderge Neurone im Bereich der äußeren Zone der medianen Eminenz Anschluß an den kapillaren Plexus des portalen Kreislaufes finden, der den Hypothalamus mit dem HVL verbindet (Abb. 11.1). Die Flußrichtung in dem im Hypophysenstiel lokalisierten *Portalkreislauf*, der einen vaskulären Kurzschluß zwischen Hypothalamus und Hypophyse darstellt, ist von kranial nach kaudal (116). So erreichen die hypophyseotropen Neuropeptide des Hypothalamus die Zielzellen des HVL in hoher Konzentration. Ob es einen entgegengesetzten Blutfluß in Richtung auf den Hypothalamus gibt, der für eine direkte Wirkung der HVL-Hormone auf den Hypothalamus verantwortlich ist, ist nicht sicher geklärt (116). Die neuroendokrinen hypophyseotropen Neurone stehen unter der Kontrolle von Neuronen höherer Zentren, deren »klassische« monoaminerge und peptiderge Neurotransmitter am Zellkörper oder am Axonende die Freisetzung der Neurosekrete beeinflussen (Abb. 11.1).

Der Hypothalamus wird durch ein im Vergleich zum übrigen Gehirn winziges Areal, das am Boden der Schädelbasis und um den 3. Ventrikel herum angeordnet ist, repräsentiert (74). Die Hypophyse ist ein 0,6 g schweres Organ, mit einem Durchmesser von 6 mm, das gänzlich von Dura und bis auf das Selladach vom Os sphenoidale umgeben ist. Die arterielle Versorgung des Hypothalamus und der Hypophyse erfolgt über zwei obere und untere Hypophysenarterien (Abb. 11.1). Das venöse Blut aus der Hypophyse verläßt den Schädel über den Sinus cavernosus und andere Sinus und sammelt sich in den Bulbi superiores der Jugularvenen.

Die HVL-Hormone werden in *spezifischen Zelltypen* gebildet, welche sich durch typische Charakteristika unterscheiden. Die Einteilung nach konventionellen Färbemethoden in chromophob, azidophil und basophil ist im Hinblick auf die sekretorische Leistung nicht aussagekräftig und deshalb nicht mehr ausreichend. Besser läßt sich die spezifische Hormonaktivität der Zellen aufgrund typischer elektronenoptisch nachweisbarer Sekretionsgranula einteilen. Insbesondere die Immunfluoreszenz mit hormonspezifischen Antikörpern erlaubt es, die sekretorische Aktivität der Einzelzelle zu bestimmen. Folgende Zellen werden unterschieden: somatotrophe, lactotrophe, somatolactotrophe, kortikotrophe, thyrotrophe und gonadotrophe Zellen, die zum Teil schwerpunktmäßig im Bereich des HVL verteilt sind (63).

Die HVL-Hormone sind etwa ab dem 3. Monat der Fetalperiode nachweisbar.

### Bestimmungsmethoden

Sichere Aussagen über die Physiologie und Pathophysiologie von Hypophyse und Hypothalamus sind nur möglich, wenn zuverlässige empfindliche Bestimmungsmethoden für die Hormone, welche in aller kleinsten Mengen (s. Tab. 11.4) im Blut zirkulieren, zur Verfügung stehen. Die Empfindlichkeit *biologischer Bestimmungsmethoden*, die früher vornehmlich für die Messung der Hormonaktivität im 24-Stunden-Urin eingesetzt worden sind, reichen in der Regel nicht aus, um Normalspiegel im Nativplasma zu messen. 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.

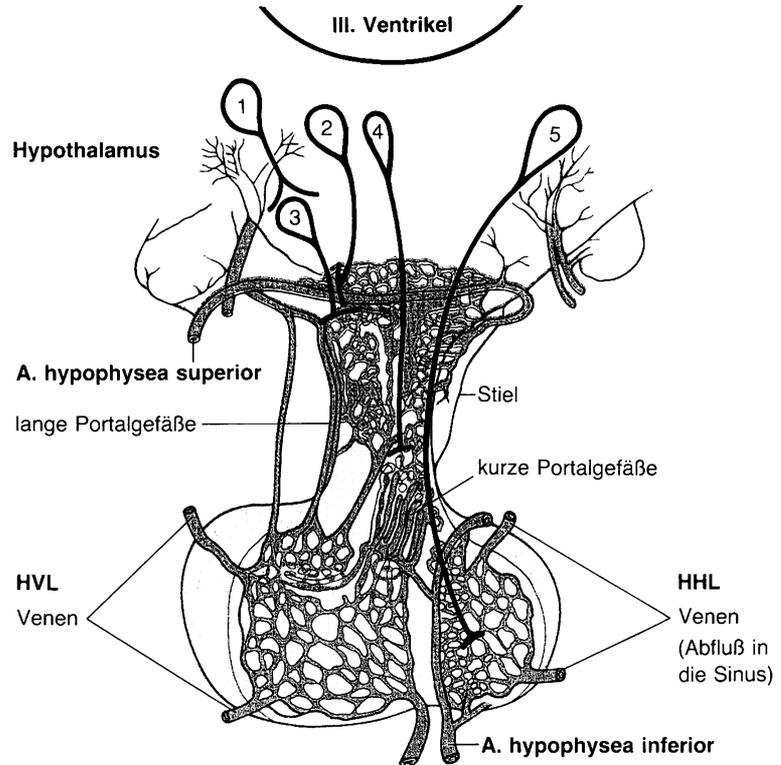
Die zytochemische Bestimmungsmethode ist die empfindlichste biologische Hormonbestimmung (13, 27), die allerdings wegen ihres großen Aufwandes für die Routinediagnostik nicht brauchbar ist.

Die Routinemethode in der Hormonanalytik ist die von YALOW u. BERSON erstmals eingeführte *radioimmunologische Bestimmung* (186), mit der jetzt alle HVL und HHL-Hormone gemessen werden können. Es handelt sich um eine Isotopenverdünnungsmethode, bei der radioaktiv markiertes Hormon und nicht-markiertes Hormon um die Bindung an spezifische Hormonantikörper kompetieren. Problematisch sind die Radioimmunoassays, wenn sich, wie beim ACTH, biologische und immunologische Aktivität in *verschiedenen* Anteilen des Moleküls befinden (132). Der *Radiorezeptorassay* (RRA) steht zwischen den beiden ge-

\* Abkürzungen s. S. 316.

Abb. 11.1 Hypothalamisch-hypophysäre Einheit.

Zwei verschiedene Neurone sind an der Kontrolle der HVL-Funktion beteiligt. Die einen sind die peptidergen Neurone, die die Releasing-Hormone bilden und zu dem kapillären Plexus des Portalsystems transportieren (Nr. 3 endet im Bereich der medianen Eminenz, Nr. 4 im Bereich des Hypophysenstiels). Diese »tuberohypophysälen« Neurone sind sog. neuroendokrine »Transducer«, indem sie neurale in hormonale Information verwandeln. Ihre Funktion ist vergleichbar der Funktion der supraoptiko-hypophysälen Neurone (Nr. 5), die ADH sezernieren. Eine andere Art von Neuronen stellt die Verbindung zwischen höheren Zentren des ZNS und den peptidergen Neuronen dar. Sie sind vornehmlich monoaminerg und enden entweder konventionell an den Zellkörpern peptiderger Neurone (Nr. 1) oder an dem Axonende des peptidergen Neurons (Nr. 2), sog. axoaxonische Verbindungen



nannten Prinzipien der biologischen und der radioimmunologischen Bestimmung. Als bindendes Agens wird hier der für die Proteohormone in der Membran lokalisierte Rezeptor (133) anstelle des Antikörpers eingesetzt und im übrigen nach dem Isotopenverdünnungsprinzip wie bei den radioimmunologischen Methoden verfahren. Der RRA ist weniger als der RIA von der artspezifischen Struktur abhängig und entspricht eher der biologischen Wirkung, z. B. werden alle lactotrophen Hormone im gleichen RRA gemessen, also PRL verschiedener Spezies, hPL und hGH (153). Ferner läßt sich mit dem RRA das thyreozytenstimulierende Immunglobulin von Basedow-Patienten, das mit dem markierten TSH um die Bindungsstellen des TSH-Rezeptors kompetiert (TSH displacing activity = TDA), bestimmen (15).

## Regelmechanismen

Die Terminologie des den Technikern längst geläufigen *Regelkreises* (Abb. 11.2) hat sich als besonders fruchtbar für die pathophysiologische Betrachtungsweise von endokrinen Krankheitsbildern erwiesen (54, 182). Man bezeichnet die zu regulierende Größe als *Regelgröße* (z. B. freier Schilddrüsenhormonspiegel [Abb. 11.3] 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 TRH-produzierende hypothalamische Kernareal bzw. den HVL, weiter. Die erforderlichen Kor-

rekturen erfolgen dann über das *Stellglied* (hier: TRH-TSH-Schilddrüsen-Achse). Die Sekretion der hypophyseotropen und HVL-Hormone wird durch neurale und humorale Stimuli beeinflusst. Sofern Rückkopplungsphänomene nicht nachgewiesen sind, sprechen die Kybernetiker von *Steuerung* und nicht von *Regelung*.

Die Regulation der »Regelgröße« peripheres Hormon durch *Rückkopplung* (»feed back«) ist offenbar komplizierter (Abb. 11.3) als das in Abb. 11.2 skizzierte Schema der einfachen negativen Rückkopplung. Die aus dem Hypothalamus stammenden hypophyseotropen Hormone regeln die Sekretion und Synthese der HVL-Hormone (glandotrope und direkt wirkende Hormone). Die Sekretion der HVL-Hormone ist für sich bereits durch Rückkopplung (*short feed back*) geregelt. Die glandotropen HVL-Hormone regeln die Sekretion der peripheren Hormone aus den Zielscheibendrüsen, wobei die für den Fühler zu messende Regelgröße nicht der gesamte Plasmagehalt eines peripheren Hormons, sondern nur der biologisch aktive freie Anteil ist (Abb. 11.3). – Eine Rückkopplung (*long feed back*) existiert zwischen der Regelgröße freies peripheres Hormon einerseits und sowohl dem Regler Hypophysenvorderlappen als auch dem übergeordneten Regler hypothalamisches Kernareal andererseits (Abb. 11.3). Unter *ultrashort feed back* versteht man die Rückkopplung der Sekretion der hypophyseotropen Hormone selbst (84).

Auch lassen sich qualitative Unterschiede der Feedback-Regulation nachweisen. So besteht zwischen Cortisolanstieg und ACTH-Sekretion ein sofort einsetzender, dosisunabhängiger differentialer negativer

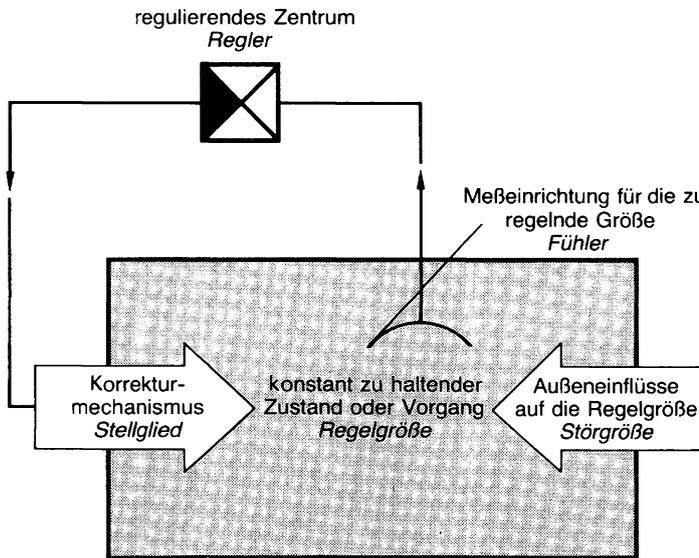


Abb. 11.2 Schematische Darstellung eines Regelkreises (nach Holzer)

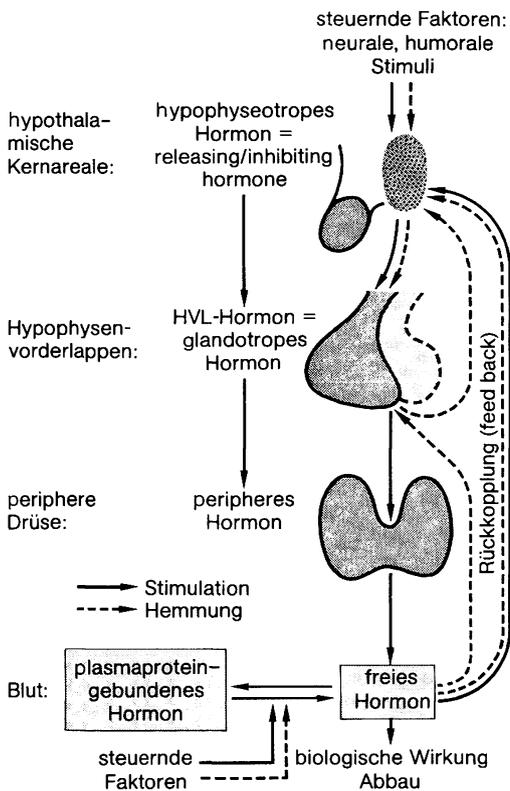


Abb. 11.3 Steuerung und Regelung der Sekretion glandotroper Hormone

Feedback, dem ein von der Cortisoldosis abhängiger, integraler negativer Feedback folgt (32).

Es ist zur Zeit nicht zu differenzieren, welche der beschriebenen Rückkopplungsphänomene in einer physiologischen oder pathophysiologischen Situation dominieren. Dies liegt auch daran, daß neben der *negativen* Rückkopplung z. B. zwischen freiem Schilddrüsenhormon und TSH-Sekretion auch Beispiele für eine *positive* Rückkopplung gefunden wurden.

Im Sinne eines *positiven Feedbacks* auf den HVL bewirkt der präovulatorische Östrogenanstieg den nachfolgenden Gonadotropinanstieg in Zyklusmitte, ohne daß sich die hypothalamische pulsatile GnRH-Sekretion ändern muß (64). Während der übrigen Phasen des Menstruationszyklus besteht ein negativer Feedback zwischen Östradiol und LH-Sekretion (188). Nur die beim Menschen nicht mögliche Messung hypophyseseotroper Hormone im Portalblut des Hypophysenstiels könnte Aufschluß über am Hypothalamus angreifende Feedback-Phänomene geben, da meßbare Veränderungen der Neurohormone im peripheren Blut oder Urin nicht die portalen Neurohormonkonzentrationen reflektieren. Dies ist auch durch die weite Verbreitung der hypophyseseotropen Hormone im zentralen Nervensystem und in der Peripherie (peptiderge Neurotransmission) bedingt (112). Neben der Steuerung durch die hypophyseseotropen Hormone und der Regelung durch die Zieldrüsenhormone scheinen noch *parakrine* Faktoren, also eine direkte Interaktion zwischen den HVL-Zellen, die HVL-Hormonsekretion zu beeinflussen (24).

### Neurotransmitterkontrolle des Hypothalamus

Die peptidergen hypophyseseotropen Hormone des Hypothalamus stehen unter Kontrolle übergeordneter Strukturen des ZNS. Die Neurotransmitter stammen aus Neuronen höherer Hirnzentren, die mit den hypophyseseotropen Kernarealen synaptisch verbunden sind (172). *Monoamine* wie *Dopamin* und *Noradrenalin* sowie *Serotonin* und *γ-Aminobuttersäure* (GABA) sind in hoher Konzentration an den hypothalamischen Nervenendigungen nachweisbar (112, 172). *Peptide* wie Endorphine und Enkephaline, vasoaktives intestinales Peptid (VIP) und andere gastrointestinale Neurohormone beeinflussen die HVL-Aktivität ebenfalls auf hypothalamischer Ebene (46, 50) und sind als peptiderge Neurotransmitter aufzufas-

sen. Dieselben Peptide werden ebenso wie die hypophyseotropen Neurohormone auch in anderen Hirnteilen gefunden, wo sie ebenfalls als peptiderge Neurotransmitter fungieren, ohne daß ihre genaue Funktion bekannt ist (70, 112). So scheinen *Endorphine* mit ihrer hohen Affinität zu den zentralnervösen Opiatrezeptoren eine wichtige Rolle bei der Schmerzperzeption zu spielen (70), und dem Cholecystokin, das im ZNS in höherer Konzentration als im Gastrointestinaltrakt vorliegt, wird z. B. eine Rolle bei der Kontrolle der Nahrungsaufnahme zugeschrieben (70).

Tierexperimentelle Untersuchungen sind nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar, da im Gegensatz zu den hypophyseotropen Hormonen (s. unten) bei der Kontrolle der hypothalamischen neurosekretorischen Zentren durch monoaminerge Neurone eine ausgesprochene *Artspezifität* besteht. So stimuliert Dopamin bei der Ratte die Sekretion von GnRH und weist Serotonin einen inhibitorischen Effekt auf; beim Menschen hat Dopamin einen inhibitorischen Effekt (131) und Serotonin keinen Einfluß auf die Gonadotropinsekretion (188).

Da Monoamine die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren, muß beim Menschen zur Untersuchung der Wirkung von Monoaminen auf die hypophyseotropen Kernareale des Hypothalamus auf die die Blut-Hirn-Schranke passierenden *Monoamin-Präkursoren* L-Dopa und 5-Hydroxytryptophan zurückgegriffen werden, nach deren Applikation es zu einem Anstieg von Dopamin bzw. Serotonin im ZNS kommt (125).

Die Stimulation dopaminergere Rezeptoren und  $\alpha$ -adrenerger Synapsen führt zu einer Steigerung der hypothalamisch vermittelten *Wachstumshormonsekretion*. So führen die orale oder intravenöse Gabe von L-Dopa, dem Dopaminpräkursor, ebenso wie von Apomorphin und anderen Dopaminagonisten zu einem Anstieg der hGH-Spiegel (155), wogegen Dopaminantagonisten wie Haloperidol und Chlorpromazin die hGH-Sekretion unterdrücken (2). Der zentral wirksame  $\alpha$ -Agonist Clonidin führt ebenfalls zu einem Anstieg der hGH-Spiegel (2). Wegen der geringen Nebenwirkungen ist deshalb der Clonidintest besonders in der Pädiatrie als Wachstumshormonprovokationstest eingeführt worden (41). Der  $\alpha$ -Blocker Phentolamin unterdrückt die durch unterschiedliche Sekretagoga induzierten hGH-Anstiege, die umgekehrt durch Propranolol verstärkt werden können (Tab. 11.1). Darüber hinaus steht die hGH-Sekretion unter serotoninergere Kontrolle. So führt die Gabe von 5-Hydroxytryptophan zu einem Anstieg der hGH-Spiegel, Cyproheptadin hingegen zu einer Blockade der stimulierten hGH-Sekretion (2). Die Stimulation endogener Opioidrezeptoren führt ebenfalls zu einem Anstieg der GH-Sekretion (139). Im Einzelfall ist nicht klar, ob der Anstieg der hGH-Spiegel durch eine vermehrte Freisetzung von GRH oder eine verminderte Freisetzung von Somatostatin zustande kommt.

Die (CRH- und) ACTH-Sekretion steht unter adrenerger, serotoninergere, cholinergere und GABAerger Neurotransmitterkontrolle (Tab. 11.1). So führt Amphetamin zu einem Anstieg von ACTH und Cortisol,

Tabelle 11.1 Neurotransmitterregulation der HVL-Hormonsekretion des Menschen

Neurotransmitter	ACTH	TSH	LH/FSH	GH	PRL
Noradrenalin					
$\alpha$	↑	↑	-	↑	-
$\beta$	↓		-	↓	-
Dopamin	↓	↓	↓	↑	↓
Serotonin	↑	(↓)	(↓)	↑	↑
GABA	↓		(↑)	↓	↑
AcCholin	↑			(↑)	↓
endogene Opiate			↓	↑	↑

↑ = stimuliert, ↓ = hemmt, ( ) = Effekt nicht sicher, - = keine Beeinflussung der Hormonsekretion

wogegen der Serotoninantagonist Cyproheptadin die ACTH-Sekretion hemmt (66). - Die Sekretion der *Gonadotropine* steht unter anderem unter dopaminergere Kontrolle. So führt die Erhöhung des zentralnervösen dopaminergen Tonus zu einer Hemmung der für die normale Gonadenfunktion essentiellen Pulsatilität der GnRH-Neurone. In gleicher Weise hemmend wirken endogene oder auch exogene Opiate, die ebenfalls die Pulsatilität der GnRH-Neurone verlangsamen bzw. völlig unterdrücken (140). Der Frequenzabfall der GnRH-Pulsatilität in der Lutealphase wird durch einen erhöhten endogenen Opiatonus vermittelt (34). Auch die Gonadenfunktionsstörung, die bei Heroinsüchtigen beobachtet wird, ist durch die Aufhebung der GnRH- und damit LH-Pulsatilität durch den erhöhten Opioidtonus bedingt. Entsprechend führt die Gabe von Naloxon zu einer kurzfristigen Wiederherstellung der normalen pulsatilen GnRH- bzw. LH-Freisetzung (164).

Die *TSH-Sekretion* steht unter einem inhibierenden dopaminergen Tonus, der wahrscheinlich direkt an der thyreotropen Zelle der Hypophyse angreift, da durch L-Dopa die TRH-stimulierte TSH-Sekretion unterdrückt werden kann (96). So ist Dopamin nicht nur ein Neurotransmitter, sondern auch ein Neurohormon (Tab. 11.2), das von den tuberoinfundibulären Neuronen des Hypothalamus direkt in das Portalblut abgegeben wird (134). *Dopamin* ist der Prolactin inhibiting factor (PIF), der den inhibitorischen hypothalamischen Tonus auf die lactotrophe Zelle ausübt (36, 134). Entsprechend führen Dopaminagonisten wie Bromocriptin und Lisurid (s. unten) zu einer Hemmung und Dopaminantagonisten wie Haloperidol und Metoclopramid zu einer Stimulation der *Prolactinsekretion* (36). Die physiologische Bedeutung des peptidergen PIF, dessen Aminosäuresequenz in dem C-terminalen Ende des Präpro-GnRH residiert (GnRH associated peptide = GAP [106]), ist noch nicht klar. Serotonin stimuliert die PRL-Sekretion indirekt über die Freisetzung von PRF, bei dem es sich wahrscheinlich um VIP handelt, das sowohl im Portalblut nachgewiesen worden ist als auch zu einer

Tabelle 11.2 Hypothalamische Hormone

Name	Struktur	Funktion
<b>1. Hypophysseotrope Hormone</b>		
TRH »Thyrotropin Releasing Hormone«	pyro-Glu-His-Pro-NH <sub>2</sub>	stimuliert TSH- und Prolactinsekretion
GnRH »Gonadotropin Releasing Hormone«	pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH <sub>2</sub>	stimuliert LH- und FSH-Sekretion
CRH »Corticotropin Releasing Hormone«	H-Tyr-Ala-Asp-Ala-Ile-Phe-Tyr-Asa-Ser-Tyr-Arg-Lys-Val-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Met-Ser-Arg-Gln-Gln-Gly-Glu-Ser-Asn-Gln-Glu-Arg-Gly-Ala-Arg-Ala-Arg-Leu-NH <sub>2</sub>	stimuliert die ACTH-Sekretion
GRH »Growth Hormone Releasing Hormone«	H-Ser-Glu-Glu-Pro-Pro-Ile-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Met-Ala-Arg-Ala-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Gln-Ala-His-Ser-Asn-Arg-Lys-Leu-Met-Glu-Ile-Ile-NH <sub>2</sub>	stimuliert die hGH-Sekretion
GHRH »GH-Release Inhibiting Hormone« Somatostatin, SS-14	H-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH S-S	hemmt GH- und TSH-Sekretion; extra-hypothalamisch, weitverbreitet mit in der Regel sekretionshemmender biologischer Wirkung
PIF »Prolactin Inhibiting Factor«	Dopamin	hemmt die Prolactin- und TSH-Sekretion; bei Akromegalen auch hGH (ca. 50%)
PRF »Prolactin Releasing Factor« = VIP »Vasoactive Intestinal Polypeptide«	His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn-NH <sub>2</sub>	stimuliert die Prolactinfreisetzung
<b>2. Neurohypophysäre Hormone</b>		
ADH »antidiuretisches Hormon«	Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH <sub>2</sub> S-S	stimuliert die Wasserrückresorption in den Sammelröhren der Niere
OT »Oxytocin«	Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH <sub>2</sub> S-S	stimuliert die Uteruskontraktion und den Milcheinschuß

Tabelle 11.3 Hypothalamushormone, Analoga, Therapieindikation

Natives hypothalamisches Neurohormon	Therapie	Neurohormon - Analogon*	Therapie
GnRH	hypothalamische Amenorrhoe, hypothalamischer Hypogonadismus, Kryptorchismus	substituierte Nona- und Dekapeptide, z. B. Buserilin	Unterdrückung der Gonadenaktivität (z. B. Pubertas praecox, Prostatakarzinom, Endometriose)
Somatostatin	diffuse gastrointestinale Blutungen	Somatostatin-Oktapeptid (= »Minisomatostatin«)	Akromegalie, endokrin aktive Tumoren des Gastrointestinaltrakts
Arginin Vasopressin	_____	DDAVP	Diabetes insipidus, partieller Faktor-VIII-Mangel**
Dopamin	in der Intensivmedizin bei Nierenversagen (β-Bereich) und Schock (α-Bereich). Nur i. v. Gabe	Dopaminagonisten (Bromocriptin, Lisurid)	Hyperprolaktinämie, PRL-assoziierte Krankheitsbilder, Morbus Parkinson***

\* Die Neurohormonanaloga haben eine deutlich gesteigerte und länger anhaltende biologische Wirkung. Die chronische Gabe von GnRH-Analoga führt über die Desensibilisierung des GnRH-Rezeptors zu einer völligen Suppression der Gonadotropinspiegel (medikamentöse Kastration). Das »Minisomatostatin« ist nicht nur wesentlich potenter und länger wirksam (8) als das native SS-14, sondern führt auch im Gegensatz zum SS-14 zu kei-

nem überschießenden Wiederanstieg nach Beendigung der Hormonsuppression. Die Dopaminagonisten, ebenfalls potenter als Dopamin und vor allen Dingen nach oraler Gabe wirksam, sind keine echten Strukturanaloga. Es handelt sich um Derivate der Ergot-Alkaloide  
\*\* DDAVP entleert die Faktor-VIII-Speicher in Thrombozyten und Endothelzellen  
\*\*\* Dopaminagonisten stimulieren die Dopaminrezeptoren im nigrostriatalen System

prompten Stimulation der PRL-Sekretion führt (152).

