

Verhandlungen der Gesellschaft
Deutscher Naturforscher und Ärzte

114. Versammlung · 13. bis 16. September 1986 · München

BEOBACHTUNG, EXPERIMENT UND
THEORIE IN
NATURWISSENSCHAFT UND MEDIZIN

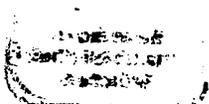
Inhaltsverzeichnis

<i>Dr.-Ing. E. h. Eberhard von Kuenheim, München</i> Geleitwort	9
<i>Bundesminister Dr. Heinz Riesenhuber, Bonn</i> Ansprache	15
<i>Prof. Dr. Reimar Lüst, Paris</i> Beobachtungen und Experimente im Weltraum	23
<i>Prof. Dr. Ralf Dahrendorf, Konstanz</i> Politik und Wissenschaft: Erwartungen, Irrtümer, Klärungen	43
<i>Prof. Dr. Klaus Pinkau, Garching</i> Was erwarten die Wissenschaftler von den Politikern und der Öffentlichkeit?	53
<i>Prof. Dr. Jan Thesing, Darmstadt</i> Das System wissenschaftlicher Gesellschaften	63

Teil I: Vorträge

VOM KLEINEN ZUM GROSSEN:
NEUES AUS DER PHYSIK DER ELEMENTARTEILCHEN,
DER GEOPHYSIK UND ASTRONOMIE

<i>Prof. Dr. Rudolf Mößbauer, München</i> Die Neutrinomassen und ihre Konsequenzen	71
<i>Prof. Dr. Herwig Schopper, Genf</i> Die Elementarteilchenphysik nach der Entdeckung der W- und Z-Teilchen	83
<i>Prof. Dr. Karl Fuchs, Karlsruhe</i> Tiefbohrungen in die Erdkruste als direkter Vorstoß in die physikalische Grenzschicht der festen Erde	105
<i>Prof. Dr. Reinhard Genzel, Garching</i> Das galaktische Zentrum	133



IMMUNOLOGIE

Prof. Dr. Eberhard Buchborn, München
 Ärztliche Erfahrung und Theorie der Heilkunde 151

Prof. Dr. Rudolf Pichlmayr, Hannover
 Von der Immunsuppression zur Immunmodulation am Beispiel
 der Organtransplantation 155

Prof. Dr. Hartmut Wekerle, Würzburg
 Immunreaktivität im Nervensystem 169

Prof. Dr. Gerhard Riethmüller, München
 Monoklonale Antikörper, neue molekulare Sonden für Diagnose und
 Therapie 181

STOFFWECHSEL UND KRANKHEIT

Prof. Dr. Peter-Claus Weber, Boston
 Ist man, was man isst? Nahrungs- und Membranfettsäuren, Zellfunktio-
 nen und Zivilisationskrankheiten 187

Prof. Dr. Albrecht Fleckenstein, Freiburg
 Calcium-Antagonismus: Experimentelle Grundlagen eines neuen
 Therapiekonzepts 195

FUNKTIONEN DES ZENTRALNERVENSYSTEMS UND IHRE STÖRUNGEN

Prof. Dr. C. Scriba, Lübeck, Prof. Dr. Klaus von Werder, München
 Das Konzept der neuroendokrinen Regulation und seine
 therapeutischen Konsequenzen 223

Prof. Dr. Wolf-Dieter Heiss, Köln-Merheim
 Kernspintomographie und Positronen-Emissions-Tomographie zur
 Lokalisation menschlicher Hirnfunktionen 241

Prof. Dr. Hanns H. Hippus, München
 Biologische Marker der Schizophrenie und anderer Psychosen 261

GDCH-VORMITTAG

Prof. Dr. Günther Wilke, Mülheim
 Homogene Katalyse durch Übergangsmetall-Verbindungen 275

Prof. Dr. Ernst Mutschler, Frankfurt
 Arzneimittel — Erfolge, Mißerfolge, Hoffnungen 287

PHYSIK DER KONDENSIERTEN MATERIE
 KLEINE DIMENSIONEN UND KURZE ZEITEN

Prof. Dr. Frederick Koch, München
 Quantenphysik und Mikroelektronik 309

<i>Prof. Dr. Ekkehart Recknagel, Konstanz</i>	
Cluster — Materie zwischen Atomen und Festkörpern	325
<i>Prof. Dr. Wolfgang Kaiser, München</i>	
Ultrakurze Lichtimpulse und ihre Anwendungen in Physik und Biologie . .	339

LEBEN UNTER EXTREMEN BEDINGUNGEN

<i>Prof. Dr. Rudolf K. Thauer, Marburg</i>	
Leben unter extremen Bedingungen	349
<i>Prof. Dr. Holger W. Jannasch, Woods Hole</i>	
Leben in der Tiefsee — Neue Forschungsergebnisse	353
<i>Prof. Dr. Karl-Otto Stetter, Regensburg</i>	
Hochtemperaturgrenzen des Lebens	375
<i>Prof. Dr. Eckhart Simon, Bad Nauheim</i>	
Kälteabwehr bei Warmblütern	389
<i>Prof. Dr. Hermann Remmert, Marburg</i>	
Pflanzen und Pflanzenfresser — Der Wettlauf zum Überleben	409

SONDERFORMEN DES ZUSAMMENLEBENS

<i>Prof. Dr. Peter Sitte, Freiburg</i>	
Zellen in Zellen: Endocytobiose und die Folgen	431
<i>Prof. Dr. Jozef St. Schell, Köln</i>	
Bakterien als Pflanzen-Ingenieure: Die Geschichte von Agrobacterium und Rhizobium	447

Teil II: Berichte und Mitteilungen

Allgemeiner Bericht über die 114. Versammlung	451
Grußwort von Staatsminister Dr. Karl Hillermeier, München	454
Grußwort von Oberbürgermeister Georg Kronawitter	455
Verleihung der Lorenz-Oken-Medaille	457
Schlußwort von Prof. Dr. H. Walther, München, Garching	460
Ehrungen der Gesellschaft Deutscher Chemiker	463
Niederschrift über die Mitgliederversammlung	467
Mitgliederstatistik	470
Zusammensetzung des Vorstandes, des Vorstandsrates und des wissenschaftlichen Ausschusses ab 1. Januar 1987	473
Hinweis auf die 115. Versammlung der Gesellschaft Deutscher Natur- forscher und Ärzte in Freiburg i. Br. 1988 und weitere Informationen	483

Das Konzept der neuroendokrinen Regulation und seine therapeutischen Konsequenzen

Peter C. Scriba, Lübeck, und Klaus von Werder, München

Endokrinologie

Für das Gebiet der klassischen Endokrinologie ist Behandlung ein auf den ersten Blick einfaches intellektuelles Problem. Entweder gilt es, einen Mangel an Hormonen auszugleichen oder man hat einen Überschuß von Hormonen zu beseitigen. Zum Beispiel führt die Behandlung einer schweren Schilddrüsenunterfunktion (Myxödem) mit dem Schilddrüsenhormon Thyroxin zwar zu einer dramatischen Besserung der körperlichen Beschwerden, Kälteempfindlichkeit, Obstipation, Stoffwechselverlangsamung und des langsamen Pulses sowie der psychischen Zeichen wie subjektiv belastender Verlangsamung, langsamer Sprache mit rauher Stimme und gelegentlich sogar symptomatischen Psychose [38]. Dennoch ist diese Behandlung mit der einmaligen Einnahme einer Thyroxintablette einfach und führt bei lebenslanger richtiger Dosierung zu einem gleichmäßig schönen Erfolg.

Die neuroendokrine Regulation kommt für den Therapeuten bei diesem Beispiel in ebenfalls einfacher Weise zum Tragen. Der Sollwert der freien Schilddrüsenhormonmenge im peripheren Blut unterliegt einer negativen Rückkopplung durch den übergeordneten Vorderlappen der Hirnanhangsdrüse, Hypophyse [51]. Fehlt Schilddrüsenhormon, so wird exzessiv viel schilddrüsenstimulierendes Hormon, TSH, ausgeschüttet. Die Bestimmung der langsamen Normalisierung dieses TSH im Blut erlaubt die erforderliche Schilddrüsenhormondosis auf wenige Prozent genau an das individuelle Optimum des einzelnen Patienten anzupassen. Bis vor kurzem hat man das übergeordnete, sozusagen eine Etage höher zu denkende hypothalamische Hormon, welches die TSH-Sekretion fördert, TRH = TSH releasing hormone, dem Patienten injiziert. Dadurch wird das diagnostische Signal des glandotropen TSH deutlicher [39]. Heute sind die radioimmunologischen Bestimmungsmethoden durch monoklonale Antikörper so empfindlich geworden [5], daß die einfache Bestimmung des TSH für die Beurteilung der Versorgung der Körperperipherie mit Schilddrüsenhormonen meist ausreicht. — Kürzlich wurde übrigens ein kombinierter Test in die Diagnostik eingeführt, bei dem vier Releasing Hormone (TRH, GnRH, CRH und GRH) gleichzeitig injiziert werden, so daß die Sekretion aller Hypophysenvorderlappenhormone mit einer einzigen Untersuchung stimuliert werden kann [11, 37].