Über die Lokalisation der Zellkörper mit monoaminergen Neuronen ist beim Menschen nichts bekannt. Von Tierexperimenten mit elektrischer Reizung und Läsion weiß man, daß das *limbische System* für die Kontrolle der Funktion hypophyserotroper Kernareale von Bedeutung ist (134). Allerdings haben unsere Kenntnisse über die Neurotransmitterkontrolle der hypophyserotrophen Neurone bzw. der HVL-Hormonsekretion zu einer Reihe von diagnostischen Tests bzw. Therapieverfahren geführt. Hier sei nochmal an die Provokationsteste für hGH, den L-Dopa-Test, den Propranolol- und Glucagontest und den Clonidintest, erinnert (2) bzw. an den therapeutischen Einsatz von der GABAergen Substanz Natriumvalproat und dem Serotoninantagonisten Cyproheptadin beim Morbus Cushing (61, 66, 124) und an die Dopaminagonisten Bromocriptin und Lisurid bei der Therapie der Hyperprolaktinämie (155, 174). Da endokrin aktive HVL-Adenome nicht nur eine quantitative, sondern auch eine qualitativ pathologische Hormonsekretion aufweisen, wird gelegentlich eine paradoxe Reaktion auf Neurotransmittergabe beobachtet, die im Fall der paradoxen Hemmung der hGH-Sekretion durch Dopaminagonisten bei der Akromegalie therapeutisch ausgenutzt wird (s. unten).

*Klinisch* von Bedeutung ist ebenfalls, daß zahlreiche Substanzen, die in der inneren Medizin bei unterschiedlichsten Indikationen eingesetzt werden, die HVL-Hormonsekretion auf Neurotransmitter- bzw. Neurohormonebene beeinflussen können. Dies gilt besonders für die PRL-Sekretion, die durch so verschiedene Substanzen stimuliert wird, wie  $\alpha$ -Methyldopa, das zu einer generellen Störung noradrenerger Effekte führt, Reserpin, das zu einer zentralen Katecholaminverarmung führt, und Dopaminantagonisten, die in der Psychiatrie (Phenothiazine, Haloperidol, Sulpirid) und in der gesamten Medizin (Metoclopramid) häufig angewendet werden (36).

## Hypothalamische hypophyserotrope Hormone = »releasing/inhibiting hormones«

Anfang der 70er Jahre wurden vornehmlich von den Arbeitsgruppen von GUILLEMIN und SCHALLY die ersten hypophyserotrophen Neurohormone aus Hunderttausenden von Schaf- und Schweinehypothalamuspartikeln extrahiert (134). Mittlerweile ist die *Struktur* der meisten hypothalamischen hypophyserotrophen Neurohormone aufgeklärt, wobei es sich in der Regel um unterschiedlich große Peptide mit 3–44 Aminosäuren handelt (Tab.11.2). Der überwiegende hypothalamische Einfluß wird über die Releasing-Hormone vermittelt und ist somit *stimulierend*, was dadurch unterstrichen wird, daß die Hypophysentieldurchtrennung zu einer sekundären HVL-Insuffizienz führt (134).

Synthetische hypophyserotrope Hormone werden heute beim Menschen zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken eingesetzt (173). Darüber hinaus

haben sich durch Veränderungen des Peptidmoleküls superaktive Analoga herstellen lassen, die jetzt ebenfalls schon therapeutisch eingesetzt werden (Tab. 11.3).

Die langkettigen Neuropeptide, Corticotropin- und Growth-hormone-releasing-hormone (CRH und GRH) (Tab.11.2), sind strukturell artspezifisch (47, 162). Eine Speziespezifität im Hinblick auf die hypophyserotrope Wirkung ist nicht bekannt. Im Gegenteil, das ovine CRH führt beim Menschen wegen seiner längeren Halbwertszeit zu einer länger anhaltenden ACTH- und Cortisolsekretion als das homologe hCRH (99, 162).

Das erste Neurohormon, das in seiner Struktur aufgeklärt wurde, war das Tripeptid *Thyrotropin releasing hormone* (TRH), das beim Schwein, Schaf und Menschen identisch ist (121). Die TRH-Injektion stimuliert beim Gesunden nicht nur die TSH-Sekretion, sondern auch die PRL-Sekretion (36, 121), ohne daß damit bewiesen wäre, daß TRH und der hypothalamische PRF identisch wären. Vieles deutet darauf hin, daß das erstmals im Gastrointestinaltrakt nachgewiesene VIP der physiologische PRF ist; so läßt sich z. B. die serotoninstimulierte PRL-Sekretion durch systemische Applikation von VIP-Antiserum unterdrücken (152). Auch bleibt in vielen Situationen, in denen ein Anstieg der PRL-Spiegel beobachtet wird, ein begleitender TSH-Anstieg aus (36).

Die biologische Wirkung von TRH an der thyrotrophen Zelle wird über den Abbau von Phosphatidylinositolphosphat und Veränderungen des Calciumflusses vermittelt, ein Prozeß, der sich durch Schilddrüsenhormone unterdrücken läßt (negativer Feedback [57]). Die Zellkörper der TRH-sezernierenden Neurone sind in dem ventromedialen Kern des Hypothalamus gelegen, die axonalen Enden in dem medialen Anteil der externen Schicht der Eminentia medialis. TRH läßt sich auch außerhalb des Hypothalamus im ZNS nachweisen. So finden sich bei der Ratte nur 20% des gesamten TRH-Gehalts des ZNS im Hypothalamus (57).

*Gonadotropin releasing hormone*, GnRH, ein Dekapeptid, stimuliert die Freisetzung von LH und FSH (Tab.11.2). Es ist kein endogenes Neurohormon entdeckt worden, das selektiv nur die LH- und FSH-Sekretion stimuliert. Die GnRH-Aktivität, die in dem C-terminalen Ende des plazentaren Präkursors für GnRH gefunden wurde (106), stimuliert ebenfalls FSH und LH. Es ist deshalb wahrscheinlich, daß es nur ein Gonadotropin releasing hormone gibt, so daß der Name GnRH dem früher eingeführten LHRH vorzuziehen ist. Die Zellkörper der GnRH-Neurone liegen in der präoptischen Region sowie im Nucleus arcuatus, von wo ihre Axone zum lateralen Teil der medianen Eminenz ziehen. Vornehmlich in der Gegend des Hypophysenstiels finden sie Anschluß an das portale Kapillarsystem (s. Abb.11.1). Die *Halbwertszeit* von TRH und GnRH beträgt nur wenige Minuten, endogene TRH und GnRH-Spiegel sind im peripheren Blut bisher nicht meßbar (134).

hCRH unterscheidet sich von dem zuerst in seiner Struktur aufgeklärten ovinen CRF durch 7 C-terminale Aminosäuren. CRH stimuliert die Freisetzung von ACTH und aus dem Proopiomelanocortinpräkursor

abstammenden Peptiden (99, 162) (s. Abb.11.6). CRH-Neurone sind im vorderen Anteil der Nuclei paraventriculares lokalisiert, in denen auch Vasopressin nachweisbar ist (s. unten), das die biologische Wirkung von CRH potenziert (138). Die CRH-Halbwertszeit ist länger als die von TRH und GnRH, so beträgt die CRH-Plasmaverschwinderate nach Bolusinjektion zwischen 5 und 10 Minuten (99).

Im Gegensatz zu allen anderen hypothalamischen Neuropeptiden, die aus Schaf- und Schweinehypothalami extrahiert wurden, ist das zuletzt identifizierte Releasing Hormon für Wachstumshormon, GRH, aus humanem Gewebe, nämlich aus Pankreastumoren, die bei den betroffenen Patienten zu einer Akromegalie geführt hatten, extrahiert worden (47). Entsprechend wurde GRH zuerst als *humaner pankreatischer Growth Hormone Releasing Factor* (hpGRF) bezeichnet. Mittlerweile ist allerdings klar, daß das hypothalamische GRH mit dem hpGRF identisch ist, wobei im Hypothalamus sowohl GRH 1-44 als auch GRH 1-40 vorkommt. GRH stimuliert selektiv die Freisetzung von GH und hat eine Plasmahalbwertszeit von 7,5 min (schnelle Phase) bzw. 40 min (langsame Phase) nach Bolusinjektion. Auch GRH konnte extrahypothalamisch nachgewiesen werden, unter anderem im Gastrointestinaltrakt (176). Nach einigen Autoren lassen sich im peripheren Blut endogene GRH-Spiegel nachweisen (118), deren Quelle dann nicht der Hypothalamus, sondern der Gastrointestinaltrakt sein dürfte (47, 176).

Lang vor der Entdeckung des GRH ist die Struktur des GHRH oder Somatostatin aufgeklärt worden. Es handelt sich um ein Tetradekapeptid, welches in natürlicher Form oxidiert, d. h. mit einer Disulfidbrücke zwischen den beiden Cystinmolekülen zyklisch angeordnet ist (s. Tab. 11.2 [135]). Neben dem Tetradekapeptid gibt es noch eine größere Präkursorform des Somatostatins, die aus 28 Aminosäuren besteht (SS 28), das bei Menschen biologisch aktiver zu sein scheint als das Tetradekapeptid (135). Beide Peptide, SS 14 und SS 28, sind nicht nur *ubiquitär* im ZNS, sondern auch im Liquor und in besonders hoher Konzentration im Gastrointestinaltrakt, besonders im Pankreas nachweisbar (135). Als hypothalamisches Neurohormon hemmt Somatostatin nicht nur die hypophysäre GH-Sekretion, sondern auch die TSH-Sekretion, wobei der inhibierende Effekt auf beide Hormone allerdings geringer ausgeprägt ist als der stimulierende, so daß das komplette Fehlen hypothalamischer Einflüsse zu einer Insuffizienz der GH- und TSH-Sekretion führt.

Somatostatin läßt sich im peripheren Blut messen, was allerdings nicht die portale Somatostatinkonzentration reflektiert. Es handelt sich um Somatostatin aus dem Gastrointestinaltrakt, wo Somatostatin einen generell inhibierenden Einfluß nicht nur auf die Hormonsekretion, sondern auch auf deren Wirkung ausübt (135). Die hypothalamischen somatostatinergeren Neurone stammen aus der periventriculären Region oberhalb des Chiasma opticum. Ihre Axone sind verstreut in der externen Zone der medianen Eminenz (134, 135).

Im Gegensatz zu allen anderen HVL-Hormonen ist der überwiegende hypothalamische Einfluß auf die

PRL-Sekretion *inhibierend* über den PIF, bei dem es sich ebenfalls im Gegensatz zu allen anderen bisher bekannten Releasing- und Inhibiting-Hormonen nicht um ein Peptid, sondern um das biogene Amin Dopamin handelt (134). Dies wird von den tuberoinfundibulären, dopaminergen (TIDA-)Neuronen direkt in das Portalsystem abgegeben, deren Zellkörper im Nucleus arcuatus zu finden sind. Die Axone der TIDA-Neuronen enden in der gleichen Gegend, wo die GnRH-Neurone enden, was die Interaktion zwischen Dopamin und GnRH-Sekretion erklären könnte (s. unten). Neben dem dopaminergen PIF scheint es noch einen peptidergen PIF zu geben, der von der DNS-Sequenz, die das GnRH-Präkursormolekül kodiert, mitkodiert wird (106). In dem GnRH-assoziierten Peptid (GAP) ist eine peptiderge PIF-Aktivität mit enthalten (106).

Alle im Hypothalamus nachgewiesenen hypophysiotropen Neurohormone sind in anderen Hirnteilen und in der Regel auch im Gastrointestinaltrakt nachweisbar, wo ihre Funktion nur teilweise bekannt ist (70). Auf der anderen Seite sind die initial als *gastrointestinale* Hormone bekannt gewordenen Peptide wie CCK, VIP und Glucagon im ZNS bzw. im Hypothalamus ebenfalls nachweisbar, wo sie das peptiderge Nervensystem mit darstellen. Zu letzterem gehören auch die Peptide Neurotensin, Substanz P, die Endorphine und Enkephaline sowie Angiotensin und atrialer natriuretischer Faktor, die alle im Hypothalamus nachweisbar sind, deren genaue Bedeutung allerdings nicht bekannt ist (134).

Die ektopische Produktion von Neurohormonen ist nicht nur für GRH, sondern auch für CRH gezeigt worden (18). Die seltenen Somatostatin produzierenden und weniger seltenen VIP produzierenden Pankreasadenome (Somatostatinome, Vipome) gehören ebenfalls im weiteren Sinn zu den Erkrankungen mit ektopter Neurohormonproduktion (171, 177).

## Hypophysenhinterlappenhormone

*Oxytocin* (OT) und *Vasopressin* sind Nonapeptide bzw. Oktapeptide, wenn man die Cysteinmoleküle 1 und 6 als ein Cystin rechnet (Tab.2). Du VIGNEAUD gelang 1954 nach der Klärung der Struktur die Synthese dieser Peptidhormone.

Die Organisation der Gene für beide Hormone ist aufgeklärt (Abb.11.4). Die Translationsprodukte sind jeweils das Präprovasopressin bzw. Präprooxytocin (136, 165). Der Vasopressinpräkursor wird enzymatisch intragranulär in Vasopressin und Neurophysin II gespalten, welche äquimolar freigesetzt werden. OT ist mit dem Neurophysin I assoziiert (1), das eine hochgradige Homologie mit dem Neurophysin II aufweist (Abb.11.4) und wahrscheinlich aus einer Genverdopplung entstanden ist (136). Die nonapeptid-assoziierten *Neurophysine* lassen sich ebenso wie die Hormone selbst radioimmunologisch messen.

Vasopressin wird besser *antidiuretisches Hormon* (ADH) oder Adiuoretin genannt, da die vasopressorische Wirkung nur mit 10<sup>3</sup>mal höheren Dosen als der antidiuretische Effekt erhalten wird (49). Die *biologischen Wirkungen* der HHL-Hormone werden in

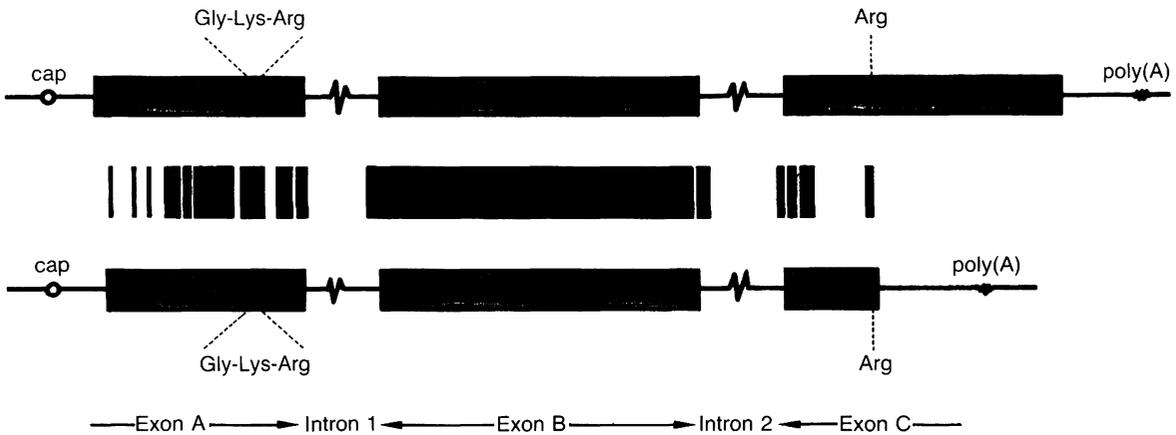


Abb. 11.4 Genorganisation von Vasopressin (oben) und Oxytocin (unten).  
Das Exon A kodiert sowohl die Nonapeptidhormone als auch die ersten 9 Aminosäuren der assoziierten Neurophysine (Np). Auf diese Weise ist die wichtige Stelle für die enzymatische Spaltung (Gly-Lys-Arg) auf dem gleichen Exon, das die Hormone (AVP und OT) und das Signalpeptid (SP) kodiert, konserviert. Das schwarze Band in der

Mitte repräsentiert die Gegenden der Nukleotidhomologie von 3 oder mehr Basen. Die Introns, hier komprimiert dargestellt, weisen im Gegensatz zu den Exons keine Homologie der Nukleotidsequenz auf. cap signalisiert den wahrscheinlichen Ort, wo die Transkription beginnt, poly(A) ist der Ort der Signalgebung für die Polyadenylierung der mRNS, GP = Glykoprotein (nach Richter u. Ivel)

**ADH-Wirkungen**, nämlich Antidiurese und Vasokonstriktion der sog. Kapazitätsgefäße der Haut und des Pfortaderkreislaufes, und **OT-Wirkungen** eingeteilt. Oxytozische Wirkungen sind:

- Kontraktion der glatten Muskulatur des Uterus,
- Milchejektion durch Kontraktion der glatten Muskulatur der Brustdrüse.

Oxytocin weist etwa 1% der ADH-Aktivität des Vasopressins und Arg<sup>8</sup>-Vasopressin etwa 10% der oxytozischen Aktivität des OT auf. Das Überlappen der biologischen Wirkungen bei den verschiedenen Peptiden hat man bei der Synthese von *Analogen* zu den natürlichen HHL-Hormonen ausgenutzt, welche einzelne therapeutische Wirkungen besonders deutlich erkennen lassen (49).

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 (49). Seine *biologische Bestimmung* erfolgt über die *antidiuretische Wirkung* an Ratten mit hereditärem Diabetes insipidus. Bei diesen Tieren handelt es sich um Brattleboro-Ratten, die zwar das Gen für das ADH haben und auch eine entsprechende Messenger-RNS produzieren können, aufgrund einer einzigen Nucleotiddeletion im Exon B, wahrscheinlich wegen eines fehlenden Stopcodons, diese nicht übersetzen können (136).

Radioimmunologisch gemessene ADH-Spiegel liegen basal zwischen 0,5 und 6 pg/ml (0,47-5,7 pmol/l) und korrelieren zur jeweiligen Serumsmolalität (Abb. 11.5 [167]). Die Oxytocinspiegel liegen bei gesunden Frauen im Mittel um 10 pg/ml (10 pmol/l) und steigen 2 Minuten nach Beginn des Stillens schon signifikant meßbar an, um nach 10 Minuten ein Maximum von über 50 pg/ml (50 pmol/l) erreicht zu haben (89). Es ist offen, ob die meßbaren OT-Spiegel im Puerperium für die intermittierenden uterinen Kontraktionen nach Ausstoßen der Plazenta verantwortlich

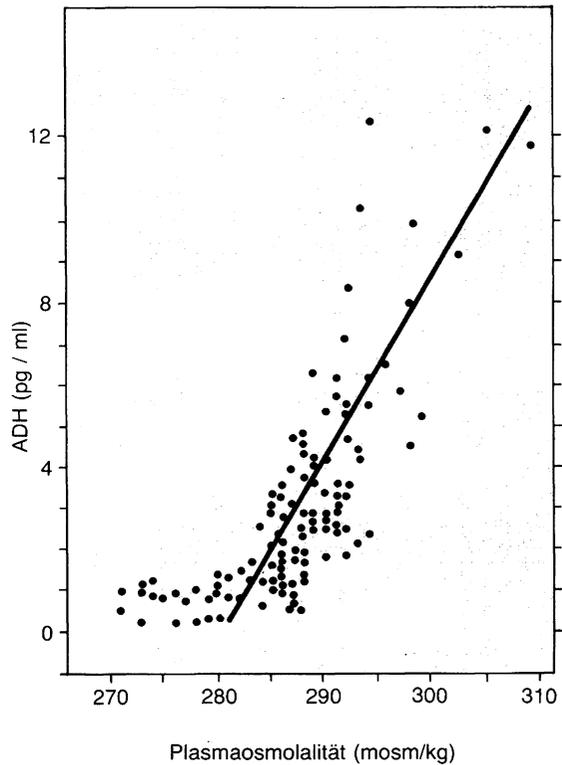


Abb. 11.5 Beziehung zwischen ADH-Spiegeln und Plasmaosmolalität bei gesunden Erwachsenen (nach Vokes u. Robertson)

sind. Extrahypothalamisch wird OT in hoher Konzentration in der Follikelflüssigkeit des Ovars während der Lutealphase und im Seminalplasma gefunden (37).

Auf *spezifische Reize* hin beobachtet man eine *getrennte Sekretion* der beiden *HHL-Hormone* beim Menschen: Saugen an den Mamillen oder Zervixdilatation ist von OT-Sekretion gefolgt, Verabreichung von hypertoner Kochsalzlösung oder von Nicotin führt zur Ausschüttung von ADH.

Ein hochspezifischer Reiz für die Freisetzung von ADH ist der Streß der Bewegungserkrankung (Kinetose) beim Menschen, wo ein mittlerer ADH-Anstieg bis 48 pg/ml (44,4 pmol/l) beobachtet wird ohne vorausgehende Veränderungen der Serumosmolalität (30). Alkohol hemmt dagegen die ADH-Sekretion. ADH steht unter einem inhibitorischen Opioid- und Dopamintonus. So hemmt die Gabe von Opioidpeptiden die ADH-Sekretion (45), wogegen Dopaminblockade mit Metoclopramid zu einem signifikanten ADH-Anstieg führt (107). Für die Regulation der ADH-Sekretion sind *Osmorezeptoren* im ZNS und Volumenrezeptoren im linken Vorhof und in den Vv.pulmonales verantwortlich. Die Osmorezeptoren sind besonders empfindlich, schon bei einer Zunahme der Osmolalität um 2% kommt es zur Antidiurese (167). Im Gegensatz dazu reagiert die ADH-Sekretion weniger empfindlich auf Blutvolumenveränderungen. So steigt im Stehen, was zu einer Reduktion des zentralen Blutvolumens um 10–15% führt, der ADH-Spiegel nur geringfügig an (167). Ein Abfall des arteriellen Blutdrucks um nur 5% des Ausgangswertes führt zu einem deutlichen Anstieg der ADH-Spiegel. Die bei Vorhofdehnung resultierende Diurese ist nicht allein auf die Suppression der ADH-Sekretion zurückzuführen. Sie wird vornehmlich durch die in dieser Situation beobachtete Freisetzung des *atrialen natriuretischen Faktors* (ANF) hervorgerufen (40, 127).

Das Verteilungsvolumen des ADH umfaßt den gesamten extrazellulären Raum. Es wird in der Leber und in den Nieren schnell inaktiviert bzw. ausgeschieden.

Die Plasmahalbwertszeit der HHL-Hormone liegen unter 6 Minuten (30, 167).

## Hypophysenvorderlappenhormone

Wir unterscheiden die *direkt* in der Peripherie wirkenden Hormone Wachstumshormon (Growth hormone = GH) gleich somatotropes Hormon (STH) und Prolactin (PRL), was früher wegen seiner luteotropen Wirkung bei Nagern auch LTH genannt wurde, und die über Stimulation der peripheren Drüsen biologisch aktiv werdenden *glandotropen* Hormone adrenokortikotropes Hormon (ACTH), thyreoideastimulierendes Hormon (TSH) und die Gonadotropine, Luteinisierungshormon (LH) und follikelstimulierendes Hormon (FSH).

### Adrenokortikotropes Hormon (ACTH) und verwandte Peptide

ACTH ist ein einkettiges *Peptidhormon* mit 39 Aminosäuren (Tab.11.4), wobei eine Speziespezifität bezüglich der Struktur des C-terminalen Anteils (ACTH<sup>25-33</sup>) besteht. Die Genstruktur ist bekannt, sie kodiert ein höhermolekulares Prohormon, *Proopiomelanocortin* (POMC) genannt (85) (Abb.11.6). Für die meisten Proteohormone kennt man heute die höhermolekularen Präkursoren, die sowohl am Syntheseort als auch gelegentlich in der Peripherie nachweisbar sind. Das sog. »big« ACTH, das eine geringere biologische Aktivität aufweist, kann durch Trypsin in das biologisch voll wirksame ACTH umgewandelt werden (39).

Für die biologische Wirkung von ACTH wird nur der N-terminale Anteil (ACTH<sup>1-23</sup>) benötigt, weswegen

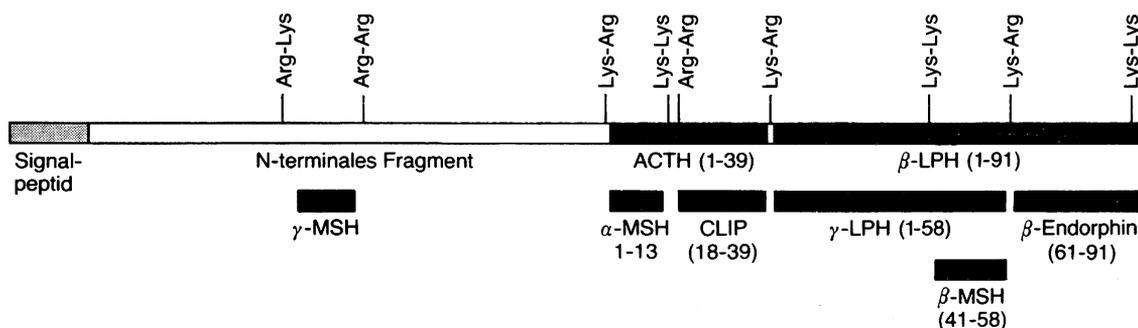


Abb.11.6 Schematische Repräsentation des ACTH-β-LPH-Präkursor-moleküls (Proopiomelanocortin, POMC). Nach dem Signalpeptid folgt ein N-terminales Fragment, an das sich das ACTH<sub>1-39</sub> und das β-Lipotropin (β-LPH<sub>1-91</sub>) anschließen.

Das γ-MSH ist das Segment, das die Aminosäuresequenz – 55 bis – 44 umfaßt (Aminosäuren N-terminal der ACTH-Sequenz werden mit negativen Ziffern bezeichnet). ACTH<sub>1-39</sub> enthält die Sequenz von α-MSH und CLIP.

Das β-LPH-Segment enthält γ-LPH, β-MSH und β-Endorphin.

Das gesamte POMC-Molekül besteht aus 265 Aminosäuren inklusive des Signalpeptids mit 26 Aminosäuren. Die

strukturell sehr ähnlich organisierten Präkursoren für ausschließlich im zentralen Nervensystem vorkommende endogene Opioidpeptide (Met-enkephalin und Leu-enkephalin), das Präproenkephalin A und Präproenkephalin B, haben ebenfalls etwa 260 Aminosäuren und eine gleiche Anzahl von Cysteinmolekülen am aminoterminalen Ende der Prohormone, mit deren Disulfidbrücken wahrscheinlich die Tertiärstruktur aufrechterhalten wird. Bei allen drei Präkursoren sind die basischen Aminosäuren Angriffspunkte für die proteolytische Spaltung und determinieren die aus den Präkursoren resultierenden jeweiligen Peptidfragmente (nach *Nakanishi* u. Mitarb.)

Tabelle 11.4 Hypophysenvorderlappenhormone beim Menschen

Gruppenzugehörigkeit	Symbol	Name	Relative Molekülmasse	Zahl der Aminosäuren	Kohlenhydrate (%)	Normale Plasmaspiegel*	Plasmahalbwertszeit	Besondere Bemerkungen
Proopiomelanocortin-abkömmling	ACTH	adrenocorticotropes Hormon	4500	39	-	10–50 pg/ml (2,2–11,0 pmol/l)	etwa 10 Min.	Speziesspezifität im C-terminalen Anteil, volle biologische Aktivität, residiert in den ersten 23 N-terminalen Aminosäuren
	$\alpha$ -MSH	melanozytenstimulierendes Hormon	1800	13	-	-	-	in der Zirkulation nur während der Fetalperiode nachweisbar
	$\beta$ -MSH	melanozytenstimulierendes Hormon	2700	22	-	-	-	in der Zirkulation beim Menschen nicht nachweisbar
	$\beta$ -LPH	Lipotropin	11200	91	-	25–150 pg/ml (2,2–13,4 pmol/l)	?	
	$\beta$ -Endorphin		4000	31	-	2–15 pg/ml (0,5–3,8 pmol/l)	?	repräsentiert das C-terminale Ende des $\beta$ -LPH ( $\beta$ -LPH 61–91)
Glykoproteidhormone	TSH	Thyrotropin	30000	$\alpha$ 89 $\beta$ 112	15% 1% Sialinsäure	0,1–2,5 $\mu$ E/ml (0,1–2,5 mE/l)	etwa 2 Std.	alle Glykoproteidhormone bestehen aus zwei Untereinheiten, die $\alpha$ -Untereinheit ist bei allen Hormonen identisch, die $\beta$ -Untereinheit ist unterschiedlich und beinhaltet die spezifische biologische Aktivität
	FSH	follikelstimulierendes Hormon	32000	$\alpha$ 89 $\beta$ 115	15%, 5% Sialinsäure	1–6 mE/ml (E/l)	etwa 3 Std.	
	LH = ICSH	Luteinisierungshormon, Interstitial cell stimulating hormone	30000	$\alpha$ 89 $\beta$ 115	18%, 1% Sialinsäure	2–24 mE/ml (E/l)	etwa 20 Min. (1. Phase)	
	CG**	Choriongonadotropin	46000	$\alpha$ 92 $\beta$ 139	18%, 12% Sialinsäure			hinsichtlich Bioaktivität und Struktur dem LH ähnlich
Somatomammotropine	GH = STH	Wachstumshormon, Growth hormone, Somatotropin	21800	191	-	1–5 ng/ml ( $\mu$ g/l)	25 Min.	2 Disulfidbrücken
	PRL	Prolactin	22500	198	-	1–25 ng/ml ( $\mu$ g/l)	30 Min.	3 Disulfidbrücken
	PL**	plazentares Lactogen	21800	191	-	abhängig vom Stadium der Schwangerschaft	etwa 30 Min.	hinsichtlich Bioaktivität und Struktur dem GH ähnlich

\* Normale Plasmaspiegel sind von einer genauen Definition der »Normalbedingungen« abhängig. Tageszeit, Ernährung, Alter, Geschlecht u. a. Faktoren haben zum Teil erhebliche Einflüsse

\*\* Keine HVL-Hormone. Werden in der Placenta gebildet und haben eine den entsprechenden HVL-Hormonen ähnliche Bioaktivität, denen sie auch strukturell gleichen (Kreuzreaktionen im Radioimmunoassay)

diagnostisch und therapeutisch angewandte synthetische ACTH-Peptide auch nur den N-terminalen Anteil (ACTH<sup>1-24</sup>) umfassen.

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 internationalen Standardpräparaten verglichen.

*Biologische Wirkungen* des ACTH sind: Steigerung der Kortikosteroidsynthese und -sekretion, adrenale Ascorbinsäureausschüttung und Steigerung der Nebennierendurchblutung und -größe. Extraadrenale Effekte des ACTH, wie die Stimulation der Lipolyse und der Insulinsekretion, haben wahrscheinlich keine physiologische Bedeutung. Bei Menschen führt die Applikation von ACTH in etwa 60% zu einem Anstieg der hGH-Spiegel, was bei der HVL-Diagnostik ausgenutzt wird (101). Inwieweit die bei Labortieren beobachtete neurotrope Wirkung des ACTH auch beim Menschen eine Rolle spielt, ist noch offen (181). Das ACTH-Fragment (ACTH<sup>4-9</sup>), dem eine Stimulation der Aufmerksamkeit zugeschrieben wird, befindet sich in klinischer Erprobung (181). Die zahlreichen Wirkungen des ACTH sind möglicherweise auf unterschiedliche biochemische Signalübermittlungen (Cyclo-AMP-Anstieg, Phosphoinositol-Anstieg [31]) zurückzuführen.

ACTH-Plasmaspiegel werden in der Regel *radioimmunologisch* gemessen, wobei die geringe Stabilität des ACTH in vitro und seine Bindung an Serumproteine es erforderlich machen, daß das Blut in speziell mit Enzymhemmern präparierten Röhrchen tiefgekühlt abgenommen und das Plasma bei  $-80^{\circ}\text{C}$  konserviert werden muß. Nach Extraktion erfolgt die Bestimmung mit N-terminal-spezifischen (biologisch aktiver Anteil) Antisera (99). Die Normalspiegel liegen zwischen 10 und 50 pg/ml (2,2–11,0 pmol/l) und unterliegen einem zirkadianen Rhythmus (s. unten), die Plasmahalbwertszeit liegt bei 7–10 Minuten (Tab. 11.4). Im ACTH-Molekül ist eine melanozytenstimulierende Aktivität enthalten, die zu einer Steigerung der Pigmentdispersion führt, d. h. zu einer Verteilung der perinukleären Aggregationen von Pigmentkörnern in Melanozyten, und somit zu einer Bräunung der Haut. Neben dieser zentralen Steuerung der Hautfarbe besteht eine periphere Steuerung der Pigmentneubildung, wo z. B. ultraviolettes Licht die Neubildung von Melanin aus Tyrosin steigert. In der Gravidität ist die MSH-Aktivität im Serum erhöht. MSH macht die normale Haut dunkler, die depigmentierte Haut bei Vitiligo dagegen bleibt unbeeinflusst.

Ein Antagonist des MSH ist das *Melatonin* der Epiphyse. Melatonin ist N-Acetyl-5-Methoxy-Tryptamin und entsteht aus Tryptophan (17, 126). Antagonistisch zum MSH wirken auch die Katecholamine, bei Sympathektomie findet sich eine leichte Dunklung der Haut im betroffenen Gebiet (77). – Zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen zeigten u. a. die lichtabhängige antigonadotrope Wirkung der *Epiphyse*; bislang kann man allerdings über die Rolle des Melatonins z. B. für die Steuerung des Pubertätseintritts oder der Ovulation beim Menschen noch keine Angaben machen (126).

ACTH wird mit anderen Bruchstücken des POMC (Abb. 11.6) äquimolar sezerniert. So lassen sich Veränderungen des  $\beta$ -Lipotropins ( $\beta$ -LPH) und des  $\beta$ -Endorphins im peripheren Blut konkordant zum ACTH nachweisen.  $\beta$ -LPH und  $\beta$ -Endorphin sind ebenfalls durch Dexamethason hemmbar und durch Streßteste stimulierbar (25, 70). Die biologische Bedeutung des in der peripheren Zirkulation nachweisbaren  $\beta$ -LPH und  $\beta$ -Endorphins ist nicht klar. Die peripheren  $\beta$ -Endorphin-Spiegel reflektieren keinesfalls die zentralnervöse endogene Opiataktivität. Dies nicht nur, weil der Neurotransmitter  $\beta$ -Endorphin einer völlig anderen Regulation unterliegt als das  $\beta$ -Endorphin, das sich von dem hypophysären POMC-Molekül herleitet, sondern auch weil die Opiataktivität durch andere Neuropeptide wie *Met-Enkephalin* und *Leu-Enkephalin* bzw. *Dynorphin* repräsentiert wird. Hier handelt es sich nicht um Spaltprodukte aus dem POMC-Molekül, sondern um Peptide, die aus dem enzymatischen Abbau von Präproenkephalin A bzw. Präproenkephalin B entstehen, die beide eine auffällige Ähnlichkeit mit dem POMC-Molekül aufweisen (109).

Das lange Zeit als eigenständiges Hormon angesehene  $\beta$ -MSH ist wahrscheinlich kein separates Hormon, sondern repräsentiert den C-terminalen Anteil des  $\gamma$ -LPH (Abb. 11.6) und entsteht bei der Aufarbeitung und Extraktion von humanen Hypophysen (132). Allerdings gibt es Befunde, die darauf hinweisen, daß das im N-terminalen Anteil des POMC-Moleküls repräsentierte  $\gamma$ -MSH (Abb. 11.6) mit dem ACTH konkordant freigesetzt wird und im Plasma meßbar ist (48).

Im Gegensatz zum Erwachsenen weist die fetale Hypophyse einen Mittellappen auf, in dem ebenfalls POMC gebildet wird. Im Gegensatz zum HVL steht das POMC des Mittellappens unter dopaminergem inhibitorischer Kontrolle (134). Auch resultieren durch die enzymatische Spaltung andere POMC Bruchstücke wie  $\alpha$ -MSH (= ACTH<sup>1-13</sup>) und Corticotropin like intermediate lobe peptide (CLIP=ACTH<sup>18-39</sup>), das die Insulinsekretion stimuliert. – Inwieweit POMC-Bruchstücke bei dem primären Hyperaldosteronismus auf dem Boden einer idiopathischen Hyperplasie eine Rolle spielen, ist unklar (44). Allerdings ist gezeigt worden, daß POMC die Aldosteronsekretion von menschlichen Nebennierenadenomen in vitro stimulieren kann (82).

### Thyreostimulierendes Hormon (TSH)

Die Primärstruktur des *Glykoproteidhormons* TSH (s. Tab. 11.4) ist aufgeklärt (122, 141), die  $\alpha$ -Kette besteht aus 89 Aminosäuren und 2 Kohlenhydrateinheiten, die  $\beta$ -Kette aus 112 Aminosäuren und einer Kohlenhydrateinheit an der Asparaginsäure in Position 23 (141). Die Gene für die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Kette sind auf zwei verschiedenen Chromosomen lokalisiert, ihre Transkriptionsaktivität wird getrennt reguliert (62). Das Molekulargewicht des menschlichen TSH beträgt 30000 (141).

Die biologischen *Wirkungen* von TSH bestehen in einer Steigerung der Schilddrüsendurchblutung, der Stimulation der Organifikation von intrathyreoidalem Jodid, welche schon vor der Jodid-Clearance zunimmt, und in

einer bevorzugten Stimulation der  $T_3$ - gegenüber der  $T_4$ -Sekretion. Darüber hinaus wird auch die Thyreoglobulinfreisetzung stimuliert (160).

Die bisher reinsten Präparationen weisen eine biologische Aktivität von 30 E/mg auf (122). TSH-Präparate werden am Mäuseschilddrüsen-gewicht oder indirekt anhand der Metamorphose von Amphibien standardisiert. Der Research-Standard A des Medical Research Council (MRC), London, wird zumeist als Referenzpräparation für die Bestimmung von Serumspiegeln zugrundegelegt.

Probleme der biologischen und radioimmunologischen *TSH-Bestimmung* bestehen in der Kreuzreaktion mit anderen Glykoproteidhormonen, die sich durch Adsorption von hTSH-Antiseren eliminieren läßt. Der normale Serum-TSH-Spiegel (s. Tab. 11.4) liegt unter  $3 \mu\text{E/ml}$  ( $\text{mE/l}$ ) und über  $0,1 \mu\text{E/ml}$  ( $\text{mE/l}$ ). Die empfindlichste immunologische TSH-Bestimmung arbeitet mit monoklonalen Antikörpern und Chemilumineszenz (168). Die Empfindlichkeit dieser Methode reicht neuerdings aus, um niedrige Normalwerte von erniedrigten Werten zu unterscheiden. Zur Verdeutlichung eines TSH-Mangels oder auch eines TSH-Exzesses (Verstärkereffekt) kann man sich den Anstieg des TSH-Spiegels nach TRH-Stimulation (s. Tab. 11.7) zunutze machen (121). Nach intravenöser Applikation von TRH steigen die TSH-Spiegel nach 30 Minuten um  $3\text{--}20 \mu\text{E/ml}$  ( $\text{mE/l}$ ) an.

TRH ist nicht nur für die Freisetzung von TSH, sondern auch für die Synthese eines biologisch voll aktiven TSH-Moleküls erforderlich (9). Somatostatin und Dopamin haben einen hemmenden Effekt auf die TSH-Sekretion (96). Beim Menschen wird der Serum-TSH-Spiegel durch Östrogene erhöht, der TSH-Anstieg nach TRH-Stimulation östrogenbehandelter Männer entspricht dem gesunder Frauen (57, 121). Hier besteht eine gewisse Parallelität zwischen TSH und PRL-Sekretion (S. 293). Auch wird bei stillenden Frauen wenige Minuten nach dem Saugreiz neben einer Erhöhung der OT- und PRL-Spiegel eine Stimulation der TSH-Sekretion beobachtet. Glucokortikoide führen zu einem prompten Abfall der TSH-Spiegel.

Beim Neugeborenen kommt es innerhalb weniger Minuten zu einem erheblichen Anstieg der TSH-Spiegel, die sich beim gesunden Säugling innerhalb der ersten 2-3 Lebensstage dem Normalbereich gesunder Erwachsener angleichen (35). Bleibt der TSH-Spiegel bis zum 5. Lebensstag erhöht, so besteht der Verdacht auf eine kongenitale Hypothyreose. Darauf beruht das TSH-Neugeborenen-Screening zur Früherfassung angeborener Hypothyreosen.

Der wichtigste Faktor bei der *Regulation* der TSH-Sekretion ist die negative Feedback-Wirkung auf vornehmlich hypophysärer Ebene durch die freien, nicht eiweißgebundenen peripheren Schilddrüsenhormone (s. Abb. 11.3). So blockiert ein Anstieg des freien  $T_3$ - über den normalen Bereich hinaus die TRH-stimulierte TSH-Sekretion (TRH-Test bei Hyperthyreose).

Analog zu dem plazentaren Lactogen und dem hCG (s. unten) ist auch ein Chorionthyreotropin (hCT) beschrieben worden. Diese schilddrüsenstimulierende Aktivität plazentaren Ursprungs könnte der auslösende Faktor für Hyperthyreosen bei Blasenmole oder

Chorionepitheliom sein (108). HVL-Extrakte können bei Tieren einen Exophthalmus erzeugen. Dieser *exophthalmusproduzierende Faktor* = EPF ist bisher nicht isoliert und offenbar auch nicht vom TSH zu trennen. Seine Bedeutung für die endokrine Ophthalmopathie ist heute höchst unwahrscheinlich.

## Gonadotropine

Auch die Gonadotropine sind Glykoproteide (s. Tab. 11.4); die *Strukturaufklärung* der menschlichen Gonadotropine ist gelungen (122). Das Gen für die  $\beta$ -Untereinheiten von LH und FSH ist aufgeklärt, sie sind wie bei dem  $\beta$ -TSH auf einem anderen Chromosom lokalisiert als das Gen für die  $\alpha$ -Untereinheit. Im Gegensatz zum  $\beta$ -LH, das nur von einem Gen kodiert wird, wird das plazentare  $\beta$ -hCG (Tab. 11.4) durch mehrere Gene kodiert, die während der Evolution durch Genverdopplung aus dem  $\beta$ -LH-Urgen hervorgegangen sind (21). Die Transkription ist hormonell gesteuert, in vitro führt die Gabe von Sexualhormonen zu einem Abfall der  $\beta$ -LH- und  $\beta$ -FSH-mRNS (21).

FSH steuert das *Follikelwachstum* bei der Frau und die *Spermatogenese* beim Mann. LH bzw. ICSH ist für die *Ovulation* und die Entstehung des *Corpus luteum* bzw. die *Androgenproduktion* durch die Leydig-Zwischenzellen verantwortlich. Die Androgene sind ihrerseits ebenfalls für die Spermatogenese erforderlich.

Die Gonadotropinplasmaspiegel werden *radioimmunologisch* bestimmt, die üblichen Antiseren für LH zeigen allerdings in der Regel eine Kreuzreaktion mit dem LH-ähnlichen hCG (s. unten), was bei der LH-Bestimmung während der Schwangerschaft beachtet werden muß.

Im *Zyklus* der Frau lassen sich folgende FSH- und LH-Phasen unterscheiden: Bei beiden Hormonen findet sich ein scharfer Gipfel der Sekretion in der Mitte des Zyklus unmittelbar vor der Ovulation und vor dem Anstieg der Progesteronspiegel (188). Der ovulationsauslösende LH-Peak in Zyklusmitte wird von dem präovulatorischen Östrogenanstieg ausgelöst (»positiver Feedback«, s. oben). Die FSH-Spiegel zeigen in der folliculären Phase einen initialen Anstieg und einen präovulatorischen Abfall, in der Corpus-luteum-Phase liegen die Spiegel im Mittel niedriger als in der Follikelphase. Die LH-Spiegel steigen in der Follikelphase geringfügig an und fallen nach dem scharfen präovulatorischen Gipfel in der Corpus-luteum-Phase wieder ab (188).

Dabei hat die LH-Sekretion ein *pulsatiles* Profil, wobei die Frequenz der pulsatorischen Sekretionsschübe ebenfalls zyklusabhängig ist. In der Proliferationsphase wird LH in 90-Minuten-Intervallen pulsatil freigesetzt, während in der Lutealphase lediglich alle 4-6 Stunden Sekretionsschübe zu bemerken sind (64, 188).

Die hypothalamische pulsatile GnRH-Sekretion ist für den LH-Peak zwar essentiell, spielt aber nur eine permissive Rolle (64). Man spricht, da das Schwergewicht der Regulation des Zyklus beim Ovar liegt, auch von der »ovariellen Uhr« des Zyklus (64). Bei der Hyperprolaktinämie wird die pulsatile GnRH-Sekretion unterdrückt (s. Abb. 11.11), so daß der LH-Anstieg in

Zyklusmitte ausbleibt (10, 36). Auch läßt sich bei hyperprolaktinämischen Patientinnen kein Anstieg der LH-Spiegel nach Östrogenapplikation (fehlender positiver Feedback) nachweisen. Antiovulatorische Steroide führen hingegen über einen negativen Feedback zu einer Unterdrückung der LH-induzierten Ovulation (188).

In der Postmenopause und beim primären Gonadenversagen kommt es zu einem deutlichen Anstieg des FSH, der den LH-Anstieg überwiegt, weswegen die FSH-Aktivität für therapeutische Zwecke aus dem Urin menopausierter Frauen gewonnen wird (humanes Menopausengonadotropin = hMG). Das Anti-östrogen *Clomiphen* kann bei hypogonadotroper anovulatorischer Ovarialinsuffizienz zu einer Steigerung der LH-Sekretion führen und bei einem Teil dieser Fälle eine Ovulation auslösen (188). Wenn die endogene Gonadotropinsekretion auch nach GnRH oder Clomiphenstimulation nicht ausreicht, können wegen der *Artspezifität* der Gonadotropine nur menschliche Gonadotropine zur Auslösung einer Ovulation oder zur Behandlung der hypogonadotropen Oligospermie eingesetzt werden.

*Humanes Choriongonadotropin (hCG)* wird maximal im 2. Monat der Gravidität von der Plazenta sezerniert (188). Die Struktur dieses Glykoproteidhormons ist geklärt (122), spezifische Antiseren zur Erfassung der  $\beta$ -hCG-Untereinheit stehen zur Verfügung. Die Bestimmung von  $\beta$ -hCG im Serum erlaubt im Gegensatz zum immunologischen hCG-Nachweis im Urin die Diagnose der Frühschwangerschaft direkt nach Ausbleiben der Regel. Bei Männern mit sich rasch entwickelnder Gynäkomastie weist der erhöhte  $\beta$ -hCG-Serum-Spiegel auf einen malignen Tumor (Teratom) hin. Allerdings werden auch bei gesunden, nicht schwangeren Patientinnen gelegentlich niedrige  $\beta$ -hCG-Spiegel gefunden (14). Humanes Choriongonadotropin wird ebenfalls therapeutisch anstelle des hypophysären LH bei der weiblichen Sterilität und der männlichen Infertilität eingesetzt, diagnostisch findet es Anwendung bei der Differentialdiagnose von Anorchie und Kryptorchismus; bei Kryptorchismus, nicht aber bei Anorchie läßt sich durch die hCG-Injektion die Testosteronsekretion schon bei Kleinkindern steigern.

### **Wachstumshormon (GH, STH), Somatomedin und Plazenta-Lactogen (PL)**

Das Wachstumshormon ist ein einkettiges Peptidhormon mit 191 Aminosäuren, 2 Disulfidbrücken und einem Molekulargewicht von 21500 (81). Wachstumshormon wird als Prä-GH mit einem Molekulargewicht von etwa 28000 synthetisiert, wobei das N-terminale Präkursorsegment in den Granula enzymatisch abgespalten wird (150). Im Gegensatz zu dem dem GH verwandten Prolactin (s. unten) wird Wachstumshormon in großen Mengen intragranulär in den somatotrophen Zellen des HVL gespeichert. So enthält die menschliche Hypophyse 4–6 mg GH, was etwa 3–5% des Drüsentrockengewichts entspricht. Die tägliche GH-Produktionsrate beträgt nur einen kleinen Teil dieser Menge, nämlich  $350 \mu\text{g} = 16,3 \text{ nmol}$  (2). Das hGH hat wie alle bisher bekannten Wachstumshormone anderer Spezies ein Phenylalanin am C-terminalen Ende. Sonst unterscheidet sich hGH in

seiner Aminosäuresequenz erheblich vom GH anderer *Spezies*. Entsprechend ist beim Menschen auch nur Primaten-GH biologisch aktiv, das bisher zur Therapie des hypophysären Minderwuchses (s. S. 312) aus bei der Autopsie gewonnenen menschlichen Hypophysen extrahiert werden mußte. Seit einiger Zeit steht auch biosynthetisch gewonnenes hGH therapeutisch zur Verfügung.

hGH-Serumspiegel werden radioimmunologisch bestimmt, die biologische GH-Bestimmung dient allein der Standardisierung von hGH-Präparationen. Normale GH-Spiegel liegen unter  $5 \text{ ng/ml}$  ( $< 0,23 \text{ nmol/l}$ ) (Tab. 11.4). Die Sekretion von hGH erfolgt pulsatil, was nicht eine intermittierende Hemmung durch Somatostatin, sondern eine pulsatile Stimulation des HVL durch GRH reflektiert (2). Die hGH-Spiegel im Serum unterliegen beträchtlichen Schwankungen, die auch auf die Vielzahl und Heterogenität der Stimuli für die hGH-Sekretion zurückzuführen ist (Tab. 11.5). Die Halbwertszeit für endogenes hGH beträgt etwa 20 Minuten.

Endogene Rhythmen der GH-Sekretion analog dem Tagesrhythmus der ACTH-Sekretion (s. unten) bestehen nicht. Bei den erhöhten hGH-Spiegeln während der Nacht handelt es sich um schlafinduzierte Sekretionsschübe, die in den Schlafstadien 3 und 4 (slow wave EEG) auftreten und sich mit dem Schlaf parallel verschieben lassen (128).

Die insulininduzierte Hypoglykämie stellt einen starken Reiz für die GH-Sekretion dar, wobei im Gegensatz zur ACTH-Sekretion, die allein durch den hypoglykämischen Streß stimuliert wird, die GH-Sekretion schon durch den Abfall des Blutzuckers hervorgerufen wird. Deshalb werden auch 3 Stunden nach einer oralen Glucosebelastung, wenn der Blutzucker im Abfallen ist, erhöhte hGH-Spiegel beobachtet. Darüber hinaus gibt es eine ganze Reihe von weiteren GH-Sekretagoga, die auch in die klinische Diagnostik Eingang gefunden haben (Tab. 11.5). So wie der Blutzuckerabfall die hGH-Sekretion stimuliert, führt der Blutzuckeranstieg zu einer Hemmung der hGH-Sekretion. Entsprechend ist der orale Glucosebelastungstest zum Nachweis einer autonomen hGH-Sekretion in der Klinik eingeführt. Die freien Fettsäuren wirken ähnlich wie die Glucose auf die hGH-Sekretion (129) (Tab. 11.5). Die hGH-Sekretion wird auch durch Glucokortikoide gehemmt, was den Kleinwuchs beim Cushing-Syndrom bzw. unter Kortikoid-Langzeittherapie erklärt.