Seit der Entdeckung des Sekretins durch Bayliss und Starling und seit der Schöpfung des Hormonbegriffes gehören zur klassischen Endokrinologie eine Reihe von verstreut im Körper liegenden hormonproduzierenden Drüsen wie Schilddrüse, Epithelkörperchen, Nebennieren, Inselzellorgan der Bauchspeicheldrüse und der endokrine Teil der Keimdrüsen. Diese Drüsen geben alle ihre Hormone an das Blut ab. Zu diesem System der humoralen Steuerung von Stoffwechsel, Wachstum, Fortpflanzung usw. tragen Vorderlappen und Hinterlappen der Hirnanhangsdrüse Hypophyse ebenfalls bei.

Die Behandlung von Unterfunktions- oder Überfunktionszuständen dieser klassischen endokrinen Drüsen ist nun keineswegs immer so einfach wie bei der eben gezeigten Schilddrüsenunterfunktion. Ich erinnere nur daran, daß der Diabetiker sein Insulin selbst bei fortschrittlichsten Konzepten wie intensivierter Insulinbehandlung nach dem Basis-Bolus-Prinzip oder bei Benutzung von programmierbaren Pumpen nach wie vor an falscher oder ungünstiger Stelle zuführen muß, nämlich unter die Haut. Dabei wird der Körper zuerst über den großen Kreislauf erreicht und nicht, wie es physiologisch wäre über die Pfortader, so daß die Leber zuerst der Insulinwirkung ausgesetzt würde. Dennoch werden die Behandlungen noch erheblich komplexer, wenn wir uns jetzt dem Gebiet der Neuroendokrinologie zuwenden.

Peptiderge Neurosekretion

Vor zwei Jahren in Nürnberg hat in unserer Gesellschaft Herr Oksche (28) Geschichte und Fortschritte der Neuroendokrinologie dargestellt. Ich kann die Beschreibung dieses Systems daher bewußt kurz halten (Abb. 1). Am einfachsten zu verstehen ist die Abgabe von Hormonen, die in bestimmten Nervenzellarealen des Hypothalamus gebildet werden, an Blutkapillaren im Bereiche des Hypophysenhinterlappens. Es handelt sich um das Hormon Oxytocin und um das Vasopressin, dessen anderer Name antidiuretisches Hormon (ADH) verrät, daß es der Konservierung von Körperwasser dient. Streng genommen, gehört dieses System noch zur klassischen Endokrinologie. Das neurosekretorische Hormon ADH wirkt nämlich auf peripher gelegene Organe, die Nieren [51]. Im Gegensatz dazu gelangt eine Gruppe von ebenfalls in Zellarealen des Hypothalamus gebildeten Neuropeptiden zuerst in einen Spezialkreislauf und erreicht auf dem Wege über diesen portalen Kreislauf der Hypophyse in viel höherer Konzentration als in der Körperperipherie den Vorderlappen [28, 51].

Die Vielfalt dieser hypothalamischen Faktoren oder Peptide entspricht der Vielfalt der Hormone des Hypophysenvorderlappens (Abb. 2). Dieser ist für die Steuerung der Keimdrüsen (LH/FSH), der Nebennierenrinde (ACTH) sowie der Schilddrüse (TSH) zuständig und bildet ferner das Wachstumshormon (GH) und das für die Unterhaltung der Milchsekretion erforderliche und zugleich antigonadotrope Prolaktin (PRL). Die Mehrzahl der hypothalamischen Peptide fördert die Funktion der Hypophysenvorderlappenzellen, wie das durch den Begriff relea-

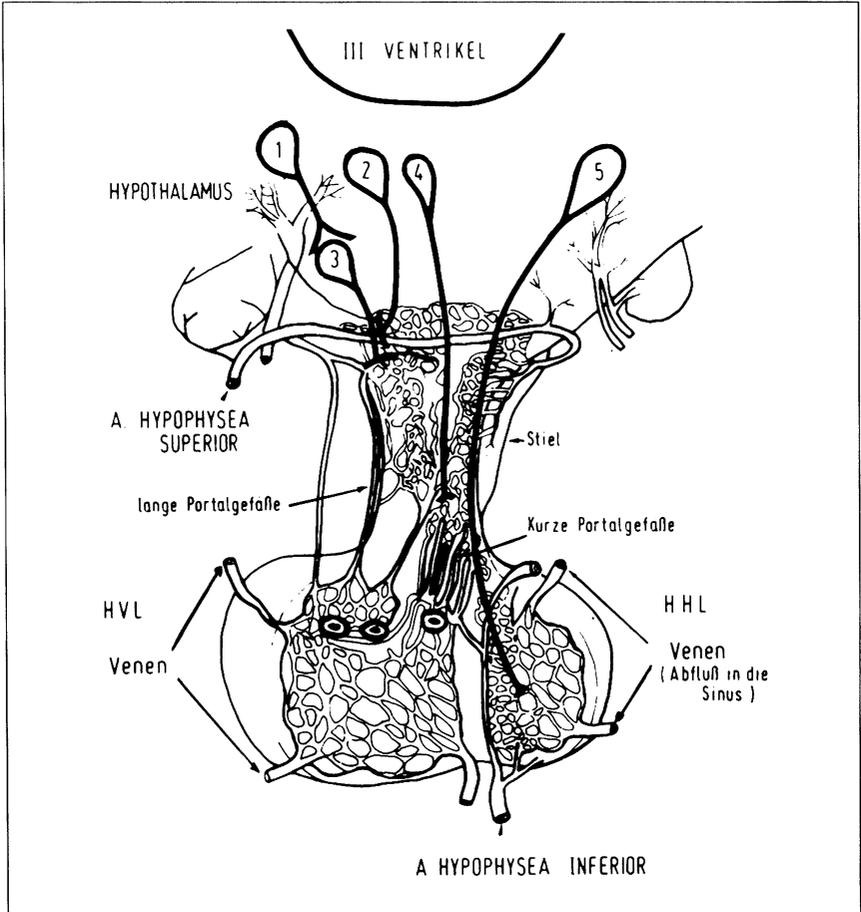


Abb. 1. Hypothalamisch-hypophysäre Einheit (aus [51]).

sing hormone (RH) verdeutlicht wird. Die wichtigsten inhibitorischen Hypothalamushormone sind das Somatostatin (SRIF) und der prolactin inhibiting factor = PIF, bei dem es sich um Dopamin (4) handelt. Mit der zuletzt genannten Ausnahme handelt es sich bei den Hypothalamushormonen also um aus Aminosäuren aufgebaute sogenannte Neuropeptide [28, 50, 51].

Es ist immer wieder faszinierend, sich zu verdeutlichen, auf wie engem Raum diese Vielfalt von Funktionen gebündelt ist: Der dritte Ventrikel birgt in seiner Wand den Hypothalamus, der durch den wenige Millimeter starken Hypophysenstiel und mit dem erwähnten Portalkreislauf mit der Hypophyse Verbindung hält, die in der Sella turcica liegt und die nicht einmal ein Gramm schwer ist.

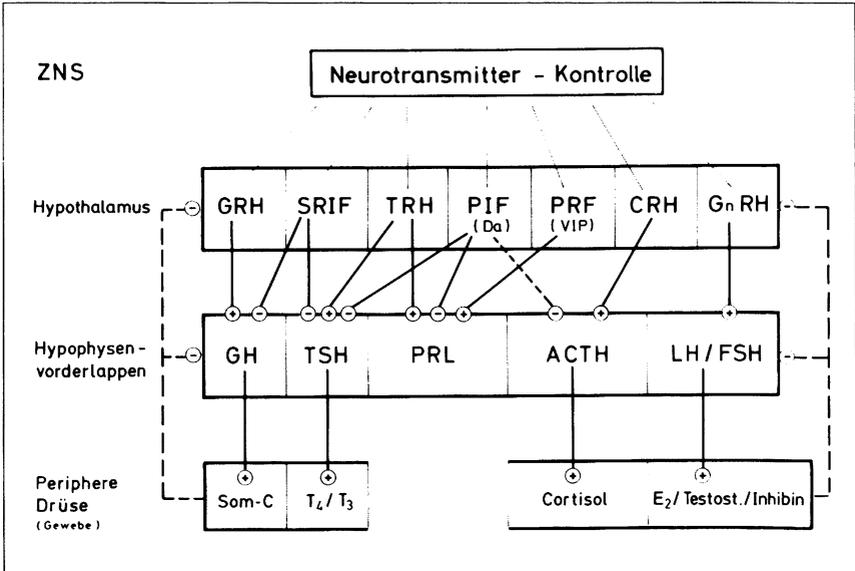


Abb. 2. Hypothalamische Releasing und Inhibiting Hormone und Hypophysenvorderlappenhormone: funktionelle Beziehungen (aus [50]).