Die biologischen Wirkungen des hGH sind an den klinischen Bildern Akromegalie, hypophysärer Riesenwuchs und Minderwuchs abzulesen. GH ist ein anaboles Hormon, das zur Verminderung der Stickstoffausscheidung sowie zu einer vermehrten Aufnahme von Aminosäuren in die Zellen, die in Eiweiß inkorporiert werden, führt. Bezüglich des Aminosäurestoffwechsels wirkt GH synergistisch zum Insulin. Im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel wirkt GH als *Insulinantagonist*. Nach Applikation von exogenem GH kommt es über die Stimulation der Lipolyse zu einem Anstieg der freien Fettsäuren. Ferner wird die Glucoseaufnahme in der Peripherie gehemmt. Dies erklärt die relative Häufigkeit einer gestörten Kohlenhydrattoleranz bzw. eines manifesten Diabetes mellitus bei

Tabelle 11.5 Steuerung der humanen Wachstumshormon-(hGH-) und Prolactin-(hPRL-)Sekretion

	hGH-Sekretion		hPRL-Sekretion	
	Steigerung	Hemmung	Steigerung	Hemmung
<b>Neurohormon</b>	GRH	Somatostatin	TRH, VIP	Dopamin
<b>Stoffwechsel</b>	Hypoglykämie (spontan, Insulin-induziert) Blutzuckerabfall ohne Hypoglykämie (nach oraler Glucosebelastung) Abfall der freien Fettsäuren Arginin (i. v.) Aminosäuren (p. o.)	Hyperglykämie (Glucosebelastung)  hoher Spiegel von freien Fettsäuren Adipositas	Insulinhypoglykämie  Nahrungsaufnahme  Saugreiz	Vitamin B <sub>6</sub>
<b>Hormone</b>	Glucagon, ACTH <sup>1-24</sup>	Glucokortikoide Gestagene niedrige Schilddrüsenhormone (Hypothyreose) niedrige Gonadenhormone (Hypogonadismus) hGH und hPL (negativer Feedback) Gravidität	Östrogene niedrige Schilddrüsenhormone (Hypothyreose)  Gravidität	Glucokortikoide Schilddrüsenhormone im Überschuß
<b>Schlaf</b>	Beginn des Tiefschlafs (slow wave)		in der Aufwachphase	
<b>Streß</b>	Operation, Trauma, körperliche und physische Belastung Pyrogene, Überhitzung Bewegungskrankheit		Operation, Trauma, körperliche und physische Belastung Pyrogene, Überhitzung Bewegungskrankheit	
<b>Zentral wirksame Medikamente</b>	Desimipramin Clonidin L-Dopa Apomorphin Amphetamin β-Blocker 5-Hydroxytryptophan	α-Rezeptorenblocker Theophyllin	Dopaminantagonisten (z. B. Metoclopramid, Neuroleptika) Katecholamindepletoren (Rauwolfia-Alkaloide), H <sub>2</sub> -Blocker (Cimetidin), 5-Hydroxytryptophan	L-Dopa, Dopaminagonisten (Ergot-Alkaloide), Dopamin-Reuptake-Hemmer (Nomifensin) Serotonin-Antagonisten (Metergolin)

Patienten mit Akromegalie (s. unten), wobei beim manifesten Diabetes mellitus allerdings schon ein β-Zelldefekt vorhanden sein muß (z.B. genetische Belastung). Entsprechend findet sich bei Gesunden auch nach hohen Wachstumshormondosen keine Störung der Kohlenhydrattoleranz, da der GH-induzierte Insulinantagonismus durch eine Zunahme der Insulinsekretion kompensiert wird. Das von HOUSSAY beschriebene Phänomen, daß sich der Diabetes mellitus eines total pankreatektomierten Hundes bessert, wenn gleichzeitig eine Hypophysektomie durchgeführt worden ist, beruht entsprechend auf der Ausschaltung des Wachstumshormons. Auch scheint die Instabilität des Typ-I-Diabetes-mellitus mit ausge-

prägter morgendlicher Hyperglykämie (Dawn-Phänomen) auf einer Mehrsekretion von hGH zu beruhen (16). Die biologischen Effekte, insbesondere die Steuerung des Wachstums, korrelieren schlecht zu den gemessenen hGH-Serumspiegeln. Dies beruht darauf, daß die meisten Stoffwechselwirkungen des GH *nicht direkt*, sondern durch GH-abhängige Serumfaktoren - *Somatomedine* - vermittelt werden (119). Das in der Leber gebildete Somatomedin C, früher als Sulfationsfaktor bezeichnet, stimuliert den Sulfat- und Thymidineinbau in Knorpel von Ratten. Somatomedin C ist mit dem *Insulin like growth factor I* (IGF I) identisch (51). Das Somatomedin A zeigt eine partielle immu-

nologische Kreuzreaktion mit IGF I, ist aber mit letzterem nicht identisch (42). Bei der früher als Somatomedin B bezeichneten Substanz handelt es sich um kein echtes Somatomedin, sondern um ein Serumprotein mit Enzymaktivität. *Weitere Peptide* wie IGF II, der Nerve growth factor, der Epidermal growth factor (EGF) oder die Multiplication stimulatory activity (MSA) gehören ebenfalls zur Gruppe der Somatomedine, werden aber nicht direkt hGH-abhängig reguliert. IGF I und IGF II sind an Transportproteine gebunden, weswegen die radioimmunologische Bestimmung im Nativserum Schwierigkeiten macht (119).

Die Somatomedin C- oder IGF-I-Spiegel steigen während der *Pubertät* an, wobei bei hochwüchsigen Kindern besonders hohe Spiegel gefunden werden (43). So korreliert die Größe nicht zur Sekretionskapazität des Wachstumshormons, aber zur Höhe des IGF-I-Spiegels (29). Auch bei Patienten mit aktiver Akromegalie werden erhöhte Somatomedin-C-Spiegel gefunden, wogegen hypophysäre Zwerge ebenso wie hypophysektomierte Patienten erniedrigte Somatomedin-C-Spiegel aufweisen, die nach Wachstumshormonbehandlung wieder ansteigen (119). Die Wirksamkeit der hochdosierten Östrogenbehandlung bei konstitutionell hochwüchsigen Mädchen beruht ebenfalls auf einer Senkung der IGF-I- oder Somatomedin-C-Spiegel. Die IGF-II-Spiegel zeigen im Gegensatz zum IGF I weder eine Korrelation zur hGH-Sekretion noch zu Wachstum oder Wachstumsgeschwindigkeit.

Die Plazenta produziert ein lactogenes Hormon (*hPL* = *human placental lactogen*), auch Chorionsomatomammotropin (*hCS*) genannt. Die Struktur des *hPL* ist bekannt. Struktur, biologische und immunologische Eigenschaften von *hPL* und *hGH* überlappen, dennoch lassen sich diese Hormone heute radioimmunologisch getrennt bestimmen (104). *hPL* ist für den Insulinantagonismus in der Gravidität und für den sog. Schwangerschaftsdiabetes vermutlich von Bedeutung. Der *hPL*-Nachweis wird zur Beurteilung der Plazentafunktion eingesetzt.

### Prolactin (PRL)

Es handelt sich bei dem humanen Prolactin (*hPRL*) um ein einkettiges *Peptidhormon* mit 198 Aminosäuren und 3 Disulfidbrücken (s. Tab. 11.4) (154), das im Hypophysengewebe aller bisher untersuchten Wirbeltiere nachgewiesen werden konnte (105). Das den PRL-Präcursor kodierende Gen ist bekannt (150).

Die Struktur der *hPRL* ist der des *hGH* und des *hPL* ähnlich, obwohl eine größere Homologie mit dem Schafprolactin besteht. Es besteht keine immunologische Kreuzreaktion zwischen *hGH* und *hPRL*, wogegen ovines und humanes Prolactin kreuzreagieren können, was den Aufbau heterologer radioimmunologischer Bestimmungsmethoden erlaubte (36). Die Ähnlichkeit zwischen den drei lactogenen Hormonen *hGH*, *hPL* und *hPRL* spricht dafür, daß sie sich aus einem gemeinsamen Urpeptid entwickelt haben (103). Das phylogenetisch ältere PRL hat seine Struktur bei den verschiedenen Spezies kaum verändert, verglichen mit dem jüngeren GH, dessen Struktur bei verschiedenen Spezies erheblich divergiert (103).

Das Prolactin ist ein Vielweckhormon, so sind über

100 verschiedene biologische *Wirkungen* bei den verschiedenen Spezies bekannt (105). Die physiologische Bedeutung des Prolactins bei der Frau beschränkt sich dagegen auf die postpartale Periode. Hier unterhält PRL einerseits die Lactation, zum anderen die postpartale Anovulation. Bei Ratten und Mäusen ist Prolactin luteotrop, daher stammt der ältere Name luteotropes Hormon (= LTH). Bei der Frau hat PRL nur eine geringe luteotrope Wirkung, hier ist LH das vorwiegend luteotrope Hormon. Beim Mann hat Prolactin keine physiologische Bedeutung. Pathophysiologisch spielt die vermehrte Prolactinsekretion als Ursache des Hypogonadismus bei beiden Geschlechtern allerdings eine große Rolle (s. unten). Dazu hat Prolactin ähnlich dem Wachstumshormon eine insulinantagonistische, diabetogene Wirkung, die aber weniger ausgeprägt ist als die des *hGH* (72). Allerdings sind bei Patienten mit Hyperprolactinämie erhöhte Somatomedin-C-Spiegel beobachtet worden (119). Bei der Entstehung der Gynäkomastie spielt Prolactin hingegen keine Rolle.

Während der Schwangerschaft kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg der Prolactinspiegel, die vor dem Termin im Mittel zehnfach höher liegen als vor der Konzeption (36). Der Anstieg der Prolactinsekretion wird durch die ebenfalls ansteigenden placentaren Östrogene hervorgerufen, die zu einer Hyperplasie der lactotrophen Zelle der *Hypophyse* führen, die während der Schwangerschaft eine *Volumenzunahme* um 70% erfährt. Während der Schwangerschaft blockieren die placentaren Steroide die biologische PRL-Wirkung an der Brust. Nach Abfall der Östradiol- und Progesteronspiegel kommt es innerhalb von 24 Stunden zum Auftreten des PRL-Effektes an der Mamma, d. h. die *Milch* schießt ein.

Postpartal kommt es nach dem Östrogenentzug auch zu einem Abfall des PRL-Spiegels, die 4-5 Wochen nach der Entbindung den Ausgangswert erreichen. Der postpartale Saugreiz führt allerdings zu intermittierenden PRL-Anstiegen, die, wenn sich das Kind ausschließlich durch Muttermilch ernährt und 6- bis 8mal am Tag angelegt wird, die Lactation und die physiologische postpartale hyperprolactinämische Anovulation aufrechterhalten (36).

Die PRL-Spiegel liegen bei der Frau im Mittel höher als beim Mann, was auf den permissiven Östrogenefekt zurückzuführen ist. Neben dem physiologischen Stimulus des Saugreizes für die PRL-Sekretion führt auch die mechanische Stimulation der Brustwarze zur PRL-Freisetzung (36). Der TRH-induzierte PRL-Anstieg ist bei der Frau ebenfalls höher als beim Mann (57, 173). Die bei neuroleptikabehandelten Patienten beobachtete Galaktorrhoe ist durch die Hyperprolactinämie induziert, die auch nach Gabe von Rauwolfalkaloiden oder Metoclopramid beobachtet werden kann (36). Die Prolactinspiegel unterliegen erheblichen Tagesschwankungen, d. h., die höchsten Spiegel werden am frühen Morgen beobachtet kurz vor dem Aufwachen, worauf sie im Verlauf des Tages wieder abfallen (36). Nahrungsaufnahme führt zu einer akuten, allerdings nicht sehr stark ausgeprägten, aber signifikanten Erhöhung der Prolactinspiegel (56). Gehemmt wird die Prolactinsekretion durch L-Dopa und Dopaminagonisten sowie durch die pharmakolo-

gische Glucokortikoidbehandlung. Schilddrüsenhormone führen wahrscheinlich über die Anhebung der hypothalamischen Dopaminkonzentration ebenfalls zu einem Abfall der Prolactinspiegel. Faktoren, die die PRL-Sekretion beeinflussen, sind in der Tab. 11.5 zusammengefaßt.

## Synopsis

### Biologische Rhythmen

Die *zirkadiane Rhythmik* wurde zuerst an der Körpertemperatur beobachtet und endokrinologischerseits zunächst für die Kortikosteroidsekretion untersucht (3). Die Cortisolwerte zeigen den Tagesrhythmus ebenso wie die ACTH-Spiegel (68) mit einem Maximum in den frühen Morgenstunden und dem Nadir am späten Abend. Dieser Tagesgang zwingt zu genauer Einhaltung eines fixen Zeitpunktes (gewöhnlich 8.00 oder 9.00 Uhr) für die Entnahme von Blutproben zur Cortisolbestimmung; ferner ahmt man den Tagesrhythmus bei der oralen Cortisolsubstitution der primären und sekundären NNR-Insuffizienz nach. Experimentell wurde die Lichtabhängigkeit der diesen »Cortisol«-Rhythmus steuernden biologischen Uhr gezeigt (115). Der sog. Jet-lag beruht auf der Trägheit der endogenen Uhr, die sich erst nach 10 Tagen vollständig der neuen Ortszeit angepaßt hat (26). Für die Diagnostik weniger störend ist das nächtliche (3.00–7.00 Uhr) TSH-Maximum (19), wobei wohl endgültig klargelegt wurde, daß keine negative Rückkopplung zwischen absinkendem Cortisolspiegel und TSH-Anstieg besteht. Für Wachstumshormon und Prolactin wurden *schlafinduzierte Sekretionsschübe* (Tiefschlaf, Stadium 3 und 4 mit »slow wave« EEG) gefunden, welche mit dem Schlaf verschieblich sind (128) und die, integriert erfaßt, als nächtliches Maximum imponieren, während Cortisol, TSH, FSH, LH, Testosteron und Östradiol beim Menschen nicht schlafabhängig ausgeschüttet werden. Die Amplituden der Prolactinrhythmen sind bei verschiedenen Rassen unterschiedlich. Inwieweit dies für die ebenfalls unterschiedliche Inzidenz des Mammakarzinoms eine Rolle spielt, ist offen. Bei Blinden fehlen die schlafinduzierten GH-Maxima, die bei juvenilen Diabetikern durch Hyperglykämie nicht supprimiert werden (69, 128).

Bei kurzfristiger Blutentnahme (alle 20 Minuten) fand man zuerst für Cortisol, später für GH, LH, FSH, TSH, ACTH und die nachgeordneten Zielscheibendrüsenhormone sowie für Aldosteron (19, 117, 161) das Phänomen der *episodischen Sekretion*. Hiermit sind kurzfristige Sekretionsphasen jeweils gefolgt von Sekretionsruhe gemeint, die zum Teil zu sägezahnartigen Schwankungen der Plasmaspiegel der Hormone führen. Diese »pulsierenden« Spontanschwankungen muß man kennen, wenn man z. B. den Effekt eines Funktionstestes (s. Tab. 11.7) beurteilen will. Die Nachahmung der Pulsatilität der Hormonsekretion spielt bei der Pumpenbehandlung mit GnRH eine wesentliche Rolle (10, 79, 175, 184).

### Streß

Im Streß kommt es zu einer Aktivierung der die HVL-Funktion steuernden hypothalamischen Kernareale. Dem streßinduzierten Anstieg des ACTH (30) folgt ei-

ne Stimulation der Cortisolausschüttung. Diese wird z. B. während chirurgischer Eingriffe, Pneumenzephalographie und dem Streß der Insulinhypoglykämie beobachtet. Besonders der Insulin-Hypoglykämietest (s. Tab. 11.7) hat sich in der Klinik zur Prüfung der HVL-Funktion bewährt (97, 101), da neben dem ACTH durch den Abfall des Blutzuckers auch die hGH- und hPRL-Sekretion stimuliert wird. Dabei reicht zur Stimulation der hGH-Sekretion allein ein Blutzuckerabfall um über 20 mg/dl (1,1 mmol/l), wohingegen die ACTH-Sekretion erst nach einem Abfall des Blutzuckers unter 45 mg/dl (2,5 mmol/l) ansteigt und nicht zum Ausmaß der Hypoglykämie, sondern zu den klinischen Streßsymptomen korreliert.

Das *hGH* ist ebenfalls zu den hypophysären Streßhormonen zu rechnen. Die hGH-Spiegel sind nach Operation, Venenpunktion, Pneumenzephalographie usw. erhöht (128). Dabei folgt die hGH-Sekretion nicht in jedem Fall der ACTH-Sekretion. So beobachtet man unter physischer Arbeit einen mäßigen Anstieg der hGH-Spiegel ohne Veränderung der Cortisolsekretion der beim Diabetiker deutlicher ausgeprägt ist. Auch Pyrogene bewirken eine vermehrte Ausschüttung von Kortikosteroiden und von Wachstumshormon. Hier handelt es sich jedoch nicht um eine Wirkung des Fiebers selbst, sondern um einen unspezifischen Streß. Neben dem hGH muß auch das *Prolactin* zu den Streßhormonen gerechnet werden (36); erhöhte hPRL-Spiegel wurden unter anderem bei der Bewegungskrankheit, nach chirurgischen Eingriffen, Endoskopien und Insulinhypoglykämie beobachtet (36). Die Gonadotropin- und TSH-Sekretion wird im akuten Streß nicht stimuliert. Eine vermehrte Schilddrüsenhormonsekretion im Streß soll TSH-unabhängig sein und auf einer kooperativen Wirkung von Katecholaminen in der Schilddrüse beruhen (30, 90).

Bei *länger* andauernder Belastung, z. B. schweren Verbrennungen, Schock und anderen kritischen Erkrankungen, kommt es u. a. zu einer Mindersekretion von TSH und Gonadotropinen mit verminderter Stimulierbarkeit durch die entsprechenden Releasing-Hormone (114, 148, 166, 170, 185). Auch bei übertrainierten Athleten sind hypothalamische Dysfunktionen beschrieben (7).

## Allgemeine Pathophysiologie

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. – Die in Tab. 11.6 zusammengefaßten Ursachen der hypothalamisch-hypophysären Krankheitsbilder weisen neben den hier in den Vordergrund gestellten *endokri-*

Tabelle 11.6 Pathologisch-anatomische Ursachen hypothalamisch-hypophysärer Krankheitsbilder (nach *Orthner*)

Tumoren	HVL-Adenome Kraniopharyngeome sellanahe Tumoren (Meningeom, Epidermoid, Teratoid, Chondrom, Chordom, Ependymom des III. Ventrikels, Neurofibromatose u. a.) Hirntumoren (selten, Pinealom, Metastasierung auf dem Liquorweg) Metastasen (Mammakarzinom, Bronchialkarzinom, Hypernephrom, malignes Melanom, Infiltrate hämatologischer Erkrankungen) primäre maligne Lymphome des Gehirns
Granulome	Hand-Schüller-Christian Sarkoidose (Morbus Boeck) Tuberkulom, Gumma
Entzündungen	Immunhypophysitis Meningitis (akute, purulente, tuberkulöse,luetische u. a.) Enzephalitis
regressive Veränderungen	Nekrosen (Morbus Sheehan), Zirkulationsstörungen, Altersveränderungen, Amyloid
Entwicklungsstörungen	Zysten, Hypoplasie
Trauma	neurochirurgische Eingriffe, offene Verletzungen, gedeckte Traumen

nen Störungen neurologische Ausfälle auf. In der Regel tritt aber z. B. ein Chiasmasyndrom erst *nach* den ersten endokrinologischen Ausfällen auf, die somit eine große Bedeutung als *Frühsymptome* haben. Gesichtsfeldausfälle, die sich keineswegs immer als klassische bitemporale Hemianopsie präsentieren, Kopfschmerzen, extrapyramidale Ausfälle bei Infiltration der Stammganglien, z. B. durch ein Kraniopharyngeom, sowie Okklusionshydrozephalus bei Foramen-Monroi-Blockade 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.

Die HVL-Adenome lassen sich in endokrin aktive, d. h. mit meßbarer Hormonsekretion einhergehende, und endokrin inaktive Tumoren einteilen. Einerseits kann nun auch der *hormonaktive* Tumor durch lokale Kompression des übrigen HVL zu den Symptomen einer HVL-Insuffizienz (S. 311) führen. Andererseits lassen sich aus dem Sammeltopf der *endokrin inaktiven* HVL-Adenome immer mehr Tumoren herauskristallisieren, die doch eine Hormonsekretion aufweisen, wie seinerzeit am Beispiel des Prolactins (S. 314) klar wurde. Es steht zu hoffen, daß noch weitere Sekretionsprodukte der HVL-Adenome meßbar werden, z. B. Untereinheiten von Glykoproteidhormonen (137), die auch bei klinisch *stummen* Hormonen neue

diagnostische Möglichkeiten, vor allem auch für die Beurteilung der Therapieerfolge, bieten würden.

Eine HVL-Insuffizienz *ohne* radiologischen Nachweis einer sellären oder suprasellären Raumforderung wird bei der primären und sekundären *leeren Sella* (58, 102) gelegentlich beobachtet. Auch kann eine Autoimmunhypophysitis zu totalen oder partiellen HVL-Ausfällen (5, 144) führen. Analog kann auch eine Hinterlappeninsuffizienz durch Antikörper gegen vasopressinproduzierende Zellen hervorgerufen werden (145). Eine weitere Möglichkeit besteht in der Sekretion falscher Hormone (67), so kann ein hypophysärer Zwergwuchs bei Patienten mit abnormalem hGH auftreten (163). Darüber hinaus kann das klinische Bild einer HVL-Insuffizienz auch aufgrund von peripherem Rezeptordefekt oder durch Hormonwirkung blockierende Antikörper (76) entstehen.

Im folgenden soll zunächst die *allgemeine* Pathophysiologie von Hypothalamus und Hypophyse bei ausgewählten endokrinen Krankheitsbildern dargestellt werden. Darauf folgt die *spezielle* Pathophysiologie der hypothalamisch-hypophysären Endokrinopathien im eigentlichen Sinne. Einen Überblick über die *endokrinologische Diagnostik* der hypothalamisch-hypophysären Erkrankungen gibt Tab. 11.7.

## Mindersekretion von Hypophysenhinterlappenhormonen

*Diabetes insipidus* (S. 308). Klinische Manifestationen eines *Oxytocinmangels* sind bisher nicht charakterisiert. Die Geburten bei Patientinnen mit Diabetes insipidus verlaufen normal.

## Mehrsekretion von Hypophysenhinterlappenhormonen

Das Syndrom der *inappropriaten Sekretion von ADH* (SIADH) geht mit renalem Salzverlust trotz Hyponatriämie 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 (6). Das SIADH wurde bei Bronchialkarzinomen und anderen malignen Tumoren beschrieben. In diesen Fällen konnte aus den Tumoren eine ADH-ähnliche Substanz extrahiert (6) bzw. ADH im Plasma erhöht gemessen werden. Eine inappropriete ADH-Sekretion scheint auch bei anderen Hyponatriämien, z. B. bei Morbus Addison, Myxödem, HVL-Insuffizienz, Herzinsuffizienz (127), Leberzirrhose und anderen Krankheitsbildern sowie idiopathisch vorkommen zu können (127, 159). - Krankheitsbilder mit inappropriater *Oxytocinsekretion* sind bisher nicht bekannt.

## Mindersekretion von hypophysiotropen und HVL-Hormonen

### Hypothalamische und hypophysäre Ausfälle

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 eine alimentäre Adipositas vorliegt. Mädchen mit Pubertätsadipositas haben eine Tendenz zu frühzeitiger Pubertät, bei Knaben wird eher eine Pubertas tarda beobachtet. – Eine Sonderform des *hypogonadotropen Hypogonadismus*, kombiniert mit Anosmie, ist das Kallmann-Syndrom (110), bei dem der Gonadotropinmangel auf einem Fehlen des endogenen GnRH beruht, erkennbar an einem LH-Anstieg beim GnRH-Belastungstest.

Patienten mit isoliertem GnRH-Mangel können durch Substitution mit GnRH behandelt werden. Allerdings muß GnRH pulsatil zugeführt werden, da die kontinuierliche Infusion bzw. langwirkende GnRH-Analoga (s. Tab.11.3) über Desensibilisierung der GnRH Rezeptoren zu einer Unterdrückung der Gonadotropinsekretion führen (11, 142, 146). Die Gabe von 5–20 µg nativem GnRH in 90minütigen Abständen führt bei Patientinnen mit ausgeprägter hypothalamischer Ovarialinsuffizienz und Amenorrhoe in der Regel zu einem völlig normalen ovulatorischen Zyklus (80, 184). Auch bei Männern ist diese pulsatile Therapie erfolgreich. Allerdings muß GnRH über mindestens 3 Monate pulsatil appliziert werden, um eine normale Spermatogenese und Fertilität zu erreichen (52, 175). – Über die Hälfte der Patienten mit hypophysärem *Minderwuchs* (s. unten) haben einen endogenen *GRH-Mangel*. Entsprechend lassen sich diese Patienten durch Substitution mit exogenem GRH behandeln (158). – Isolierte Ausfälle von CRH bzw. TRH wurden beschrieben, sind aber wohl sehr selten (134).

Der Mangel an *HVL-Hormonen* kann isoliert für jedes einzelne Hormon oder kombiniert für mehrere Hormone auftreten. Die *isolierte* Mindersekretion von HVL-Hormonen wird, soweit sie nicht auf Suppression durch Zielscheibendrüsenhormone beruht (s. unten), in der Klinik selten beobachtet. Zum Beispiel handelt es sich beim Pasqualini-Syndrom um einen selektiven Mangel an LH bei noch normaler FSH-Sekretion. Diese Patienten sind fertil, haben aber einen angeborenen Androgenmangel und werden deshalb auch als »fertile Eunuchen« bezeichnet. Als Ursache wird ein selektives Fehlen der Ansprechbarkeit der LH-sezernierenden Zellen auf GnRH diskutiert (110).

Hypophysärer Minderwuchs bei *hGH-Mangel* s.S.312.

Der *kombinierte* Ausfall der HVL-Hormone ruft das Krankheitsbild des Panhypopituitarismus bzw. der HVL-Insuffizienz (S.311) hervor, deren Ursachen in Tab.11.6 zusammengestellt sind. Bei der kompletten

oder inkompletten HVL-Insuffizienz wird man also differentialdiagnostisch die genannten hypothalamischen Ursachen des HVL-Hormonmangels von hypophysären unterscheiden müssen. Die dazu geeigneten Tests sind in Tab.11.7 zusammengestellt und auf S.312 erläutert.

Grobe endokrine Ausfälle bei *hypothalamischen Läsionen* wie Diabetes insipidus, HVL-Insuffizienz oder eine Pubertas praecox, wie sie u. a. bei pathologischen Prozessen in den hinteren Hypothalamusabschnitten gesehen werden und wie sie mit nichtendokrinen Symptomen – Schlafsucht, vegetative Regulationsstörungen, Fieber, Hyperthermie, Hyperphagie – kombiniert sein können, sind relativ leicht abzugrenzen. *Feinere Störungen* endokriner Kontrollmechanismen bei hypothalamischen Erkrankungen sind dagegen schwerer zu erfassen (Tab.11.7).

### Suppression der CRH/ACTH-Sekretion

*Exogene* (therapeutische) oder *endogene* (autonome Nebennierenrindenadenome oder -karzinome) *Steigerungen der Plasma-Kortikosteroidspiegel supprimieren* nach dem Rückkopplungsprinzip (s. Abb.11.3) die CRH-ACTH-Sekretion. Man unterscheidet eine *funktionelle*, z. B. nur 24–36 Stunden anhaltende Suppression der körpereigenen Cortisolsekretion, wie sie schon nach einmaliger Kortikoidmedikation zu beobachten ist, von der langanhaltenden, *strukturellen* NNR-Atrophie und -Suppression bei Langzeittherapie mit hohen Kortikoiddosen. – Auch nach Absetzen einer Langzeittherapie mit Kortikoiden beobachtet man anfangs erniedrigte Plasma-ACTH- und Kortikosteroidspiegel. Dann steigt zunächst das Plasma-ACTH auf etwas erhöhte Werte, es folgen die Plasma-Kortikosteroide, und schließlich normalisieren sich beide Spiegel. Die sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz *nach* Kortikoidtherapie ist allerdings nicht nur durch eine Suppression der ACTH-Sekretion auf hypophysärer Ebene, sondern durch die persistierende Inaktivität der CRH-Neurone bedingt. Entsprechend findet sich nach intravenöser Gabe von CRH ein prompter Anstieg der ACTH-Spiegel von niedrignormalen Spiegeln (99). Voraussetzung für die Normalisierung der Hypothalamus-HVL-NNR-Funktion und damit der Strebfähigkeit ist somit die Wiederaufnahme der Funktion der über lange Zeit supprimierten CRH-Neurone (99).

Man hat versucht, durch *diskontinuierliche* Therapie (zirkadian – alternierend – intermittierend) die Suppression der körpereigenen NNR-Funktion und die anderen Nebenwirkungen der Kortikoidtherapie zu vermindern. – Die Strebfähigkeit der CRH-HVL-Achse (Tab.11.7, Abb.11.7) ist auch nach anti-entzündlicher Behandlung mit ACTH vermindert. – Die strukturelle NNR-Atrophie nach Kortikoid-Langzeittherapie birgt im Fall eines abrupten Kortikoidentzugs die *Gefahr* einer akuten *NNR-Insuffizienz* bei Belastungen durch Traumen, Operationen, Infektionen usw. in sich.

Deshalb ist nach Langzeit-Kortikoidtherapie eine vorsichtige, ausschleichende Reduktion der Kortikoiddosis erforderlich. Eine CRH oder ACTH-Therapie zur Stimulation der NNR vor oder nach Absetzen der Kortikoide ist sinnlos (Abb.11.7). – Sind die en-

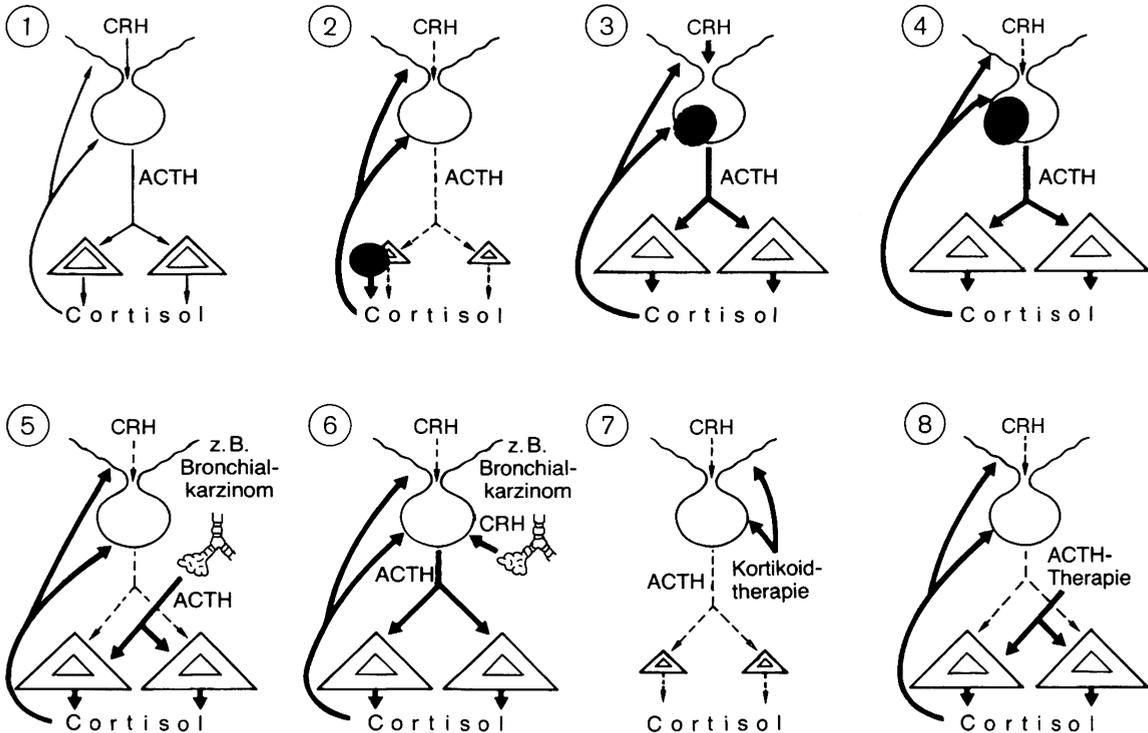


Abb. 11.7 Ursachen des Cushing-Syndroms (nach Labhart und Müller).

1. Normale Regulation zwischen Hypothalamus (CRH-Sekretion), Hypophyse (ACTH-Sekretion) und Nebennierenrinde (Cortisolsekretion).
2. Autonomer Nebennierenrindentumor.
3. Hypothalamisch bedingte (CRH-Mehrsekretion) beidseitige Hyperplasie der Nebennieren mit oder ohne Hypophysenadenom.
4. Autonomer ACTH-produzierender Hypophysentumor mit beidseitiger Hyperplasie der Nebennieren.
5. Ektopische ACTH-Sekretion, z. B. durch ein Bronchialkarzinom.
6. Ektopische CRH-Sekretion, z. B. durch ein Bronchialkarzinom.
7. Kortikoidtherapie mit konsekutiver Nebennierenatrophie.
8. ACTH-Therapie mit Hemmung der endogenen ACTH-Sekretion

dogenen Kortikosteroidspiegel durch *autonome NNR-Adenome* erhöht, so kann bis zu 10 Jahren nach operativer Entfernung des Adenoms eine persistierende sekundäre NNR-Insuffizienz beobachtet werden.

### Suppression der TRH/TSH-Sekretion

Der Morbus Basedow, die immunogene Hyperthyreose (169), geht mit erniedrigten TSH-Spiegeln, die nicht durch TRH zu stimulieren sind, einher. Diese Krankheit wird durch zirkulierende Immunglobuline, die durch Interaktion mit dem TSH-Rezeptor den Thyrozyten stimulieren, vermittelt. Auch bei Autonomien der Schilddrüse mit und ohne Hyperthyreose ist die TSH-Sekretion vollständig (dekompensiertes Adenom) supprimiert. Die Suppression der TRH/TSH-Achse ist das Ziel der *Pharmakotherapie mit Schilddrüsenhormonen zur Verkleinerung blander Strumen*.

### Suppression der GnRH/LH-Sekretion

Bei autonomer Mehrsekretion von *gonadalen Steroiden* bei hormonaktiven Ovarial-, Hoden- und Nebennierenrindentumoren oder beim adrenogenitalen Syndrom und bei der Gonadotropin-unabhängigen Pubertas praecox (s. unten) ist die hypophysäre Go-

nadotropinsekretion supprimiert. Die Sexualhormone hemmen die Gonadotropinsekretion durch einen direkten negativen »Feedback« (s. Abb. 11.3) auf hypophysärer Ebene und auf hypothalamischer Ebene durch Unterdrückung der GnRH-Pulsatilität (134). Letzteres spielt beim Mann eine größere Rolle als bei der Frau (134). Dies gilt auch für die pharmakologische Therapie mit Geschlechtshormonen sowie für die Antiovarianienbehandlung. Aus der Suppression der Gonadotropine mit biologisch wirksamen Androgenen der Nebennierenrinde heraus ist das Entstehen der »Pseudopubertas praecox« bei Knaben mit AGS (ausgeprägte sekundäre Geschlechtsmerkmale bei Hodenatrophie) zu verstehen (s. unten).

## Mehrsekretion von hypophysiotropen und HVL-Hormonen

### Zentrale Formen des Cushing-Syndroms

Das *Cushing-Syndrom mit bilateraler NNR-Hyperplasie* wird heute als hypothalamisch-hypophysäre Erkrankung aufgefaßt. Ältere Beobachtungen von

Cushing-ähnlichen Bildern bei Aquäduktstenose, Hydrozephalus oder bei Enzephalitis weisen darauf hin, daß das Cushing-Syndrom mit bilateraler NNR-Hyperplasie tatsächlich vom Hypothalamus aus entstehen kann. Allerdings spricht die selektive Entfernung hypophysärer, corticotropher Mikroadenome (Abb. 11.7) bei Patienten mit normaler Sella turcica mit nachfolgender persistierender Normalisierung der Hypothalamus-HVL-NNR-Funktion gegen eine hypothalamische Ursache des ACTH-Exzesses in den meisten dieser Fälle (149). Übergänge von Cushing-Syndrom mit normaler Sella mit bilateraler NNR-Hyperplasie zum *Morbus Cushing* im eigentlichen Sinne, d. h. zum raumfordernden »basophilen« HVL-Adenom mit bilateraler NNR-Hyperplasie, sind fließend.

Inwieweit eine verstärkte Pulsatilität der ACTH- und Cortisolspiegel, die die pulsatile Aktivität der CRH-Neurone reflektiert, auf eine hypothalamische Ursache des Cushing-Syndroms hinweist, ist noch offen (20). Durch präoperative Katheterisierung des Sinus petrosus mit nachfolgender ACTH-Bestimmung läßt sich gelegentlich das in der Regel lateralisierte Mikroadenom lokalisieren (113). Bei einigen Patienten mit zentralem Cushing-Syndrom läßt sich die gesteigerte ACTH-Sekretion durch Dopaminagonisten unterdrücken. Es wird angenommen, daß in diesen Fällen sich das Mikroadenom aus dem Mittellappen der Hypophyse entwickelt hat, der unter dopaminerner inhibierender Kontrolle steht (71) (S.298).

Die Messung der *ACTH-Spiegel* beim Cushing-Syndrom mit bilateraler NNR-Hyperplasie erlaubt eine Unterteilung dieser Erkrankungen in drei Phasen. In der 1. Phase findet sich nur eine leichte Erhöhung der ACTH-Plasmaspiegel, wobei der Cortisolplasmaspiegel korrespondierend zum ACTH ebenfalls nur geringgradig erhöht ist. Allerdings ist der normale *24-Stunden-Rhythmus* der Kortikosteroidsekretion bereits aufgehoben, so daß das Integral der täglichen ACTH- und Kortikosteroidsekretion erhöht ist. In der 2. Phase sind die ACTH-Spiegel mit einer proportionalen Steigerung der Kortikosteroidsekretion deutlich erhöht, während in der Endphase die ACTH-Spiegel exzessiv hoch sind. Die letztere exzessive ACTH-Sekretion führt zu keiner wesentlichen weiteren Steigerung der Cortisolsekretion; dabei sezerniert die NNR unter der maximalen ACTH-Stimulierung vermehrt Mineralokortikoide (Corticosteron, DOC), was die klinische Beobachtung des zusätzlichen Mineralokortikoidsyndroms erklärt (149).

Die Fehleinstellung der Rückkopplung von Kortikosteroidspiegeln und CRH-ACTH-Sekretion wird diagnostisch mit dem *Dexamethason-Suppressionstest* erfaßt, wobei jedoch bei emotioneller Instabilität der Patienten oder bei Depressiven die Dexamethason-Suppression ebenfalls ausbleiben kann (Tab.11.7). Differentialdiagnostisch wichtig ist, daß die supprimierte endogene ACTH-Sekretion beim autonomen NNR-Tumor durch CRH (Tab.11.7) nicht zu stimulieren ist, während CRH beim Cushing-Syndrom mit bilateraler NNR-Hyperplasie die ACTH- und Kortikosteroidsekretion steigert (99, 100). Im *Streß* (Insulinhypoglykämie, Operationen) kommt es allerdings auch beim Cushing-Syndrom mit bilateraler NNR-Hyperplasie zu keiner weiteren Steigerung des erhöh-

ten Cortisolplasmaspiegels (101). Dagegen wird ein paradoxer, initialer ACTH-Anstieg nach Kortikosteroidapplikation beobachtet (33).

Beim Cushing-Syndrom mit bilateraler NNR-Hyperplasie kommt es nach Totaladrenalektomie in 10-15% der Fälle zum Auftreten eines HVL-Adenoms (*Nelson-Tumor*). Diese immunhistologisch nachweisbar ACTH-haltigen R-Zellenadenome sind gelegentlich bösartig (86). Diese Patienten weisen neben der Sella-vergrößerung extrem hohe ACTH-Spiegel und meist eine intensive Pigmentierung auf. Es ist offen, ob diese HVL-Adenome autonom auftreten oder ob sie als hyperplasiogene Geschwülste durch enthemmte CRH-Stimulation entstehen. Die Tatsache, daß bei Patienten mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz ACTH-produzierende Adenome beobachtet werden können (65), spricht zumindest in diesen Fällen für die hyperplasiogene Adenomentstehung (s. unten).

### Pubertas Praecox

Ein Beispiel für die sekundäre Mehrsekretion von Gonadotropinen ist die zerebrale Pubertas praecox, bei der sich im Gegensatz zur idiopathischen Form ein organischer Hirnbefund (z. B. Tumor) nachweisen läßt. Bei beiden Formen der Pubertas praecox kommt es zu einer vorzeitigen Aktivierung des hypothalamischen GnRH-Pulsgenerators mit verfrüht einsetzender pulsatilem LH- und FSH-Sekretion, was zu einer vorzeitigen Menarche bzw. Pubertät mit Spermio-genese führt. So sind Gonadotropin- und Sexualhormonbefunde, was Pulsatilität und GnRH-Stimulierbarkeit betrifft, mit denen gesunder Erwachsener vergleichbar. – Daneben gibt es eine *gonadotropinunabhängige Pubertas praecox* (183). Es handelt sich in der Regel um ein hereditäres Krankheitsbild, bei dem sich erniedrigte Gonadotropinspiegel ohne die geringsten Hinweise für eine reguläre Pulsatilität nachweisen lassen. Auch führt die Applikation von GnRH nur zu einer geringfügigen Stimulation der Gonadotropine. Dabei findet sich eine zyklische, über Monate stark fluktuierende testikuläre Testosteronsekretion, und in der Hodenbiopsie zeigt sich eine Leydig-Zellhyperplasie (183). Man spricht auch von »Testotoxikose« (183). Die gonadotropinunabhängige Pubertas praecox kann auch bei Mädchen auftreten und ist gelegentlich mit einer fibrösen Knochendysplasie und Café-au-lait-Flecken (McCune-Albright-Syndrom) vergesellschaftet (183).

Im Gegensatz zur zentralen Pubertas praecox, die einer Therapie mit GnRH-Analoga, die zur Hemmung der Gonadotropinsekretion führt (s. Tab.11.3), zugänglich ist (87), ist die »Testotoxikose« nur durch Blockade der Steroidogenese beeinflussbar (183). Unter *Pseudopubertas praecox* versteht man dagegen die autonome Mehrsekretion von Androgenen oder Östrogenen bei hormonaktiven Nebennieren- oder Gonadentumoren bzw. bei adrenalen Enzymdefekten (110).

### Zur endokrinen Autonomie der anderen hormonaktiven HVL-Adenome

Generell ist die Frage, ob HVL-Adenome als *hyperplasiogene* oder als *autonome* Geschwülste aufzufas-

sen sind, für den Einzelfall noch schwer zu beurteilen: Bei Fortfall eines peripheren Hormons, z.B. des Schilddrüsenhormons, kommt es durch den Rückkopplungsmechanismus (s. Abb. 11.3) zu Mehrsekretion des glandotropen HVL-Hormons TSH. Bei lang bestehender primärer Hypothyreose kann es zu funktionell aktiven *hyperplasiogenen* HVL-Adenomen kommen, die zu Gesichtsfelddefekt führen können (187). In Analogie sind die bei primärer Nebennierenrindeninsuffizienz beobachteten ACTH-produzierenden Adenome (65) oder FSH-produzierenden HVL-Adenome bei Patienten mit primärem Hypogonadismus zu sehen. Hyperplasiogene TSH-produzierende Adenome vermögen gelegentlich auch noch andere HVL-Hormone zu sezernieren. VAN WYK und GRUMBACH haben das Syndrom des »hormonal over-lap« der Rückkopplung zuerst bei einem hypothyreoten Mädchen mit Pubertas praecox und Galaktorrhoe beschrieben.

Auch autonome Hypophysenadenome können *mehrere* Hormone gleichzeitig sezernieren. Am häufigsten ist die Kombination von hGH- und hPRL-Mehrsekretion (83). Eine Mehrsekretion von insgesamt drei Hormonen (hGH, hPRL und ACTH) wurde bis jetzt erst einmal beschrieben (98). TSH- (55) und FSH-produzierende Adenome (180) sind selten. Die Frage, ob es sich bei Prolaktinomen um autonome oder hyperplasiogene Adenome handelt, wird auf S. 316 diskutiert. – Bei der Akromegalie handelt es sich in der Regel um eine autonome Mehrsekretion von hGH. Allerdings finden sich bei weniger als 1% eindeutig hyperplasiogene somatotrophe Adenome, deren Ursache eine ektope GRH-Produktion ist (156).

### Ektopische Hormonproduktion

Ein Cushing-Syndrom kann auch durch *ektopische* ACTH-Sekretion (Abb. 11.7) hervorgerufen werden. Es handelt sich meist um Tumoren (Bronchialkarzinome u. a.), welche zu einer Suppression der eutopischen ACTH-Sekretion führen. Daher sind die ACTH-Plasmaspiegel im Bulbus v. jugularis superior nicht, wie sonst üblich, höher als in peripheren Venen (149). Da auch hier exzessiv hohe ACTH-Spiegel vorliegen, bestehen in diesen Fällen im Gegensatz zum üblichen Cushing-Syndrom eine sehr ausgeprägte hypokaliämische Alkalose (s. oben) und meist eine intensive Pigmentation. Die Genexpression des POMC-Gens unterscheidet sich von der in eutopen corticotropen Hypophysenadenomen (59). Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß bei diesen Patienten häufig ACTH-Moleküle gefunden werden, die sich von nativen ACTH unterscheiden (»big« ACTH, s. S. 297).

Außer ACTH kann auch CRH ektopisch paraneoplastisch gebildet werden (18) und zum Cushing-Syndrom führen (Abb. 11.7).

Diese meist malignen Tumoren können ebenfalls *mehrere* Hormone zugleich produzieren. Eine ektopische Produktion wurde inzwischen nahezu für sämtliche Proteo- und Peptidhormone des Menschen gezeigt (28), wobei die ektopische Glykoproteidhormone (TSH, LH, FSH) – sowie hGH- und hPRL-Produktion allerdings eine Rarität darstellen (36). Zum Beweis einer ektopischen Hormonbildung ist nicht nur der histochemische Hormonnachweis im Gewebe,

sondern der Nachweis der Hormonmessenger-RNS erforderlich (59, 92).

Die Tumoren mit ektopischer Hormonproduktion leiten sich von Zellen der Neuralleiste her, die die Fähigkeit haben, Aminpräkursoren aufzunehmen und zu decarboxylieren (*amine precursor uptake and decarboxylation* = APUD). Man spricht deshalb von sog. Apudomen.

Ektopisch produzierte Hormone führen keineswegs immer zu ausgeprägten klinischen *paraneoplastischen* Syndromen. So sind sie bei einem relativ hohen Prozentsatz von Patienten mit bösartigen Tumoren ohne äquivalente Symptomatologie meßbar, eine Beobachtung, an welche sich diagnostische Hoffnungen der Onkologen knüpfen (95).

### Regulative Mehrsekretion glandotroper Hormone

Eine *regulative* Steigerung der *CRH-* und *ACTH-Sekretion* findet sich bei *Cortisolmangel*, also bei Morbus Addison, nach Adrenalektomie, beim adrenogenitalen Syndrom (dysmorphogenetische Androgenmehrproduktion) und bei diagnostisch-therapeutischer Blockierung der Cortisolsynthese (s. Tab. 11.7) durch Metopiron. Der Tagesrhythmus der ACTH-Sekretion persistiert bei Morbus Addison auf höherem Niveau (68).

Eine *regulative TSH-Mehrsekretion* (s. Abb. 11.3) findet sich dagegen bei *Mangel* an freiem, biologisch aktivem *Schilddrüsenhormon*, z.B. bei primärer Hypothyreose oder zu lang fortgesetzter Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen. Regulativ ist auch die gesteigerte FSH- und LH-Sekretion bei primärem Hypogonadismus und beim Klinefelter-Syndrom.

## Spezielle Pathophysiologie

### Diabetes insipidus

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 ( $280 \pm 6 \text{ mosm/kg [mmol/l]}$ ) auf im Mittel  $295 \pm 15 \text{ mosm/kg (mmol/l)}$  erhöhter Serumosmolalität exzessiv gesteigert. Die freie Wasserclearance  $C_{H_2O}$  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 teils allmählich, teils schlagartig ein; 50% der Patienten scheiden 4–8 l pro Tag aus, 25% mehr als 12 l. In Extremfällen werden bis zu 40 l pro Tag ausgeschieden. 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 Hypokaliämie sowie an Polyurie und Isostenurie bei chronischer Nephritis oder Zystenieren und an die polyurische Phase nach Anurie gedacht werden (159).

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. Es handelt sich um einen ubiquitären *Rezeptordefekt*. So findet man bei diesen Patienten im Gegensatz zu Patienten mit partiellem Faktor-VIII-Mangel keinen Anstieg der Faktor-VIII-Aktivität nach DDAVP (60). Wie beim Pseudohypoparathyreoidismus durch Parathormon läßt sich auch beim renalen Diabetes insipidus die Ausscheidung von zyklischem Adenosinmonophosphat durch ADH in einigen Fällen (hereditäre Form) steigern, in anderen Fällen bleibt der Anstieg von cAMP im Urin aus (111). Mikropunktionsuntersuchungen bei Ratten mit Diabetes insipidus haben gezeigt, daß beim Diabetes insipidus die *fakultative Wasserrückresorption in den distalen Nephronabschnitten* fehlt. – Ein *erworbener* renaler ADH-resistenter Diabetes insipidus kommt z. B. bei tubulärer Schädigung infolge interstitieller Nephritis sowie funktionell bei Hyperkalzämie vor (159).

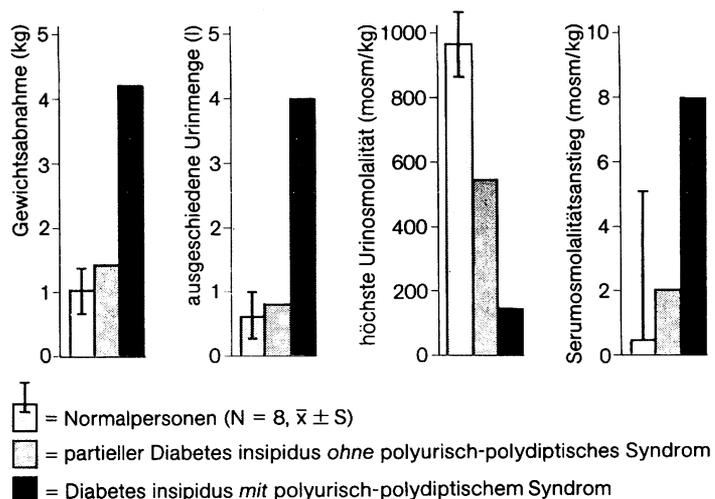
Es scheint eine anatomische oder funktionelle Trennung eines »Durstzentrums« von den zentralen Osmorezeptoren, die für die ADH-Ausschüttung verantwortlich sind, zu bestehen. Es gibt Fälle von *primärer Polydipsie*, bei denen eine bestimmte Osmolalität schon Durst auslöst, aber noch keine ADH-Ausschüttung hervorruft. Umgekehrt können zerebrale Erkrankungen beim funktionellen Ausfall des Durstzentrums eine *chronische Hyperosmolalität* mit *Adipsie* hervorrufen (159). Die *zerebrale Hyponatriämie*, bei der Serumnatriumwerte bis zu 200 mval/l (mmol/l) beobachtet werden, kann chronisch oder passager auftreten. Es handelt sich um eine zentrale Störung der Osmoregulation meist ohne Polyurie und mit inadäquat niedriger ADH-Sekretion.

Die klinischen *Ursachen* des Diabetes insipidus verteilen sich der Häufigkeit nach etwa folgendermaßen: erstens *idiopathisch* 56%, ein Teil davon autoimmun bedingt (145), davon familiär weniger als 1%, und zweitens *symptomatisch: traumatisch* durch Unfälle (zunehmende Häufigkeit) und neurochirurgische Maßnahmen, *Tumoren* (s. Tab. 11.6) und Metastasen (Mammakarzinom, Bronchialkarzinom, maligne Melanome, Meningeome u. a.) etwa 30% und *seltene Ursachen* (Sarkoidose, Tuberkulome, Hand-Schüller-Christian, Gummern). Die mitgeteilten Häufigkeiten von Ursachen des Diabetes insipidus sind auch bei großen Patientenzahlen immer von den Zufälligkeiten der Auswahl des Patientengutes eines Untersuchers abhängig.

### Diagnostik des Diabetes insipidus

- *Durstversuch* (159). Nie länger als 24 Stunden dursten lassen. Das Körpergewicht nicht mehr als 3–5% abnehmen lassen wegen Exsikkosegefahr. Bei Gesunden steigen das spezifische Gewicht im Urin auf über 1,020 und die Urinosmolalität auf über 800 mosm/kg (mmol/l) (Abb. 11.8).
- *Hickey-Hare-Test* = Carter-Robbins-Test (159). Der Patient wird zunächst mit 20 ml Wasser oder Tee pro kg Körpergewicht belastet und die Urinausscheidung alle 15 Minuten gemessen. Die Ausscheidung soll mehr als 5 ml pro Minute betragen. Von der 60.–90. Minute nach Beginn der Wasserbelastung an werden über 45 Minuten 0,25 ml einer 2,5%igen (428 mmol/l) NaCl-Lösung pro kg Körpergewicht gleichmäßig intravenös infundiert (Abb. 11.9). 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 der Urinosmolalität aus. 30 Minuten nach Beendigung der Infusion der hypertonen Kochsalzlösung wird bei Diabetes insipidus ADH, z. B. 1 Amp. DDAVP (Minirin, s. Tab. 11.3) intravenös injiziert. Nur bei renalem Diabetes insipidus unterbleiben daraufhin der Anstieg des spezifischen Gewichtes und die Abnahme des

Abb. 11.8 Durstversuch: Bei *Normalpersonen* steigt die Urinosmolalität bei gleichbleibender Serumosmolalität und geringer Gewichtsabnahme bzw. kleinem Urinvolumen. Bei *partiellm Diabetes insipidus* ist der inadäquate Anstieg der Urinosmolalität der deutlichste Befund. Bei *komplettem* Diabetes insipidus findet sich praktisch kein Anstieg der Urinosmolalität bei deutlichem Anstieg der Serumosmolalität mit hohem Urinvolumen und beträchtlicher Gewichtsabnahme



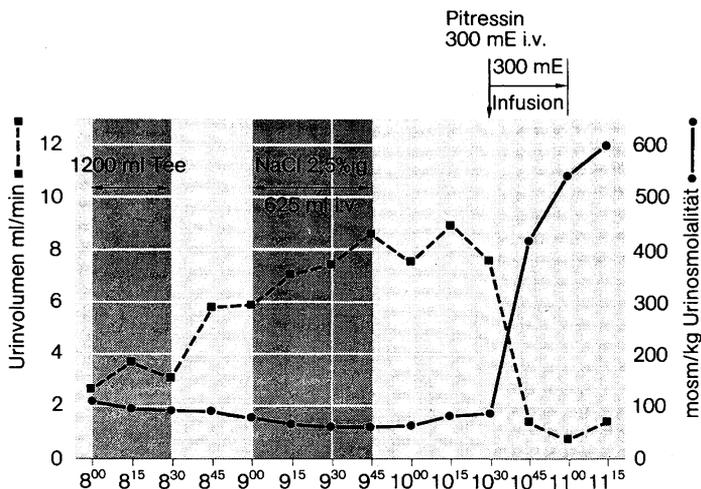


Abb. 11.9 Carter-Robbins-Test, Durchführung s. Text. Die Infusion von 2,5%iger NaCl-Lösung führt nicht zur Antidiurese, das Urinvolumen steigt sogar noch, die Urinosmolalität steigt nicht an: Diese Befunde beweisen den *Diabetes insipidus*. Der zugrundeliegende *ADH-Mangel* wird durch die nachfolgende ADH-Gabe (Pitressin) dokumentiert, die zu einem prompten Anstieg der Urinosmolalität führt

Urinvolumens. Bei ADH-Mangel-Diabetes-insipidus ist durch Injektion von ADH das spezifische Gewicht akut nicht über 1,018–1,020 zu steigern.