So läßt denn die bisherige Darstellung drei prinzipielle Schwierigkeiten für den therapeutischen Ansatz erkennen. Diese sind die Blut/Hirn-Schranke, die vor den Zellen der hypothalamischen Kernareale steht, Abgeschiedenheit und Unerreichbarkeit des speziellen Portalkreislaufes, der Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen verbindet, und schwierige Zugänge der ganzen in der Mitte des Schädels gelegenen Region für den Neurochirurgen.

Evolution der Hormone

Oksche [28] hat vor zwei Jahren zu recht darauf hingewiesen, daß das Gebiet der Neuroendokrinologie sich zur Zeit enorm entwickelt. Wir sind buchstäblich noch in der Steilflugphase des Erkenntnisgewinns. Das Gebiet wurzelt in der morphologisch fundierten Neurosekretionslehre, welche zur Zeit vor allem von der immunocytochemischen Lokalisation bekannter und immer neuer Neuropeptide profitiert. Besonderen Gewinn, ja vielleicht so etwas wie eine Erschütterung in den Grundfesten hat das Denken der Endokrinologen aber durch das peptidgerge Neurotransmitterkonzept erfahren. Die Nervenzelle gibt ihre Transmittersubstanz, also Acetylcholin oder Noradrenalin in den synaptischen Spalt, über den die Rezeptoren der Zelle des nächsten Neurons erreicht werden. Humorale Regulation bedeutet Abgabe von Hormonen aus Drüsenzellen an das Blut und Transport auf dem Blutwege zu den Zielzellen. Das Phänomen der pep-

tidergen Transmission steht insofern dazwischen, als Nervenzellen „Peptidhormone“ produzieren, die wie klassische Neurotransmitter an benachbarte Nervenzellen weitergegeben werden. Sie erreichen aber auch andere Zellen oder Blutkapillaren [28, 51].

Faßt man die Beobachtungen zusammen, so entsteht für den Endokrinologen so etwas wie ein Verlust der Exklusivität derart, daß Hypophysenhormone, die wir bis vor kurzem ausschließlich im Hypophysenvorderlappen gebildet wußten (ACTH, MSH, Endorphine, Prolaktin usw.), sowohl im Nervengewebe als vor allem auch im Magen-Darm-Trakt gefunden werden, wie umgekehrt die Peptidhormone des Magen-Darm-Traktes (Insulin, Glukagon, Sekretin, Gastrin, Bombesin etc.), über die Arnold vor zwei Jahren in unserer Gesellschaft berichtete [2], im Nervengewebe und in dem Hypophysenvorderlappen beobachtet werden. Eine entsprechende Verteilung in Magen, Darm, Pankreas und Adenohypophyse wurde für hypothalamische Hormone/Transmitter (TRH, SRIF, Substanz P, VIP, Neutrotenin etc.) gezeigt [28]. Die hieraus abgeleiteten Hypothesen sind also, daß es neben der klassischen humoralen Hormonwirkung auf dem Blutwege sowohl eine parakrine, das heißt von Zelle zu Nachbarzelle gehende Wirkung gibt, als auch, daß die peptiderge Übermittlung von neuraler Information grundsätzliche biologische Aufgabe dieser Systeme sei.

Wir sind nun weit davon entfernt, diese Mechanismen alle zu durchschauen und dementsprechend muß jede therapeutische Theorie in diesem Gebiet bruchstückhaft und vorläufig bleiben. Auf eines muß der behandelnde Arzt, der Neuropeptide dem Patienten systemisch zuführen will, aber gefaßt sein, nämlich darauf, daß neben der gewünschten humoral vermittelten Wirkung unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, die der physiologischen parakrinen oder Neurotransmitterfunktion dieser Peptide zuzuschreiben sind.

Der heutige Blick in die Erkenntnisse der Evolutionsbiologie, der uns unter anderem zeigt, daß insulinähnliche Hormone in Spinat und Rezeptoren für beispielsweise Opioide in einzelligen Organismen gefunden werden [17, 21], lehrt uns zwei Dinge bedenken:

1. die Sparsamkeit, mit der die Natur einmal bewährte Mechanismen für immer wieder neue Zwecke einsetzt und
2. daß die humorale Endokrinologie über den Verlust ihrer Exklusivität nicht traurig sein soll, weil sie nur am Endpunkt einer wesentlich älteren Entwicklungsgeschichte steht.