- *Nicotintest*. Die i. v. Gabe von Nicotinsalicylat führt zum Anstieg der ADH-Sekretion. Nicht zuletzt wegen seiner Nebenwirkungen (Nausea, Kollaps) gilt der Test als überholt.

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 Antidiurese ausbleibt. So kann bei diesen Fällen der Carter-Robbins-Test täuschen.

Wichtig ist ferner, daß Fälle mit *partiellm Diabetes insipidus* vorkommen, bei denen das spezifische Gewicht auch höher als das beim kompletten Diabetes insipidus zu findende spezifische Gewicht von < 1,005 sein kann (159). In diesen Fällen ist die Urinosmolalität zwar höher als die Plasmaosmolalität, erreicht aber bei Dehydratation niemals Maximalwerte (159). - 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. Die Erklärung dieses Phänomens ist nicht ganz einfach. Sicher ist, daß Kortikosteroide und Wachstumshormon, an denen es bei der HVL-Insuffizienz mangelt, das Glomerulusfiltrat und die Nierendurchblutung steigern.

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. Beim Menschen führt die Destruktion der Nuclei supraopticus und paraventricularis bzw. des Tractus supraopticohypophysialis oberhalb der Eminentia mediana zu einem permanenten Diabetes insipidus. Bei Destruktion des Hypophy-

senhinterlappens oder des Tractus supraopticohypophysialis unterhalb der Eminentia mediana entsteht ein transients oder partieller Diabetes insipidus. Der postoperative Diabetes insipidus ist wegen seiner außerordentlichen *Instabilität* schwierig zu behandeln. 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. Ein therapeutisch nahezu unlösbares Problem ist gegeben, wenn neben dem Diabetes insipidus auch eine Zerstörung des „Durstzentrums“ besteht. Dies wird gelegentlich bei Patienten mit Kraniopharyngeomen beobachtet, bei denen ausgeprägte Hyponatriämien und auf der anderen Seite schwere Exsikkose mit Koma kurzfristig hintereinander beobachtet werden (178).

*Therapeutisch* ausreichend ist eine Reduktion des Urinvolumens bis zu dem Punkt, wo der Patient durch seinen Diabetes insipidus nicht mehr in seiner Nachtruhe gestört wird. Synthetische Derivate mit verlängerter antidiuretischer Wirkung, wie DDAVP (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin) haben sich in der letzten Zeit bewährt. Bei Bewußtlosigkeit kann DDAVP auch intravenös gegeben werden. Salidiuretika vom Chlorothiazidtyp und das orale Antidiabetikum Chlorpropamid sind ebenfalls therapeutisch wirksam. Dabei scheint Chlorpropamid nicht selbst antidiuretisch zu wirken, sondern potenziert die Wirkung der minimalen restlichen ADH-Mengen (159). Bei genetischem Diabetes insipidus ist Chlorpropamid daher nicht wirksam. Da Chlorpropamid bereits minimale ADH-Mengen potenziert, welche der Osmoregulation entzogen sind, kommt es bei einem Teil der unter dieser Behandlung stehenden Zuckerkranken (4%) zu Hyponatriämie und Hypoosmolalität. Carbamazepin stimuliert die verbliebene ADH-Sekretion, während Clofibrat ebenso wie Chlorpropamid die ADH-Wirkung potenziert; diese beiden Medikamente werden jetzt ebenfalls zur Behandlung des Diabetes insipidus eingesetzt (159).

## Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, Panhypopituitarismus

Das klinische Bild der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz ist verschieden, 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.

Anders sind die Verhältnisse bei *langsamer* Entwicklung des Krankheitsbildes, z. B. durch ein HVL-Adenom (s. Tab. 11.6) oder beim *Sheehan-Syndrom* (s. unten). Hier fallen im allgemeinen zuerst die Gonadotropine und das Wachstumshormon 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 oft nicht bemerkt werden. Verlust der Pubes, Minderung des Bartwuchses, Minderung der Achsel- und Körperbehaarung, eine Atrophie der Haut, die dünn, weich, faltig und wachstartig wird (leichte Anämie und Pigmentationsverlust), formen das Bild. Die zumeist später hinzukommende *sekundäre Hypothyreose* äußert sich

in Kälteempfindlichkeit, Obstipation, Müdigkeit, einer langsamen, monotonen Sprache und einem Psychosyndrom (147), 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.

Bei Substitution mit Kortikosteroiden, Schilddrüsenhormonen und Sexualhormonen wird der Mangel der übrigen HVL-Hormone (GH, PRL) rein klinisch außer bei Kindern (Hypoglykämie, *Minderwuchs*, s.S.312) nicht bemerkt. Chronischer GH-Mangel scheint eine protektive Wirkung gegenüber obliterierenden Gefäßerkrankungen zu haben (93). – Die *Simmondsche Kachexie* wird heute besser chronische HVL-Insuffizienz genannt, da  $\frac{1}{2}$  der Fälle nicht kachektisch, sondern eher leicht adipös sind. Eine Kachexie spricht viel eher für das Vorliegen einer *Anorexia mentalis*, die differentialdiagnostisch abgegrenzt werden muß. Bei der Anorexia mentalis findet sich zwar eine teilweise Minderfunktion des Endokriniums (123), Amenorrhoe bei normaler Sexualbehaarung

Tabelle 11.7 Angriffspunkte und Wirkungsbereich endokrinologischer Methoden zur Untersuchung hypothalamisch-hypophysärer Erkrankungen

1. Basale Hormonspiegel					
Bestimmung der (glandotropen) HVL-Hormone	ACTH	TSH	LH, FSH	GH	Prolactin
Bestimmungen der peripheren Hormone	Cortisol (Tagesrhythmus)	Thyroxin Trijodthyronin	Testosteron Östrogene Progesteron	Somatomedin C (IGF I)	
2. Stimulationsteste					
Stimulation der Achse Hypothalamus-HVL-periphere Drüse	Insulinhypoglykämie	-	Clomiphen	Insulinhypoglykämie Clonidin Arginin	Insulinhypoglykämie Metoclopramid***
Entzug peripherer Hormone = Stimulation von Hypothalamus-HVL	Metopiron	Antithyreoidale Substanzen		-	-
Stimulation des HVL durch hypophysiotrope Hormone	CRH*	TRH	GnRH	GRH (TRH und GnRH**)	TRH
Stimulation der peripheren Drüsen durch glandotrope Hormone	ACTH-Belastung	TSH-Belastung	hCG-Belastung	-	-
3. Suppressionsteste					
Suppression der Achse Hypothalamus-HVL-periphere Drüse	Dexamethason	T <sub>3</sub> -(T <sub>4</sub> )-Suppression	-	Orale Glucosebelastung	
Suppression des HVL durch Hypophysiotrope Inhibiting Hormone (Faktoren)	-	Dopamin Somatostatin	GnRH-Antagonisten	Somatostatin (Dopamin**)	Dopamin, Dopaminagonisten

\* Bis vor kurzem wurde anstelle des CRH das Lysin-Vasopressin (CRF-Aktivität) diagnostisch eingesetzt.

\*\* Nur bei Akromegalen

\*\*\* Stimuliert indirekt durch Blockade der PIF-Wirkung

(188), Grundumsatzminderung usw., wie sie ganz entsprechend bei der Hungerdystrophie gesehen wird. Für die Differentialdiagnose von Anorexia mentalis und HVL-Insuffizienz eignen sich die Bestimmungen der Plasma-hGH-Spiegel bzw. der Insulinhypoglykämietest (Tab. 11.7). Die Wachstumshormonspiegel sind häufig infolge des psychopathologisch bedingten Fastens erhöht. Der Anstieg der Plasmakortikosteroide und der GH-Spiegel auf den Insulin-Hypoglykämie-Streß ist normal.

Zu den Ursachen der HVL-Insuffizienz, die in Tab. 11.6 zusammengefaßt sind, gehört das *Sheehan-Syndrom*. Es handelt sich um eine nach starken postpartalen Blutverlusten auftretende Nekrose des HVL. Während der Schwangerschaft nimmt das Hypophysenvolumen auf Kosten der lactotrophen Zellen um 70% zu (36), wobei die Gefäßversorgung nicht Schritt halten kann. Diese „letzte Wiese“-Situation erklärt die Nekrose des HVL bei dem durch Blutverlust bedingten Blutdruckabfall. Gelegentlich findet sich bei diesen Patienten eine röntgenologisch verhältnismäßig kleine Sella.

Auch andere Schockzustände (Verbrennungsschock) können HVL-Nekrosen verursachen. Ein Diabetes insipidus kommt beim Sheehan-Syndrom nur ausnahmsweise vor (4). 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, sind aber in der Regel nicht in der Lage, ihr Kind zu stillen, und haben zunächst jahrelang ausschließlich eine postpartal persistierende Amenorrhoe, bis sich zum Teil erst nach einem Jahrzehnt das Vollbild der chronischen HVL-Insuffizienz einstellt.

**Diagnostik der HVL-Insuffizienz.** Die Untersuchung der HVL-Funktion hat vier Ziele:

- Feststellung des *hormonellen Defizits* und *quantitativ* richtige Festlegung der erforderlichen *Substitutionsbehandlung*,
- Beurteilung der *Belastbarkeit* des Patienten und der hypophysären Reserve in *Streßsituationen*,
- Differentialdiagnose von *hypothalamisch* und *hypophysär* bedingter HVL-Insuffizienz und
- Ausschluß einer primären Insuffizienz der peripheren Drüsen.

Eine *Übersicht* über die hierfür zur Verfügung stehenden *Laboratoriumsmethoden* gibt Tab. 11.7: Das zu substituierende *Hormondefizit* wird nicht durch direkte Bestimmung der HVL-Hormone, sondern durch Messung der peripheren Hormone im Serum quantitativ ermittelt oder klinisch festgelegt. Zur Beurteilung der *Streßfähigkeit* bzw. der CRH-ACTH-NNR-Achse eignet sich der Insulinhypoglykämietest (101) mit Bestimmung des Cortisolanstiegs, wobei dieser Test zugleich die Dynamik der PRL- und GH-Sekretion beurteilen läßt. Die *Reserve* der HVL-Funktion (Tab. 11.7) läßt sich testen durch den Entzug peripherer Hormone (z. B. Metopirontest), durch Stimulation des HVL mit hypophyseotropen Hormonen - CRH (99, 179), TRH (101), GnRH (101), GRH (176), die auch zusammen gegeben werden können (53, 151) - sowie durch medikamentöse Stimulation (101) der Achse Hypothalamus-HVL-periphere Drüse (Tab.

11.7). - Wie der Gonadotropinmangel bei der chronischen HVL-Insuffizienz die klinische Symptomatik anführt, so ist auch der biochemische Nachweis einer Mindersekretion von Gonadotropinen ein Frühzeichen für eine HVL-Insuffizienz. Ein noch empfindlicherer Indikator für eine beginnende HVL-Insuffizienz ist die fehlende Stimulierbarkeit der hGH-Sekretion (101).

Die differentialdiagnostische Frage, ob eine *hypothalamische* oder eine *hypophysäre* Ursache für eine HVL-Insuffizienz vorliegt, ist im Prinzip durch Stimulation des HVL mit hypophyseotropen Hormonen (Tab. 11.7) klärbar. Dabei hat sich gezeigt, daß auch bei HVL-Adenomen mit primär intrasellärem Sitz die Ursache der resultierenden HVL-Insuffizienz relativ häufig in einer direkten Hypothalamusschädigung oder einer Okklusion der portalen Hypophysenstielgefäße (121) durch den Tumor (Abb. 11.10) zu suchen ist, was an dem erhaltenen Anstieg der HVL-Hormone Prolactin, TSH bzw. LH bei TRH- bzw. GnRH-Stimulation zu erkennen ist. In diesen Fällen fallen die am Hypothalamus angreifenden Stimulationsteste (Tab. 11.7) pathologisch aus. In dieser Situation ist häufig der basale PRL-Spiegel schon erhöht, was durch die fehlende hypothalamische Hemmung erklärt ist (Abb. 11.10). Zum Ausschluß einer *primären* Insuffizienz der peripheren Drüsen dienen neben der Messung der ggf. regulativ erhöhten Basalspiegel der HVL-Hormone Stimulationsteste mit glandotropen Hormonen (Tab. 11.7).

Die *Substitutionstherapie* bei Patienten mit HVL-Insuffizienz, z. B. nach Operation eines HVL-Adenoms, wird in vielen Fällen nicht ausreichend und konsequent genug durchgeführt. 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 verlangt.

### Hypophysärer Minderwuchs

Bei *hGH-Mangel*, der *isoliert* oder im Rahmen einer *HVL-Insuffizienz* bestehen kann, resultiert ein verlangsames, aber nicht vollständig fehlendes Wachstum der Kinder, das über das normale Pubertätsalter hinaus fortschreiten kann, da der Epiphysenschluß verzögert ist. Bei *hypophysärem Minderwuchs* mit HVL-Insuffizienz wird der Gonadotropinmangel erst im Pubertätsalter klinisch manifest. Der TSH-Mangel macht sehr selten Symptome, vor allem reicht die autonome Schilddrüsenaktivität aus, um einen Kretinismus zu verhindern. NNR-Insuffizienz Krisen sind auch bei Streßzuständen verhältnismäßig selten. Klinisch fallen 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). Diese Patienten werden jetzt mit zunehmender Häufigkeit einer Schnittentbindung zugeführt.

Für die **Diagnose** des hypophysären Minderwuchses sind hGH-Serumbestimmungen und das Ausbleiben

der Steigerung der GH-Spiegel beim Insulintoleranztest oder Clonidin-Provokations-Test beweisend. Um den hGH-Mangel sicher zu beweisen, müssen die Provokationsteste nach kurzer Behandlung mit gonadalen Steroiden (Testosteron, Östrogene) wiederholt werden. Mit dem GRH-Test läßt sich die Differentialdiagnose zwischen hypothalamischer und hypophysärer Ursache des hGH-Mangels stellen (75, 173). Bei über der Hälfte der Patienten mit idiopathischem hGH-Mangel handelt es sich um einen endogenen GRH-Mangel.

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. Neuerdings steht auch biosynthetisches hGH zur Therapie zur Verfügung. Die Behandlung mit GRH befindet sich in klinischer Erprobung (158).

Neben den Fällen von hypophysärem Zwerg- oder Minderwuchs bei isoliertem GH-Mangel oder bei HVL-Insuffizienz sind auch die *Wachstumsstörungen* beim Cushing-Syndrom und Myxödem durch einen GH-Mangel bedingt (s. Tab. 11.5). Beim Kleinwuchs der Pygmäen handelt es sich dagegen um einen Defekt der Somatomedin-C (= IGF-I)-Bildung (94). Der gleiche Mechanismus scheint bei dem hypophysären Kleinwuchs mit radioimmunologisch normalen oder erhöhten hGH-Spiegeln eine Rolle zu spielen, der vornehmlich bei sephardischen Juden beobachtet wird (Laron-Zwerge). Ein Minderwuchs kann auch durch ein zwar radioimmunologisch meßbares, aber biologisch inaktives pathologisches GH-Molekül bedingt sein (S. 304). Schließlich ist ein Rezeptordefekt für IGF-I beschrieben. Bei diesen kleinwüchsigen Patienten sind erhöhte hGH- und Somatomedin-C-Spiegel gefunden worden (12).

## Akromegalie und hypophysärer Riesenwuchs

Die klinischen Symptome der *Akromegalie*, welche die Folge einer exzessiven hGH-Sekretion im *Erwachsenenalter* ist, sind in Tab. 11.8 nach ihrer Häufigkeit zusammengestellt (23).

Sellavergrößerung, Kopfschmerzen, Sehstörungen (Chiasmasyndrom) und die seltene Autohypophysektomie durch HVL-Apoplexie sind *lokale Auswirkungen* dieser Erkrankung meist zugrundeliegenden *HVL-Adenome*. Selten (weniger als 1%) ist die ektope GRH-Bildung Ursache der hGH-Mehrsekretion (156). Es handelt sich meist um eosinophile, chromophobe oder Mischzelladenome. Abnahme von Libido und Potenz sowie Amenorrhoe erklären sich meist durch lokale Störung der besonders empfindlichen Gonadotropinsekretion durch das der Krankheit zugrundeliegende HVL-Adenom, gelegentlich durch die gleichzeitige Hyperprolaktinämie.

*Auswirkungen des GH-Exzesses* auf das *Wachstum* lassen sich in *Skelettveränderungen* 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. Relativ häufig sind auch schwere Arthropathien, die zu Invalidisierung der Patienten führen können. – Die *Viszeromegalie* der Patienten ist häufig und klinisch sehr wichtig. Das Herzgewicht (akromegale Kardiomyopathie) 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. Nierengewicht, Glomerulusfiltrat, Nierendurchblutung und extrazelluläres Wasser sind vermehrt (91). Bei 57% der 27 männlichen und bei 72% der 50 weiblichen Akromegalen fanden wir eine blande *Struma*. Zunahme

Tabelle 11.8 Häufigkeit der Symptome der Akromegalie (in Prozent) bei 100 Fällen von *Davidoff* und 77 Fällen v. *Werder* (in Klammern). Ein Strich bedeutet: keine Angaben

Vergrößerung der Akren	100	(100)	Parästhesien	30	-
Sellavergrößerung	93	(100)	Karpaltunnelsyndrom	-	(31)
Kopfschmerz	87	(58)	Gelenkbeschwerden	-	(22)
Mensesanomalien	87	-	Polyphagie	28	-
Amenorrhoe	73	(43)	Hautfibrome	27	-
Grundumsatzerhöhung	70	-	latenter Diabetes mellitus	25	(66)
Sehstörungen (Chiasmasyndrom)	62	(25)	manifeste Diabetes mellitus	12	(2)
Photophobie	12	-	Polydipsie	25	-
Hyperhidrosis	60	(49)	Strumen	25	(64)
Hypertrichosis	53	(27)	Abnahme der Körperbehaarung	7	-
Gewichtszunahme	39	-	Galakthorrhoe	4	(2)
Abnahme der Libido	38	(59)	Hypotonie (< 120 mmHg syst.)	30	-
Asthenie	33	(36)	Hypertonie (> 155 mmHg syst. und 95 mmHg diast.)	-	(50)
psychische Veränderungen	-	(25)	EKG-Veränderungen	-	(38)

der Hautdicke sowie Medianuslähmungen durch Kompression (Karpaltunnelsyndrom) oder durch eine Hypertrophie des Perineuriums runden das Bild ab. Gelegentlich besteht bei Akromegalie eine pathologische *Galactorrhoe*. Für den Einzelfall bleibt zur Zeit meist offen, ob die Hyperprolaktinämie (Abb. 11.10) dabei durch eine Hemmung der PIF-Sekretion oder durch gleichzeitige autonome Mehrsekretion von GH und PRL bedingt ist (91). Daß neben GH auch andere HVL-Hormone bei der Akromegalie vermehrt ausgeschüttet werden können, ist bekannt (98). Die Kortikosteroidsekretion ist zumindest in Einzelfällen vermehrt (91).

Die *Stoffwechselwirkungen der überschüssigen GH-Sekretion* (S.301) äußern sich in dem heute seltener manifesten, dann oft instabilen Diabetes mellitus (Tab.11.8) und der öfter nachweisbaren Minderung der Glucosetoleranz. Persistiert ein Diabetes mellitus nach Hypophysektomie (S.301) bei einem Akromegalen, so spricht man von *metahypophysärem Diabetes mellitus* (Houssay). – Auch beim *Diabetes mellitus* nichtakromegaler Patienten scheinen die GH-Spiegel im Vergleich zu Gesunden erhöht zu sein. – Ein weiterer Stoffwechseleffekt des GH äußert sich in der bei Akromegalen gefundenen *Hyperphosphatämie*, wobei eine Umkehr des normalen Tagesrhythmus des Serumphosphorspiegels beobachtet wird.

Kommt es vor dem Epiphysenschluß, also vor oder während 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.

Die meist klinisch gestellte **Diagnose** der Akromegalie wird durch erhöhte GH-Spiegel, welche unter einer oralen Glucosebelastung nicht supprimierbar sind (s. Tab. 11.7), bewiesen. Die Aktivität der Erkrankung reflektiert sich weniger in der Höhe der hGH-Spiegel, sondern in der Erhöhung der Somatomedin-C-Spiegel (91). Gelegentlich findet sich unter dem Blutzuckeranstieg ein paradoxer Anstieg der hGH-Spiegel. Auch nach L-Dopa-Gabe, die beim Gesunden zu einem Anstieg der GH-Spiegel führt (S.291), beobachtet man bei 50% der Akromegalen einen Abfall der GH-Spiegel, was einen therapeutischen Ansatzpunkt bietet (s.unten). Nach Injektion von TRH, seltener GnRH, wird ebenfalls ein inappropriater Anstieg der GH-Spiegel beobachtet (91). Da die Wirkung dieser hypophysetropen Hormone (s.oben) bei Gesunden sehr spezifisch ist, wurde eine »Degeneration« der Rezeptoren der Membran der HVL-Adenomzellen diskutiert (91). Allerdings findet sich auch bei den meisten Patienten mit ektopischer GRH-Produktion eine weitere Stimulation der hGH-Sekretion durch exogenes TRH, was mit der Rezeptorhypothese schwer in Einklang zu bringen ist (157).

Die *Therapie* der Wahl der Akromegalie ist die transphenoidale Adenomentfernung (91), die bei Patienten mit hGH-Spiegeln unter 50 ng/ml (2,3 nmol/l) in den meisten Fällen zu einer Normalisierung der hGH-Sekretion führt. Bei Patienten mit höheren

hGH-Spiegeln muß in der Regel nachbestrahlt werden, wobei die externe Bestrahlung auch als Primärtherapie eingesetzt wird. Die Bestrahlung mit schweren Partikeln ist nur in einigen wenigen Zentren der Welt möglich, die Implantation von radioaktiven Trägern in die Sella wird nur noch selten durchgeführt. In jedem Fall läßt sich der Therapieeffekt am Absinken der hGH-Spiegel nach Behandlung erkennen. Ferner besteht die Möglichkeit, die Akromegalie medikamentös mit 2-Br- $\alpha$ -ergocryptin, dem langwirksamen Dopaminagonisten, zu behandeln, der in 50% der Fälle zu einer signifikanten Senkung der hGH-Spiegel führt (155).

Die Senkung der GH-Spiegel durch Somatostatin ist jetzt therapeutisch nutzbar, seitdem Depotpräparate zur Verfügung stehen (8). Besonders bei sonst therapieresistenten Fällen hat sich die Behandlung mit s.c. Injektionen von Minisomatostatin (s. Tab.11.3) bewährt (22, 177). – Die Effektivität einer Therapie läßt sich anhand der hGH- und besonders der Somatomedin-C-Spiegel dokumentieren. An der Änderung der klinischen Symptome läßt sich dagegen oft nicht mit Sicherheit entscheiden, ob eine Akromegalie noch aktiv, erfolgreich behandelt oder ausgebrannt ist.

## Hyperprolaktinämie, prolactinproduzierende Adenome (Prolaktinome)

Pathophysiologisch spielt die *verminderte* PRL-Sekretion, die zur Stillunfähigkeit sowie zur Corpus-luteum-Insuffizienz führen kann, keine große Rolle. Im Vordergrund steht die vermehrte PRL-Sekretion, die Hyperprolaktinämie. Aufgrund der für das Prolactin einzigartigen, überwiegend inhibitorischen hypothalamischen Kontrolle können sowohl hypophysäre als auch hypothalamische Erkrankungen zu einer PRL-Mehrsekretion führen (Abb.11.10). Ein prolactinproduzierendes Hypophysenadenom, ein sog. Prolaktinom, kann zu einer Erweiterung oder Destruktion der Sella turcica führen. Bei röntgenologisch normaler Sella turcica kann ein Mikroprolaktinom die Ursache der Hyperprolaktinämie sein. Ist die Sella vergrößert bzw. destruiert, muß allerdings das Prolactin nicht im Tumor selbst gebildet werden. Bei suprasellärer Extension und Kompression des Hypophysenstiels kann PIF die Resthypophyse nicht erreichen, die so enthemmt vermehrt PRL sezerniert. Man spricht von »*Begleithyperprolaktinämie*«. Auch bei suprasellären Prozessen, z.B. Kraniopharyngeomen oder granulomatösen Erkrankungen an der Schädelbasis, ist die Hyperprolaktinämie durch die Zerstörung der PIF-freisetzenden hypothalamischen Zentren bzw. durch eine Störung des PIF-Transports zur lactotrophen Zelle des HVL bedingt. Häufig hat die Hyperprolaktinämie eine medikamentöse Ursache (Tab.11.5). Die Hyperprolaktinämie infolge einer die inhibierende Kontrolle überwiegenden vermehrten hypothalamischen Stimulation ist eher selten. Bei schweren primären Hypothyreosen kann die vermehrte endogene TRH-Sekretion zu einer persistierenden Hyperprolaktinämie führen (36, 174).

Abb. 11.10 Differentialdiagnose der Hyperprolaktinämie.

1. Prolactinproduzierendes Adenom (Prolaktinom) mit Sellavergrößerung.
2. Prolactinproduzierendes Mikroadenom (Mikroprolaktinom) ohne Sellavergrößerung.
3. Suprasellär wachsender Hypophysentumor, der durch Okklusion der Portalgefäße des Hypophysenstiels zur Hemmung des Transports von PIF zum HVL führt («Begleithyperprolaktinämie«).
4. Suprasellärer Tumor (z. B. Kraniopharyngeom) mit Störung der PIF-Bildung.
5. Hypophysenstieldurchtrennung (wie 3.).
6. Pharmakologische Hemmung der PIF-Sekretion bzw. -Wirkung.
7. Vermehrte Sekretion hypothalamischer Faktoren mit PRF-Aktivität (z. B. TRH bei primärer Hypothyreose)

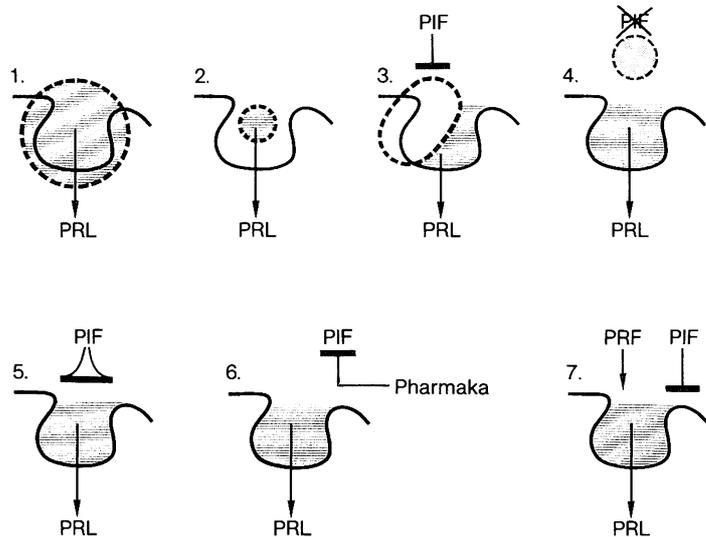
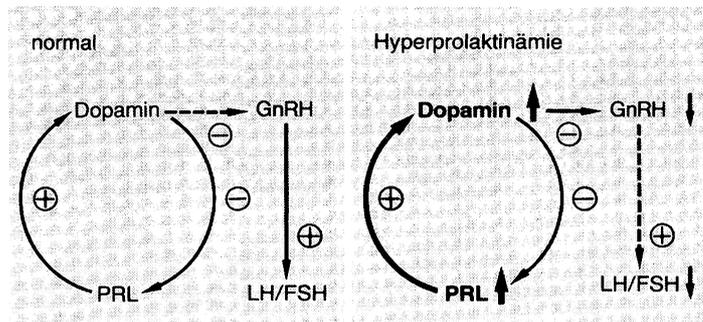


Abb. 11.11 Interaktion zwischen Prolactin- und Gonadotropinsekretion. Links normale Verhältnisse, rechts hyperprolaktinämischer Hypogonadismus. Der PRL-induzierte gesteigerte hypothalamische Dopaminsatz führt, ohne die autonome PRL-Sekretion wesentlich zu beeinflussen, zu einer Hemmung der pulsatischen GnRH-Freisetzung und damit zum hypothalamischen Hypogonadismus



Die klinische Symptomatik der Hyperprolaktinämie ist bei Frauen durch *Amenorrhoe* oder anovulatorische Zyklen geprägt. Dazu finden sich in 70% der Fälle eine *Galaktorrhoe* sowie Störungen der sexuellen Aktivität (174). Auch leichte Virilisierungserscheinungen sind häufig zu beobachten (174). Bei Männern stehen Störungen der sexuellen Aktivität mit *Libido- und Potenzverlust* ganz im Vordergrund, eine Galaktorrhoe ist eher selten (174). Ist die Ursache ein Prolaktinom, so können durch lokale Einwirkungen des Hypophysenadenoms neben weiteren Partialausfällen der HVL-Funktion Gesichtsfeldeinschränkungen durch supraselläre Tumorextension und Kopfschmerzen auftreten (36, 174). Die Ursache der Amenorrhoe bzw. der Libido- und Potenzstörungen ist ein hypothalamischer Hypogonadismus (36, 130). Beim Gesunden hemmt Prolactin über eine Steigerung des hypothalamischen Dopaminsatzes seine eigene Freisetzung. Ferner führt i. v. infundiertes Dopamin zu einer Hemmung der Gonadotropinsekretion (S. 291). Bei der Hyperprolaktinämie ist die hypothalamische *Dopaminkonzentration erhöht* (143), ohne daß dadurch die autonome hypophysäre Prolaktinsekretion beeinflusst wird. Die endogene GnRH-Freisetzung wird allerdings gestört, was zu einem Verlust der pulsatischen Sekretion von LH führt (Abb. 11.11). Der GnRH-Mangel kann allerdings bei langandauernder Hyperprolaktinämie zur sekundären Atrophie der gonadotropen HVL-Zellen führen, die dann gegenüber

einer exogenen GnRH-Applikation refraktär bleiben (36); in der Regel ist die GnRH-stimulierte LH-Sekretion bei der Hyperprolaktinämie nicht eingeschränkt.

Die Hyperprolaktinämie ist keine seltene Erkrankung. So wird die *Häufigkeit* der Hyperprolaktinämie als Ursache einer Amenorrhoe je nach Autor mit 10–40% angegeben (36). Der prolactinproduzierende Hypophysentumor ist das häufigste Hypophysenadenom überhaupt. Nach Einführung der Prolactinbestimmung hat sich herausgestellt, daß ein Großteil der früher als endokrin inaktiv angesehenen Adenome prolactinproduzierende Tumoren waren (36). Von 307 hyperprolactinämischen Patienten waren 49 Männer und 258 Frauen, von denen 133 eine völlig normale und 68 Patientinnen eine gering deformierte Sella turcica, mit einem Mikroadenom vereinbar, aufwiesen. Im Gegensatz zu den Frauen fand sich bei den hyperprolactinämischen Männern nur selten ein Mikroadenom, so daß sich bei den Patienten mit großen Hypophysenadenomen, sog. *Makroprolaktinomen*, kein wesentlicher Geschlechtsunterschied fand (36). Es ist deshalb anzunehmen, daß es sich bei Mikro- und Makroprolaktinomen um zwei verschiedene Krankheitsbilder handelt. Letztere sind bei Männern und Frauen nahezu gleich häufig und zeichnen sich durch eine ausgeprägte Wachstumstendenz aus, wogegen Mikroprolaktinome praktisch ausschließlich bei der Frau vorkommen, wahrscheinlich *östrogenbegünstigt* sind

und keinem ausgeprägten Proliferationsreiz unterliegen (36, 174). Selten sind maligne Prolaktinome, die zu Metastasen im ZNS führen (73).

Der basale Prolaktinspiegel zeigt in der Regel eine gute Korrelation zur Größe des Hypophysenadenoms (36, 174), so daß bei einem extrem erhöhten Prolactinspiegel immer auf ein Makroprolaktinom geschlossen werden kann (174). Ob bei einer Hyperprolaktinämie mit röntgenologisch völlig normaler Sella turcica in jedem Fall ein Mikroprolaktinom vorliegt oder ob es sich um eine funktionelle Hyperprolaktinämie handelt (36, 174), läßt sich derzeit durch keine endokrinologische Funktionsdiagnostik beweisen.

Zur **Differentialdiagnose** der Hyperprolaktinämie (Abb. 11.10) dient neben den Röntgenaufnahmen der Sella turcica einschließlich Tomographie die Computertomographie des Schädels zur Erfassung suprasellärer Prozesse.

Die frühere, rein auf klinischen Beobachtungen beruhende und die Prolactinsekretion nicht berücksichtigende Einteilung der Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Synonyme in Chiari-Frommel-Syndrom, del-Castillo-Syndrom und Forbes-Albright-Syndrom ist nicht mehr berechtigt (36), zumal die Galaktorrhoe ein schlechter Marker für die Hyperprolaktinämie ist. Häufig haben Patienten mit diesem Syndrom völlig normale Prolactinspiegel (36).

Im Gegensatz zu allen anderen HVL-Hormonexzessen ist die Hyperprolaktinämie einer effektiven **medikamentösen Therapie** zugänglich. Das Ergotalkaloid-Derivat 2-Br- $\alpha$ -ergocryptin (Bromocriptin) führt zu einer langanhaltenden Senkung erhöhter PRL-Spiegel, unabhängig von der Ursache der PRL-Mehrsekretion (36, 125, 155). Die medikamentöse Normalisierung der Prolactinspiegel führt beim Mann zu einer Wiederherstellung von Libido und Potenz und bei Frauen zum Wiederauftreten regelmäßiger ovulatorischer Zyklen und ermöglicht dadurch die Schwangerschaft (174). Im Falle einer *Schwangerschaft bei hyperprolaktinämischen Patientinnen* haben regelmäßige endokrinologische und ophthalmologische Kontrollen zu erfolgen, um eine östrogeninduzierte Wachstumsbeschleunigung des lactotrophen Adenoms während der Schwangerschaft nicht zu übersehen (174). So sind Einzelfälle mit akut auftretendem Chiasmasyndrom oder Hypophysenapoplexie während der Schwangerschaft beobachtet worden (36). Um dies zu vermeiden, sollten Patientinnen mit größeren Prolaktinomen, PRL-Spiegeln über 250 ng oder 5000  $\mu$ E/ml (11 nmol/l oder 5000 mE/l), einer partiellen HVL-Insuffizienz oder gar Hinweise für supraselläre Extension in jedem Fall vor einer Schwangerschaft auf transsphenoidalem Weg operiert werden (174).

Die **chirurgische Therapie** ist bei Männern und den Frauen, die nicht schwanger werden wollen, auch dann gelegentlich indiziert, wenn es sich um große Prolaktinome mit suprasellärer Extension handelt, die nach medikamentöser Therapie nicht kleiner werden. Die medikamentöse Therapie ist sonst in diesen Fällen als Primärbehandlung allgemein akzeptiert, da 2-Br- $\alpha$ -ergocryptin nicht nur die PRL-Sekretion hemmt, sondern auch, in Einzelfällen recht dramatisch, zu einer Reduktion der Adenomgröße und zur persistierenden Suppression der Prolactinspiegel führt (174).

## Abkürzungsverzeichnis

ACTH*	= Adrenokortikotropes Hormon
ADH	= Antidiuretisches Hormon = Vasopressin
ANF	= Atrialer natriuretischer Faktor
CCK	= Cholecystokinin
CRH	= »Corticotropin releasing hormone«
DDAVP	= 1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin
DOPA	= L-Dihydroxyphenylalanin
FSH*	= Follikelstimulierendes Hormon
GABA	= $\gamma$ -Aminobuttersäure
GH* = STH	= »Growth hormone« = Somatotropin
GHRH	= »GH release inhibiting hormone« (= SRIF)
GnRH	= Gonadotropin releasing hormone«
GRH	= »GH releasing hormone«
hCG	= Humanes Choriongonadotropin
hCS	= Humanes Chorionsomatotrophin
HHL	= Hypophysenhinterlappen
hPL	= Humanes plazentares Lactogen
HVL	= Hypophysenvorderlappen
IGF	= »Insulin-like growth factor«
LH* =	= Luteinisierendes Hormon = »Interstitial cell stimulating hormone«
LPH	= Lipotropin
MSH	= Melanozytenstimulierendes Hormon
NNR	= Nebennierenrinde
OT	= Oxytocin
PIF	= »Prolactin inhibiting factor«
POMC	= Proopiomelanocortin
PRL*	= Prolactin
PRF	= »Prolactin releasing factor«
RIA	= Radioimmunoassay
RRA	= Radiorezeptorassay
SRIF	= »Somatotropin release inhibiting factor« (= SS-14)
SS-14	= Somatostatin <sub>1-14</sub>
SS-28	= Somatostatin <sub>1-28</sub>
T <sub>4</sub>	= Thyroxin
TDA	= »TSH displacing activity« (= TSI)
TRH	= »Thyrotropin releasing hormone«
TSH*	= Thyreotropin
TSI	= Thyreoidea stimulierende Immunglobuline
T <sub>3</sub>	= Trijodthyronin
VIP	= »Vasoactive intestinal polypeptide«

\* Ein h vor diesen Symbolen bedeutet: »human«. Auf die Empfehlungen der IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (Eur. J. Biochem. 55 [1975] 485) für eine moderne, einheitliche Hormonnomenklatur sei hier hingewiesen.

## Literatur

- Amico, J. A., S. M. Seif, A. G. Robinson: Oxytocin in human plasma: Correlation with neurophysin and stimulation with estrogen. *J. clin. Endocr.* 52 (1981) 988
- Arimura, A., M. D. Culler: Regulation of growth hormone secretion. In Imura, H.: *The Pituitary Gland*. Raven Press, New York 1985 (p. 221)
- Aschoff, J., R. Wever: Über Reproduzierbarkeit circadianer Rhythmen beim Menschen. *Klin. Wschr.* 58 (1980) 232
- Bakiri, F., M. Benmiloud: Antidiuretic function in Sheehan's syndrome. *Brit. Med. J.* 289 (1984) 579
- Barkan, A. L., R. P. Kelch, J. C. Marshall: Isolated gonado-

- trope failure in the polyglandular autoimmune syndrome. *New Engl. J. Med.* 312 (1985) 1535
- 6 Bartter, F.C., W.B. Schwartz: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Amer. J. Med.* 42 (1967) 790
  - 7 Barron, J.L., T.D. Noakes, W. Levy, C. Smith, R.P. Millar: Hypothalamic dysfunction in overtrained athletes. *J. clin. Endocr.* 60 (1985) 803
  - 8 Bauer, W., U. Briner, W. Doepfner, R. Haller, R. Huguenin, P. Marbach, T.J. Petcher, J. Pless: SMS 201-995: A very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci.* 31 (1982) 1133
  - 9 Beck-Peccoz, P., S. Amr, M.M. Menezes-Ferreira, G. Faglia, B.D. Weintraub: Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism. *New Engl. J. Med.* 312 (1985) 1085
  - 10 Berg, D., H.K. Rjosk, F. Jänicke, K. von Werder: Behandlung der hyperprolaktinämischen Amenorrhoe durch pulsatile Gabe von Gonadotropin Releasing-Hormonen. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 43 (1983) 686
  - 11 Bergquist, C., S.J. Nillius, L. Wide: Intranasal gonadotropin-releasing hormone agonist as a contraceptive agent. *Lancet* 1979/II, 215
  - 12 Bierich, J.R., H. Moeller, M.B. Ranke, R.G. Rosenfeld: Pseudopituitary dwarfism due to resistance to somatomedin: A new syndrome. *Europ. J. Pediatr.* 142 (1984) 186
  - 13 Bitensky, L., J. Alagband-Zadeh, J. Chayen: Studies on thyroid stimulating hormone and the long-acting thyroid stimulating hormone. *Clin. Endocr.* 3 (1974) 363
  - 14 Body, J.J., C. Muquard, A. Borkowski: The human chorionic gonadotropin-like substance in the plasma of normal nonpregnant subjects is not modulated by the gonadotropin-releasing-hormone. *J. clin. Endocr.* 52 (1981) 1249
  - 15 Burman, K.D., J.R. Baker: Immune mechanism in Graves' Disease. *Endocr. Rev.* 6 (1985) 183
  - 16 Campbell, P.J., G.B. Bolli, P.E. Cryer, J.E. Gerich: Pathogenesis of the dawn phenomenon in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 312 (1985) 147
  - 17 Cardinali, D.P.: Melatonin. A mammalian pineal hormone. *Endocr. Rev.* 2 (1981) 327
  - 18 Carey, R.M., S.K. Varma, C.R. Drake, M.O. Thorner, K. Kovacs, J. Rivier, W. Vale: Ectopic secretion of corticotropin-releasing factor as a cause of Cushing's syndrome. *New Engl. J. Med.* 311 (1984) 13
  - 19 van Cauter, E., R. Leclercq, L. Vanhaelst, J. Golstein: Simultaneous study of cortisol and TSH daily variations in normal subjects and patients with hyperadrenocorticism. *J. clin. Endocr.* 39 (1974) 645
  - 20 van Cauter, E., S. Refetoff: Evidence for two subtypes of Cushing's disease based on the analysis of episodic cortisol secretion. *New Engl. J. Med.* 312 (1985) 1343
  - 21 Chin, W.W.: Organization and expression of glycoprotein hormone genes. In Imura, H.: *The Pituitary Gland*. Raven Press, New York 1985 (p. 103)
  - 22 Ch'ng, L.J.C., L.M. Sandler, M.E. Kraenzlin, M. Burrin, G.F. Joplin, S.R. Bloom: Long term treatment of acromegaly with a long acting analogue of somatostatin. *Brit. Med. J.* 290 (1985) 284
  - 23 Davidoff, L.M.: Studies in acromegaly. The anamnesis and symptomatology in one hundred cases. *Endocrinology* 10 (1926) 461
  - 24 Deneff, C., M. Andries: Evidence for paracrine interaction between gonadotrophs and lactotrophs in pituitary cell aggregates. *Endocrinology* 112 (1983) 813
  - 25 Dent, R.R.M., C. Guilleminault, L.H. Albert, B.I. Posner, B.M. Cox, A. Goldstein: Diurnal rhythm of plasma immunoreactive  $\beta$ -endorphine and its relationship to sleep stages and plasma rhythms of cortisol and prolactin. *J. clin. Endocr.* 52 (1981) 942
  - 26 Désir, D., E. van Cauter, V.S. Fang, E. Martino, C. Jadot, J.-P. Spire, P. Noel, S. Refetoff, G. Copinschi, J. Golstein: Affects of »Jet Lag« on hormonal patterns. I. Procedures, variations in total plasma proteins, and disruption of adrenocorticotropin-cortisol periodicity. *J. clin. Endocr.* 52 (1981) 628
  - 27 Döhler, K.-D., A. von zur Mühlen, O.F. Wagner, Ch. Lucke, H.K. Weitzel, T. Hashimoto: Thyroid-stimulating hormone. In Chayen, J., L. Bitenski: *Cytochemical Bioassays*. Marcel Dekker, New York 1983
  - 28 Douglass, J., O. Civeli, E. Herbert: Polypeptide gene expression: Generation of diversity of neuroendocrine peptides. *Ann. Rev. Biochem.* 53 (1984) 665
  - 29 Eigenmann, J.E., D.F. Patterson, E.R. Froesch: Body size parallels insulin-like growth factor I levels but not growth hormone secretory capacity. *Acta endoc.* 106 (1984) 448
  - 30 Eversmann, T., M. Gottsmann, E. Uhlich, G. Ulbrecht, K.v. Werder, P.C. Scriba: Stress and pituitary hormone secretion. *Aviat. Space Environ. Med.* 49 (1978) 53
  - 31 Farese, R.V.: Phosphoinositide metabolism and hormone action. *Endocr. Rev.* 4 (1983) 78
  - 32 Fehm, H.L., K.H. Voigt, G. Kummer, R. Lang, E.F. Pfeiffer: Differential and integral corticosteroid feedback effects on ACTH secretion in hypoadrenocorticism. *J. Clin. Invest.* 63 (1979) 247
  - 33 Fehm, H.L., K.H. Voigt, R.E. Lang, K.E. Beinert, G.W. Kummer, E.F. Pfeiffer: Paradoxical ACTH response to glucocorticoids in Cushing's disease. *New Engl. J. Med.* 297 (1977) 904
  - 34 Ferin, M., D. van Vugt, S. Wardlaw: The hypothalamic control of the menstrual cycle and the role of endogenous opioid peptides. *Rec. Prog. Horm. Res.* 40 (1984) 441
  - 35 Fisher, D.A., A.H. Klein: Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *New Engl. J. Med.* 304 (1981) 702
  - 36 Flückiger, E., E. del Pozo, K. von Werder: *Prolactin, Monographs in Endocrinology*, vol. 23. Springer, Berlin 1982
  - 37 Geenen, V., J.J. Legros, M.T. Hazee-Hagelstein, F. Louis-Kohn, M.J. Lecomte-Yerna, A. Demoulin, P. Franchimont: Release of immunoreactive oxytocin and neurophysin I by cultured luteinizing bovine granulosa cells. *Acta Endocr.* 110 (1985) 263
  - 38 Gerich, J.E., M. Lorenzi, V. Schneider, J.H. Karam, J. Rivier, R. Guillemin, P.H. Forsham: Effects of somatostatin on plasma glucose and glucagon levels in human diabetes mellitus: Pathophysiologic and therapeutic implications. *New Engl. J. Med.* 291 (1974) 544
  - 39 Gewirtz, G., B. Schneider, D.T. Krieger, R.S. Yalow: Big ACTH: Conversion to biologically active ACTH by trypsin. *J. clin. Endocr.* 38 (1974) 227
  - 40 Gerzer, R.: Das Herz, ein endokrines Organ: Die Entdeckung eines neuen Hormons. *Klin. Wschr.* 63 (1985) 529
  - 41 Gil-Ad, I., E. Topper, Z. Laron: Oral clonidine as a growth hormone stimulation test. *Lancet* 1979/I, 278
  - 42 Giordano, G., J.J. Van Wyk, F. Minuto: *Somatomedins and Growth*. Academic Press, London 1979
  - 43 Gourmelen, M., Y. Le Bouc, F. Girard, M. Binoux: Serum levels of insulin-like growth factor (IGF) and IGF binding protein in constitutionally tall children and adolescents. *J. clin. Endocr.* 59 (1984) 1197
  - 44 Griffing, G.T., T. McIntosh, B. Berelowitz, M. Hudson, R. Salzman, J.A.E. Manson, J.C. Melby: Plasma  $\beta$ -endorphin levels in primary aldosteronism. *J. clin. Endocr.* 60 (1985) 315
  - 45 Grossman, A., G.M. Besser, J.J. Milles, P.H. Baylis: Inhibition of vasopressin release in man by an opiate peptide. *Lancet* 1981/I, 1108
  - 46 Grossman, A., W.A. Stubbs, R.C. Gaillard, G. Delitala, L.H. Rees, G.M. Besser: Studies of the opiate control of prolactin, GH and TSH. *Clin. Endocr.* 14 (1981) 381
  - 47 Guillemin, R., P. Brazeau, P. Böhlen, F. Esch, N. Ling, W.B. Wehrenberg, B. Bloch, C. Mouglin, F. Zeytin, A. Baird: Somatocrinin, the growth hormone releasing factor. *Rec. Progr. Horm. Res.* 40 (1984) 233
  - 48 Hale, A.C., S.J. Ratter, S.J. Tomlin, N. Lytras, G.M. Besser, L.H. Rees: Measurement of immunoreactive  $\gamma$ -MSH in human plasma. *Clin. Endocr.* 21 (1984) 139
  - 49 Hays, R.M.: Agents affecting the renal conservation of water. In Goodman Gilman, A., L.S. Goodman, T.W. Rall, F. Murad: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Mac Millan, New York 1985 (p. 908)
  - 50 Herz, A.: Neuroendokrinologische Aspekte der Endorphine. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 86 (1980) 4
  - 51 Hintz, R.L., F. Liu, E. Rinderknecht: Somatomedin-C shares the carboxy-terminal antigenic determinants with insulin-like growth factor-I. *J. Clin. Endocr.* 51 (1980) 672