Beiträge der Molekularbiologie

Auch den zweiten wesentlichen Schub des gegenwärtigen Erkenntnisfortschrittes verdanken Endokrinologie und Neuroendokrinologie Beobachtungen, die primär aus einer anderen Wissenschaft, nämlich der Molekularbiologie kommen. Abbildung 3 zeigt die lange bekannte Beobachtung, daß Vasopressin gemeinsam mit dem Trägerprotein Neurophysin synthetisiert wird. Die Aufklärung

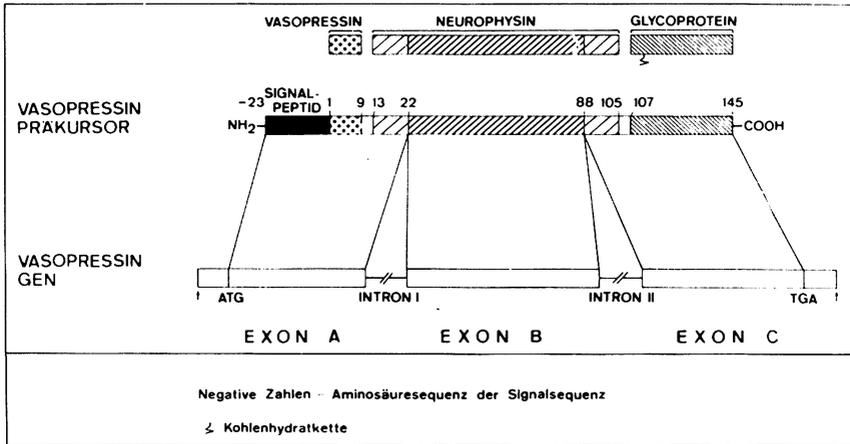


Abb. 3. Schematische Darstellung des Vasopressin-Neurophysin-Gens der Ratte (aus [28]).

der Aminosäuresequenz dieser Peptide erlaubte nicht nur, die kodierenden Nucleinsäuren abzuleiten, sondern führte darüber hinaus zur Entdeckung des vollständigen Gens, also der genetischen Information, die für die gesamte Präkursorkette vom Signalpeptid über das Neurophysin zum C-terminalen Glycoprotein führt [32].

An dieser Stelle sei eingefügt, daß es eine Brattleboro-Ratte mit erblichem Mangel an antidiuretischem Hormon Vasopressin gibt. Diese Ratte kann keinen konzentrierten Urin ausscheiden, sie hat einen sogenannten Diabetes insipidus. Menschen, die diese Krankheit haben, trinken unbehandelt 8 bis 12 oder noch mehr Liter pro Tag und können bei ständigem Durst ihren Wasserhaushalt nur mühsam im Gleichgewicht halten [51]. Im Falle der Ratte mit genetischem Diabetes insipidus konnten Richter und seine Hamburger Mitarbeiter [32] zeigen, daß der Defekt einer einzigen Base im Exon B (Abb. 3) dazu führt, daß die Synthese der Präkursorkette nicht abgeschaltet werden kann und definierten diese Erbkrankheit somit auf molekularem Niveau.

Der Diabetes insipidus des Menschen kann viele sehr verschiedenartige Ursachen haben. Neben Tumoren, Verletzungen und Entzündungen [51] hat sich in jüngster Zeit ein Autoimmunmechanismus mit Antikörpern gegen Vasopressin-produzierende Hypothalamuszellen [36] nachweisen lassen, der für die Mehrzahl der bisher ursächlich nicht verständlichen „idiopathischen“ Diabetes insipidus-Fälle in Frage kommen dürfte. Es gibt daher aber auch beim Menschen, wenn auch sehr selten, einen erblichen Vasopressinmangel-Diabetes insipidus, ohne daß wir wie bei der Ratte bisher wissen, welcher molekularbiologische Defekt zugrundeliegt.

Soweit nicht bereits geschehen, ist man dabei, für die Hormone des Hypophysenvorderlappens und für die Neuropeptide des Hypothalamus und des diffusen neuroendokrinen Systems nach Pearse [28] die Organisation der Gene aufzudecken. Regelhaft werden dabei höhermolekulare Präkursorproteine (Abb. 3) synthetisiert, die ihrerseits zum Teil erst jetzt dadurch entdeckt werden, daß man die Gene zur Expression bringt [24, 27, 31, 32]. So codiert beispielsweise das Calcitonin-Gen das neu gefundene Peptid Katalcalcin, auch Calcitonin-Gen related peptide (CGRP) genannt [23], welches als Neuropeptid in perivaskulären Nerven nachweisbar und ein starker Vasodilatator ist.