- 52 Hoffman, A.R., W.F. Crowley: Induction of puberty in men by long-term pulsatile administration of low-dose gonadotropin-releasing-hormone. *New Engl. J. Med.* 307 (1982) 1237
- 53 Holl, R., H.L. Fehm, W.D. Hetzel, E. Heinze, K.H. Voigt: Globaler Hypophysenstimulationstest mit Releasing-Hormonen. *Dtsch. med. Wschr.* 110 (1985) 953
- 54 Holzer, H.: Intrazelluläre Regulation des Stoffwechsels. *Naturwissenschaften* 50 (1963) 260
- 55 Horn, K., F. Erhardt, R. Fahlbusch, C.R. Pickardt, K. von Werder, P.C. Scriba: Recurrent thyrotoxic goiter and galactorrhea-amenorrhea syndrome due to an autonomous thyrotropin and prolactin producing pituitary adenoma. *J. clin. Endocr.* 43 (1976) 137
- 56 Ishizuka, B., M.E. Quigley, S.S.C. Yen: Pituitary hormone release in response to food ingestion: evidence for neuroendocrine signals from gut to brain. *J. Clin. Endocr.* 57 (1983) 1111
- 57 Jackson, I.M.D.: Thyrotropin releasing hormone. *New Engl. J. Med.* 306 (1982) 145
- 58 Jordan, R.M., J.W. Kendall, C.W. Kerber: The primary empty sella syndrome. *Amer. J. Med.* 62 (1977) 569
- 59 de Keyser, Y., X. Bertagna, F. Lenne, F. Girard, J.-P. Luton, A. Kahn: Altered proopiomelanocortin gene expression in adrenocorticotropin-producing nonpituitary tumors. Comparative studies with corticotropic adenomas and normal pituitaries. *J. clin. Invest.* 76 (1985) 1892
- 60 Kobrinsky, N.L., E.D. Israels, M.S. Cheang, J.J. Doyle, J.S.D. Winter, R.D. Walker, A.J. Bishop: Absent factor VIII response to synthetic vasopressin analogue (DDAVP) in nephrogenic diabetes insipidus. *Lancet* 1985/I, 1293
- 61 Koppeschaar, H.P.F., R.J.M. Croughs, J.H.H. Thijssen, F. Schwarz: Sodium valproate and cyproheptadine may independently induce a remission in the same patient with Cushing's disease. *Acta Endocr.* 104 (1983) 160
- 62 Kourides, I.A., J.A. Gurr, O. Wolf: The regulation and organization of thyroid stimulating hormone genes. *Rec. Progr. Horm. Res.* 40 (1984) 79
- 63 Kovacs, K., E. Horvath: Morphology of adeno-hypophysial cells and pituitary adenomas. In Imura, H.: *The Pituitary Gland*. Raven Press, New York 1985 (p. 25)
- 64 Knobil, E., T.M. Plant, L. Wildt, P.E. Belcher, G. Marshall: Control of the rhesus monkey menstrual cycle: permissive role of the hypothalamic gonadotrophin in releasing hormone. *Science* 207 (1980) 137
- 65 Krautli, B., J. Müller, A.M. Landolt, F. von Schulthess: ACTH-producing pituitary adenomas in Addison's disease: two cases treated by transsphenoidal microsurgery. *Acta Endocr.* 99 (1982) 357
- 66 Krieger, D.T.: Physiopathology of Cushing's disease. *Endocr. Rev.* 4 (1983) 22
- 67 Krieger, D.T.: Glandular end organ deficiency associated with secretion of biologically inactive pituitary peptides. *J. clin. Endocr.* 38 (1974) 964
- 68 Krieger, D.T., G.P. Gewirtz: The nature of the circadian periodicity and suppressibility of immunoreactive ACTH levels in Addison's disease. *J. clin. Endocr.* 39 (1974) 46
- 69 Krieger, D.T., S. Glick: Absent sleep peak of growth hormone release in blind subjects: Correlation with sleep EEG stages. *J. clin. Endocr.* 33 (1971) 847
- 70 Krieger, D.T., J.B. Martin: Brain peptides. I (First of two parts). *New Engl. J. Med.* 304 (1981) 876; II (Second of two parts) 304 (1981) 944
- 71 Lamberts, S.W.J., S.A. De Lange, S.Z. Stefanko: Adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas originate from the anterior or the intermediate lobe in Cushing's disease: differences in the regulation of hormone secretion. *J. clin. Endocr.* 54 (1982) 286
- 72 Landgraf, R., M.M.C. Landgraf-Leurs, A. Weissmann, R. Hörl, K. v. Werder, P.C. Scriba: Prolactin: A diabetogenic hormone. *Diabetologia* 13 (1977) 99
- 73 Landgraf, R., G. Rieder, P. Schmiedek, D. Clados, K. Bise, K. von Werder: Hormone-active intradural spinal metastasis of a prolactinoma - a case report. *Klin. Wschr.* 63 (1985) 379
- 74 Lang, J.: Surgical anatomy of the hypothalamus. *Acta Neurochir.* 75 (1985) 5
- 75 Laron, Z., R. Keret, B. Bauman, A. Pertzalan, Z. Ben-Zeev, D.B. Olsen, A.M. Comaru-Schally, A.V. Schally: Differential diagnosis between hypothalamic and pituitary hGH deficiency with the aid of synthetic GH-RH 1-44. *Clin. Endocr.* 21 (1984) 9
- 76 Lazarus, J.H., R. John, J. Ginsberg, I.A. Hughes, G. Shewring, B.R. Smith, J.S. Woodhead, R. Hall: Transient neonatal hyperthyrotrophinaemia: a serum abnormality due to transplacentally acquired antibody to thyroid stimulating hormone. *Brit. Med. J.* 286 (1983) 592
- 77 Lerner, A.B., R.S. Snell, M.L. Chanco-Turner, J.S. McCuire: Vitiligo and sympathetomy. The effect of sympathetomy and  $\alpha$ -MSH. *Arch. Derm.* 94 (1966) 269
- 78 Lewis, D.A., B.M. Sherman: Serotonergic stimulation of adrenocorticotropin secretion in man. *J. Clin. Endocr.* 58 (1984) 458
- 79 Leyendecker, G., L. Wildt: Induction of ovulation with chronic-intermittent (pulsatile) administration of GnRH in hypothalamic amenorrhea. *J. Reprod. Fertil.* 69 (1983) 397
- 80 Leyendecker, G., T. Struve, E.J. Plotz: Induction of ovulation with intermittent (pulsatile) administration of LH-RH in women with hypothalamic and hyperprolactinemic amenorrhea. *Arch. Gynecol.* 229 (1980) 177
- 81 Li, C.H., J.S. Dixon: Human pituitary growth hormone. XXXII. The primary structure of the hormone: Revision. *Arch. Biochem.* 146 (1971) 233
- 82 Lis, M., P. Hamet, J. Gutkowska, G. Maurice, N.G. Seidah, N. Lariviere, M. Chretien, J. Genest: Effect of N-terminal portion of pro-opiomelanocortin on aldosterone release by human adrenal adenoma in vitro. *J. clin. Endocr.* 52 (1981) 1053
- 83 Losa, M., J. Schopohl, O.A. Müller, K. von Werder: Growth hormone releasing factor induces prolactin secretion in acromegalic patients but not in normal subjects. *Acta Endocr.* 109 (1985) 467
- 84 Lumpkin, M.D., W.K. Samson, S.M. McCann: Effects of intraventricular growth hormone-releasing factor on growth hormone release: Further evidence for ultrashort loop feedback. *Endocrinology* 116 (1985) 2070
- 85 Mains, E.R., B.A. Eipper, N. Ling: Common precursor to corticotropins and endorphins. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 74 (1977) 3014
- 86 Manolas, K.J., H.M. Farmer, H.M., H.K. Wilson, A.L. Kennedy, G.F. Joplin, D.A.D. Montgomery, T.L. Kennedy, R.B. Welbourn: The pituitary before and after adrenalectomy for Cushing's syndrome. *World J. Surg.* 8 (1984) 374
- 87 Mansfield, M.J., D.E. Beardsworth, J.S. Loughlin, J.D. Crawford, H.H. Bode, J. Rivier, W. Vale, D.C. Kushner, J.F. Crigler, W.F. Crowley: Long-term treatment of central precocious puberty with long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone. *New Engl. J. Med.* 309 (1983) 1286
- 88 McCann, S.M.: Luteinizing hormone releasing hormone. *New Engl. J. Med.* 296 (1977) 797
- 89 McNeilly, A.S., I.C.A.F. Robinson, M.J. Houston, P.W. Howie: Release of oxytocin and prolactin in response to suckling. *Brit. med. J.* 286 (1984) 257
- 90 Melander, A., L.E. Ericson, F. Sundler, U. Westgren: Intra-thyroidal amines in the regulation of thyroid activity. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 73 (1975) 39
- 91 Melmed, S., G.D. Braunstein, E. Horvath, C. Ezrin, K. Kovacs: Pathophysiology of acromegaly. *Endocr. Rev.* 4 (1983) 271
- 92 Melmed, S., C. Ezrin, K. Kovacs, R.S. Godman, L.A. Frohman: Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor. *New Engl. J. Med.* 312 (1985) 9
- 93 Merimee, T.J.: A follow-up study of vascular disease in growth-hormone-deficient dwarfs with diabetes. *New Engl. J. Med.* 298 (1978) 1217
- 94 Merimee, T.J., J. Zapf, E.R. Froesch: Dwarfism in the pygmy. An isolated deficiency of insulin-like growth factor I. *New Engl. J. Med.* 305 (1981) 965
- 95 Minne, H.W., R. Ziegler: Paraneoplastische Hormone - Tumormarker. *Akt. Endokr. Stoffw.* 5 (1984) 148
- 96 Morley, J.E.: Neuroendocrine control of thyrotropin secretion. *Endocr. Rev.* 2 (1981) 396
- 97 Müller-Esch, G., P. Ball, K. Heidbüchel, W.G. Wood, P.C.

- Scriba: Insulin hypoglycemia test guided by a glucose controlled insulin infusion system. *Acta Endocr.* 106 (1984) 350
- 98 Müller, O. A., R. Fink, K. von Werder, P. C. Scriba: Hypersecretion of ACTH, growth hormone and prolactin in one patient with pituitary adenoma. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* 215 (1978) 4
- 99 Müller, O. A., G. K. Stalla, K. von Werder: Corticotropin Releasing Factor (CRF): Diagnostische Aspekte. *Internist* 26 (1985) 251
- 100 Müller, O. A., G. K. Stalla, K. von Werder: Corticotropin releasing factor: a new tool for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J. clin. Endocr.* 57 (1983) 227
- 101 Müller, O. A., K. von Werder: Diagnostik bei Hypophysentumoren. *Med. Klin.* 72 (1977) 1563
- 102 Nakagawa, I., A. Nagasaka, K. Koie, T. Yuasa, O. Sakabe, O. Kato, T. Suzuki, K. Hattori, K. Katada: Isolated adrenocorticotropin deficiency associated with an empty sella. *J. clin. Endocr.* 55 (1982) 795
- 103 Niall, H. D., M. L. Hogan, R. Sauer, I. Y. Rosenblum, F. C. Greenwood: Sequences of pituitary and placental lactogenic and growth hormones: Evolution from a primordial peptide by gene reduplication. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 68 (1971) 866
- 104 Niall, H. D., M. L. Hogan, G. W. Tregear, G. V. Segre, P. Hwang, H. Friesen: The chemistry of growth hormone and the lactogenic hormones. *Recent Progr. Hormone Res.* 29 (1973) 387
- 105 Nicoll, C. S.: Ontogeny and evolution of prolactin's functions. *Federation Proc.* 39 (1980) 2563
- 106 Nikolics, K., A. J. Mason, E. Szönyi, J. Ramachandran, P. H. Seeburg: A prolactin-inhibiting factor within the precursor for human gonadotropin-releasing hormone. *Nature* 316 (1985) 511
- 107 Nomura, K., F. Kurimoto, H. Demura, H. Sakurai, T. Nomura, K. Zibiki, M. Naruse, N. Kanai, K. Shizume: Effect of metoclopramide on plasma vasopressin in man. *Clin. Endocr.* 21 (1984) 117
- 108 Norman, R. J., R. W. Green-Thompson, I. Jialal, W. P. Souter, N. L. Pillay, S. M. Joubert: Hyperthyroidism in gestational trophoblastic neoplasia. *Clin. Endocr.* 15 (1981) 395
- 109 Numa, S., H. Imura: ACTH and related peptides: Gene structure and biosynthesis. In: Imura, H.: *The Pituitary Gland*. Raven Press, New York 1985 (p. 83)
- 110 Odell, W. D., R. S. Swerdloff: Abnormalities of gonadal function in men. *Clin. Endocr.* 8 (1978) 149
- 111 Ohzeki, T.: Urinary adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP) response to antidiuretic hormone in diabetes insipidus (DI): comparison between congenital nephrogenic DI type 1 and 2, and vasopressin sensitive DI. *Acta Endocr.* 108 (1985) 485
- 112 Oksche, A.: Peptidgerge Nervenzellen: Hormonale und nervöse Kommunikation. *Verh. Ges. Dtsch. Naturf. Ärzte* 113 (1985) 383
- 113 Oldfield, E. H., G. P. Chrousos, H. M. Schulte, M. Schaaf, P. E. McKeever, A. G. Krudy, G. B. Cutler, D. L. Loriaux, J. L. Doppman: Preoperative lateralization of ACTH-secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal venous sinus sampling. *New Engl. J. Med.* 312 (1985) 100
- 114 Opstad, P. K., D. Falch, O. Oktedalen, F. Fonnum, R. Wergeland: The thyroid function in young men during prolonged exercise and the effect of energy and sleep deprivation. *Clin. Endocr.* 20 (1984) 657
- 115 Osterman, P. O.: Light synchronization of the circadian rhythm of plasma 11-hydroxycorticosteroids in man. *Acta endocr. (Kbh.)* 77 (1974) 128
- 116 Page, R. B.: Pituitary blood flow. *Amer. J. Physiol.* 243 (Endocr. Metab. 6) (1982) E427
- 117 Parker, D. C., L. G. Rossman, E. F. Vanderlaan: Sleep-related, nyctohemeral and briefly episodic variation in human plasma prolactin concentrations. *J. clin. Endocr.* 36 (1973) 1119
- 118 Penny, E. S., E. Penman, J. Price, L. H. Rees, A. M. Sopwith, J. A. H. Wass, N. Lytras, G. M. Besser: Circulating growth hormone releasing factor concentrations in normal subjects and patients with acromegaly. *Brit. Med. J.* 289 (1984) 453
- 119 Phillips, L. S., R. Vassilopoulou-Sellin: Somatomedins. *New Engl. J. Med.* 302 (1980) 371 und 438
- 120 Pfeiffer, A., A. Herz: Endocrine actions of opioids. *Horm. metabol. Res.* 16 (1984) 386
- 121 Pickardt, C. R., P. C. Scriba: TRH: Pathophysiologic and clinical implications. *Acta neurochir.* 75 (1985) 43
- 122 Pierce, J. G., T. F. Parsons: Glykoprotein hormones: Structure and function. *Ann. Rev. Biochem.* 50 (1981) 465
- 123 Pirke, K. M., D. Ploog: *The Psychobiology of Anorexia Nervosa*. Springer, Berlin 1984 (p. 1)
- 124 Plonk, J. W., C. H. Bivens, J. M. Feldman: Inhibition of hypoglycemia-induced cortisol secretion by the serotonin antagonist cyproheptadine. *J. clin. Endocr.* 38 (1974) 836
- 125 del Pozo, E., J. Lancranjan: Clinical use of drugs modifying the release of anterior pituitary hormones. In Ganong, W. F., L. Martini: *Frontiers in Neuroendocrinology*, Vol. 5. Raven Press, New York 1978 (p. 207)
- 126 Preslock, J. P.: The pineal gland: Basic implications and clinical correlations. *Endocr. Rev.* 5 (1984) 282
- 127 Pruszczyński, W., A. Vahanian, R. Ardaillou, J. Acar: Role of antidiuretic hormone in impaired water excretion of patients with congestive heart failure. *J. clin. Endocr.* 58 (1984) 599
- 128 Quabbe, H.-J.: Hypothalamic control of GH secretion: Pathophysiology and clinical implications. *Acta Neurochir.* 75 (1985) 60
- 129 Quabbe, H. J., H. J. Bratzke, U. Siegers, K. Elban: Studies on the relationship between plasma free fatty acids and growth hormone secretion in man. *J. clin. Invest.* 51 (1972) 2388
- 130 Quigley, M. E., K. L. Sheehan, R. F. Casper, S. S. C. Yen: Evidence for an increased opioid inhibition of luteinizing hormone secretion in hyperprolactinemic patients with pituitary microadenoma. *J. clin. Endocr.* 50 (1980) 427
- 131 Quigley, M. E., K. L. Sheehan, R. F. Casper, S. S. C. Yen: Evidence for increase dopaminergic and opioid activity in patients with hypothalamic hypogonadotropic amenorrhea. *J. clin. Endocr.* 50 (1980) 949
- 132 Rees, L. H.: Human adrenocorticotropin and lipoprotein (MSH) in health and disease. In Martini, L., G. M. Besser: *Clinical Neuroendocrinology*. Academic Press, London 1977 (401)
- 133 Reichert, L. E., V. K. Bhalla: Development of a radioligand tissue receptor assay for human follicle-stimulating hormone. *Endocrinology* 94 (1974) 483
- 134 Reichlin, S.: *Neuroendocrinology*. In: Williams Textbook of Endocrinology, 7. ed. Saunders, Philadelphia 1985 (p. 492)
- 135 Reichlin, S.: Somatostatin. *New Engl. J. Med.* 309 (1983) 1495 und 1556
- 136 Richter, D., R. Ivell: Gene Organization, biosynthesis, and chemistry of neurohypophyseal hormones. In Imura, H.: *The Pituitary Gland*. Raven Press, New York 1985 (p. 127)
- 137 Ridgway, E. Ch., A. Klibanski, P. W. Landenson, D. Clemmons, I. Z. Beitins, J. W. McArthur, M. A. Martorana, N. T. Zervas: Pure alpha-secreting pituitary adenomas. *New Engl. J. Med.* 304 (1981) 1254
- 138 Rivier, C., W. Vale: Interaction of corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin on adrenocorticotropin secretion in vivo. *Endocrinology* 113 (1983) 939
- 139 Rivier, C., W. Vale, N. Ling, M. Brown, R. Guillemin: Stimulation in vivo of the secretion of prolactin and growth hormone by  $\beta$ -endorphin. *Endocrinology* 100 (1977) 238
- 140 Robert, J. F., M. E. Quigley, S. S. C. Yen: Endogenous opiates modulate pulsatile luteinizing hormone release in humans. *J. clin. Endocr.* 52 (1981) 583
- 141 Sairam, M. R., C. H. Li: Human pituitary thyrotropin. The primary structure of the  $\alpha$ - and  $\beta$ -subunits. *Can. J. Biochem.* 55 (1977) 755
- 143 Sandow, J.: Clinical applications of LHRH and its analogues. *Clin. Endocr.* 18 (1983) 571
- 143 Scanlon, M. F., M. D. Rodriguez-Arnao, A. M. McGregor, D. Weightman, M. Lewis, D. B. Cook, A. Gomez-Pan, R. Hall: Altered dopaminergic regulation of thyrotrophin release in patients with prolactinomas. Comparison with other tests of hypothalamic-pituitary function. *Clin. Endocr.* 14 (1981) 133
- 144 Schechter, J., K. Kovacs, D. Rimoin: Isolated growth hormone deficiency: Immunocytochemistry. *J. clin. Endocr.* 59 (1984) 798
- 145 Scherbaum, W. A., G. F. Bottazzo, D. Doniach: Autoim-

- mune Form des zentralen Diabetes insipidus mit Antikörpern gegen Vasopressin-produzierende Zellen des Hypothalamus. *Dtsch. med. Wschr.* 108 (1983) 1053
- 146 Schürmeyer, Th., U. A. Knuth, C. W. Freischem, J. Sandow, F. Bint Akhtar, E. Nieschlag: Suppression of pituitary and testicular function in normal men by constant gonadotropin-releasing hormone agonist infusion. *J. clin. Endocr.* 59 (1984) 19
- 147 Scriba, P.C.: Endokrin bedingte Enzephalopathien. In Bernsmeier, A., A. Schrader, A. Struppler: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder, 4. Aufl. Thieme, Stuttgart 1984 (S. 646)
- 148 Scriba, P.C., H. Djonlagic, G. Müller-Esch: Endokrines System und Schock: Therapeutische Perspektiven. In Riecker, G.: Handbuch der Inneren Medizin, Bd. IX/2: Herz und Kreislauf, 5. Aufl. Springer, Berlin 1984 (S. 165)
- 149 Scriba, P.C., R. Fahlbusch, O. A. Müller: Hypothalamisch-hypophysäres Cushing-Syndrom. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 86 (1980) 51
- 150 Seo, H.: Growth hormone and prolactin: Chemistry, gene organization, biosynthesis, and regulation of gene expression. In Imura, H.: *The Pituitary Gland*. Raven Press, New York 1985 (p. 57)
- 151 Sheldon, W.R., C. R. DeBold, W. S. Evans, G. S. DeCherney, R. V. Jackson, D. P. Island, M. O. Thorner, D. N. Orth: Rapid sequential intravenous administration of four hypothalamic releasing hormones as a combined anterior pituitary function test in normal subjects. *J. clin. Endocr.* 60 (1985) 623
- 152 Shimatsu, A., Y. Kato, H. Ohta, K. Tojo, Y. Kabayama, T. Inoue, H. Imura: Involvement of vasoactive intestinal polypeptide in serotonergic stimulation of prolactin secretion in rats. In MacLeod, R. H., M. O. Thorner, U. Scapagnini: *Prolactin, Basic and Clinical Correlates*. Fidia Research Series, Liviana Press, Padova 1985 (p. 73)
- 153 Shiu, R. P. C., P. A. Kelly, H. G. Friesen: Radioreceptor assay for prolactin and other lactogenic hormones. *Science* 180 (1973) 968
- 154 Shome, B., A. F. Parlow: Human pituitary prolactin (hPRL): The entire linear amino acid sequence. *J. clin. Endocr.* 45 (1977) 1112
- 155 Thorner, M. O., E. Flückiger, D. B. Calne: *Bromocriptine. A Clinical and Pharmacological Review*. Raven Press, New York 1980
- 156 Thorner, M. O., L. A. Frohman, D. A. Leong, J. Thominet, T. Downs, P. Hellmann, J. Chitwood, J. M. Vaughan, W. Vale, G. M. Besser, N. Lytras, C. R. W. Edwards, M. Schaaf, M. Gelato, D. T. Krieger, S. Marcovitz, E. Ituarte, A. E. Boyd, W. B. Malarkey, W. G. Blackard, G. Prioleau, S. Melmed, N. J. Charest: Extrahypothalamic growth hormone releasing factor (GRF) secretion is a rare cause of acromegaly: plasma GRF levels in 177 acromegalic patients. *J. clin. Endocr.* 59 (1984) 846
- 157 Thorner, M. O., R. L. Perryman, M. J. Cronin, A. D. Rogol, M. Draznin, A. Johanson, W. Vale, E. Horvath, K. Kovacs: Somatotroph hyperplasia: successful treatment of acromegaly by removal of a pancreatic islet tumor secreting a growth hormone-releasing factor. *J. clin. Invest.* 70 (1982) 965
- 158 Thorner, M. O., J. Reschke, J. Chitwood, A. D. Rogol, R. Furlanetto, J. Rivier, W. Vale, R. M. Blizzard: Acceleration of growth in two children treated with human growth hormone-releasing factor. *New Engl. J. Med.* 312 (1985) 4
- 159 Uhlich, E.: Diabetes insipidus und Osmoregulation. *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* 86 (1980) 94
- 160 Unger, J., B. van Heuverswyn, C. Decoster, F. Cantraine, J. Mockel, A. Van Herle: Thyroglobulin and thyroid hormone release after intravenous administration of bovine thyrotropin in man. *J. clin. Endocr.* 51 (1980) 590
- 161 Vagnucci, A. H., R. H. McDonald jr., A. L. Drash, A. K. C. Wong: Intradiem changes of plasma aldosterone, cortisol, corticosterone and growth hormone in sodium restriction. *J. clin. Endocr.* 38 (1974) 761
- 162 Vale, W., C. Rivier, M. R. Brown, J. Spiess, G. Koob, L. Swanson, L. Bilezikjian, F. Bloom, J. Rivier: Chemical and biological characterization of corticotropin releasing factor. *Rec. Prog. Horm. Res.* 39 (1983) 245
- 163 Valenta, L. J., M. B. Sigel, M. A. Lesniak, A. N. Elias, U. J. Lewis, H. G. Friesen, A. K. Kershner: Pituitary dwarfism in a patient with circulating abnormal growth hormone polymers. *New Engl. J. Med.* 312 (1985) 214
- 164 Veldhuis, J. D., A. D. Rogol, M. L. Johnson, M. L. Dufau: Endogenous opiates modulate the pulsatile secretion of biologically active luteinizing hormone in man. *J. clin. Invest.* 72 (1983) 2031
- 165 Verbalis, J. G., A. G. Robinson: Characterization of neurophysin-vasopressin prohormones in human posterior pituitary tissue. *J. clin. Endocr.* 57 (1983) 115
- 166 Vogel, A. V., G. T. Peake, R. T. Rada: Pituitary-testicular axis dysfunction in burned men. *J. clin. Endocr.* 60 (1985) 658
- 167 Vokes, T., G. L. Robertson: Physiology of secretion of vasopressin. *Front. Horm. Res.* 13 (1985) 127
- 168 Weeks, I., M. Sturgess, K. Siddle, M. K. Jones, J. S. Woodhead: A high sensitivity immunochemiluminometric assay for human thyrotrophin. *Clin. Endocr.* 20 (1984) 489
- 169 Weetman, A. P., A. M. McGregor: Autoimmune thyroid disease: Developments in our understanding. *Endocr. Rev.* 5 (1984) 309
- 170 Wehmann, R. E., R. I. Gregerman, W. H. Burns, R. Saral, G. W. Santos: Suppression of thyrotropin in the low thyroxine state of severe nonthyroidal illness. *New Engl. J. Med.* 312 (1985) 546
- 171 Weil, C.: *Gastro-entero-pancreatic Endocrine Tumors*. Klin. Wschr. 63 (1985) 433
- 172 Weiner, R. I., W. F. Ganong: Role of brain monoamines and histamine in regulation of anterior pituitary secretion. *Physiol. Rev.* 58 (1978) 905
- 173 von Werder, K.: Clinical utilization of hypothalamic hormones. In Brown, G., R. Collier, G. R. van Loon: *Clinical Neuroendocrinology*. Blackwell, Boston 1987
- 174 von Werder, K.: Recent Advances in the diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. In Imura, H.: *The Pituitary Gland*. New York, Raven Press 1985 (p. 405)
- 175 von Werder, K., T. Eversmann: Therapie des männlichen hypogonadotropen Hypogonadismus durch pulsatile GnRH-Applikation. *Dtsch. Med. Wschr.* 109 (1984) 432
- 176 von Werder, K., M. Losa, O. A. Müller: Diagnostische und therapeutische Aspekte des Wachstumshormon-Releasing Faktors (GRF). *Internist* 26 (1985) 259
- 177 von Werder, K., M. Losa, O. A. Müller, L. Schweiberer, R. Fahlbusch, E. del Pozo: Treatment of metastasising GRF-producing tumour with a long-acting somatostatin analogue. *Lancet* 1984/II, 282
- 178 von Werder, K., O. A. Müller: Medical therapy of hypothalamic diseases. *Acta Neurochir.* 75 (1985) 147
- 179 von Werder, K., O. A. Müller: Corticotropin- and growth hormone releasing factor (CRF and GRF) in the diagnosis of hypothalamo-pituitary diseases. *Neurosurg. Rev.* 8 (1985) 155
- 180 Whitacker, M. D., J. C. Prior, B. Scheithauer, L. Dolman, F. Durity, M. R. Pudek: Gonadotrophin-secreting pituitary tumour: report and review. *Clin. Endocr.* 22 (1985) 43
- 181 de Wied, D.: Neuropeptides and psychopathology. *Europ. J. Clin. Invest.* 12 (1982) 281
- 182 Wiener, N.: *Kybernetik*. Rowohlt, Hamburg 1968
- 183 Wierman, M. E., D. E. Beardsworth, M. J. Mansfield, T. M. Badger, J. D. Crawford, J. F. Crigler, H. H. Bode, J. S. Loughlin, D. C. Kushner, R. E. Scully, W. H. Hoffman, W. F. Crowley: Puberty without gonadotropins. A unique mechanism of sexual development. *New Engl. J. Med.* 312 (1985) 65
- 184 Wildt, L., G. Leyendecker: Die pulsatile Substitution mit Gonadotropin-Releasingshormon zur Behandlung der Sterilität bei hypothalamischer Amenorrhoe. *Internist* 26 (1985) 266
- 185 Woolf, P. D., R. W. Hamill, J. V. McDonald, L. A. Lee, M. Kelly: Transient hypogonadotropic hypogonadism caused by critical illness. *J. clin. Endocr.* 60 (1985) 444
- 186 Yalow, R. S., S. A. Berson: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J. clin. Invest.* 39 (1960) 1157
- 187 Yamamoto, K., K. Saito, T. Takai, M. Naito, S. Yoshida: Visual field defects and pituitary enlargement in primary hypothyroidism. *J. clin. Endocr.* 57 (1983) 283
- 188 Yen, S. S. C., R. B. Jaffe: *Reproductive Endocrinology*. Saunders, Philadelphia 1986