Ein weiteres aktuelles Beispiel dieses neuen Erkenntnisweges ist vom Inhibin zu berichten. Inhibine sind Proteohormone der Gonaden, welche für die negative Rückkopplung des die Reproduktionsfunktion der Gonaden steuernden FSH verantwortlich sind und aus einer α - und je einer βA - oder βB -Untereinheit bestehen. Bei der Biosynthese entstehen aber auch Dimere aus zwei β -Untereinheiten, welche die Aktivität des vorher nicht bekannten, spezifisch die FSH-Sekretion des Hypophysenvorderlappens fördernden FSH-RF haben [22, 44].

Die Methoden der Molekularbiologie vervollständigen somit unsere Listen der Hormone bzw. Neuropeptide mit Hormon- und Transmitterfunktion. Sie sind darüber hinaus aber auch im Stande, uns zu zeigen, wo im Körper die genetische Information vorhanden ist, die für die Synthese dieser Faktoren erforderlich ist. Diese Methode der in-situ-Hybridisation ergänzt somit die topographische Analyse der morphologischen Struktur mittels Immunzyto- und -histochemie. Und schließlich, und das sei hier nicht vergessen, ermöglichen die Methoden der Molekularbiologie überhaupt erst die gentechnologische Produktion derjenigen Hormone und peptidergen Neurotransmitter, die in einer für die Behandlung von Patienten erforderlichen Reinheit und Menge auf konventionellem Wege nicht synthetisiert werden können.

Hormon-Analoga

Wie sehen nun die Krankheitsbilder aus, deren Behandlung die Berücksichtigung der neuroendokrinen Regulation erforderlich macht? Der Diabetes insipidus gibt mir noch Gelegenheit, Ihnen ein weiteres Prinzip vorzustellen, mit dem in der neuroendokrinen Therapie gearbeitet wird. Das natürliche antidiuretische Hormon ist ein Nonapeptid [51]. Die orale Zufuhr ist wegen der Verdauung und der unzureichenden Resorption nicht möglich. Die Zufuhr auf dem Injektionswege ist möglich, aber unbequem. Zum Glück werden diese kurzen Peptide über die Nasenschleimhaut resorbiert. Hier ergibt sich nun die nächste Schwierigkeit derart, daß das natürliche Nonapeptid eine zu kurze Halbwertszeit hat.

Daher ist man an die systematische experimentelle Erforschung von künstlich analogen Peptiden gegangen, und dieser Ansatz [12, 19a, 30, 34, 35] führte

1. zu wirksameren Substanzen, sogenannten Superagonisten,
2. zu antagonistischen Substanzen und
3. zu neuartigen Peptiden, bei denen eine Komponente des biologischen Wirkungsspektrums dissoziiert von den anderen Komponenten, erheblich verstärkt nachweisbar und gezielt nutzbar wurde.

Das Analogon DDAVP (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin) wird auf dem Wege über die Nasenschleimhaut der Zirkulation im großen Kreislauf zugeführt und erreicht im Grunde nicht anders als das physiologische Hormon des Hypophysenhinterlappens die Nieren. Und hier wirkt es ausreichend bei nur einmaliger, selten zweimaliger Zufuhr pro Tag [1, 51]. Daß es dabei zum einen zu keinen gravierenden Nebenwirkungen im Sinne der Wasserintoxikation kommt, liegt daran, daß die Homöostase des Wasser- und Elektrolythaushaltes nicht nur durch das antidiuretische Hormon, sondern auch durch viele andere Faktoren wie das Renin-Aldosteron-System und das neu entdeckte atriale natriuretische Peptid [3, 16, 26] gesichert ist. Zum anderen ist Vasopressin zwar in zahlreichen Neuronen des Gehirns mit bislang wenig bekannter Funktion nachweisbar [28, 51], seine Zufuhr auf dem Wege über den großen Kreislauf hat aber offenbar keine unerwünschten Neurotransmitter-Nebenwirkungen zur Folge.

Halten wir also fest, daß allen zur Vorsicht mahnenden Beobachtungen der Grundlagenwissenschaft zum Trotz die einfache Hypothese, ein Hormonmangel müsse auf möglichst physiologischem Wege ersetzt werden, zur therapeutischen Kompromißtheorie der Behandlung mit einem wirkungsgünstigeren Strukturanalogon geführt hat, und daß der Patient in der ärztlichen Empirie mit dieser Behandlung gut zurecht kommt.

Hyperprolaktinämie

Der Hypophysenvorderlappen wird von der Neurosekretion des Hypothalamus nur indirekt, nämlich über den Portalkreislauf erreicht (Abb. 1). Das erste hier zu besprechende Hormon des Hypophysenvorderlappens, das Prolaktin, steht unter einer überwiegend inhibitorischen Kontrolle des Hypothalamus. Dies erklärt die Beobachtung, daß eine Durchtrennung der Verbindung zwischen Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen zum Beispiel durch Unfälle oder durch chirurgische Eingriffe zu einer erhöhten, weil nicht mehr gezügelten Prolaktinsekretion führt [51]. Mehrere andersartige Mechanismen können zu einer erhöhten Prolaktinsekretion führen. Beim Patienten bewirkt die Hyperprolaktinämie eine Hemmung der Gonadenfunktion. Männer leiden unter Libido- und Potenzverlust, bei Frauen hört die Periodenblutung auf, man spricht von sekundärer Amenorrhoe. Viele der Frauen haben eine pathologische Milchsekretion der Brust, Galaktorrhoe; diese ist beim Mann selten [51]. Wenn diesen Zuständen von Hyperprolaktinämie ein Hypophysentumor zugrunde liegt, war in diesen Fällen früher in der Regel ein neurochirurgischer Eingriff erforderlich [14, 48]. Es gibt aber eine medikamentöse Behandlung. Diese benutzt wiederum das Prinzip der Zu-

fuhr einer dem physiologischen inhibierenden hypothalamischen Faktor, nämlich Dopamin analogen Verbindung. Es handelt sich dabei allerdings nur um eine Wirkungsanalogie bei sehr entfernter Strukturanalogie. Der Prototyp dieser Verbindungen ist das Bromergokryptin [15]. Dieses Medikament senkt den Prolaktinspiegel zuverlässig bei den Patienten mit erhöhten Prolaktinwerten. Es kann das Prolaktin allerdings bei größeren Hypophysentumoren mit exzessiv hohen Werten nicht immer normalisieren. Die Beobachtung von Prolaktinproduzierenden Hypophysentumoren unter Bromergokryptinbehandlung zeigte überraschenderweise auch, daß diese Tumoren deutlich, zum Teil sogar dramatisch kleiner werden. Neben der Hormonsekretion wird offenbar auch die Proliferation des Tumors gehemmt [14, 48, 50].

Allerdings müssen wir bei diesem erfreulich wirksamen Medikament doch Nebenwirkungen registrieren, die etwas damit zu tun haben, daß die dopaminerge Therapie nicht direkt im Portalkreislauf des Hypophysenvorderlappens angreift, sondern den Umweg über Resorption im Darm, hepatischen Pfortaderkreislauf und großen Kreislauf nehmen muß, ehe sie in der erforderlichen hohen Konzentration im Hypophysenvorderlappen wirken kann [50]. Bei diesem Weg werden dopaminerge Rezeptoren zentral und peripher stimuliert, welche Übelkeit bewirken, während die andere gravierende Nebenwirkung, die Hypotonie, das heißt der niedrige Blutdruck, der Stimulation zentraler dopaminerger Rezeptoren zugeschrieben wird.

Rhythmus und Pulsatilität

Rhythmus und Pulsatilität sind zwei weitere Besonderheiten der Neuroendokrinologie, die der Therapeut berücksichtigen muß. Der lange bekannte tageszeitliche Rhythmus der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrindendaktivität wird in der ärztlichen Praxis beachtet [51]. Beispielsweise gibt man die beim Asthma- oder Rheumakranken erforderliche Kortikoiddosis möglichst einmalig morgendlich als sogenannte zirkadiane Therapie, um eine geringere Suppression der endogenen Achse durch die negative Rückkopplung zu bewirken.

Nun möchte ich Ihre Aufmerksamkeit auf den menstruellen Zyklus (Abb. 4) lenken. Die Mittelwerte zeigen in der ersten Hälfte des Zyklus, in der sogenannten Proliferationsphase, einen langsamen Anstieg der Oestradiolwerte, der mit einem Maximum kurz vor dem scharfen Gipfel des hypophysären Luteinisierungshormon LH diesen Peak auslöst (positiver Feedback), der seinerseits die Ovulation bewirkt. Anschließend folgt die Gelbkörperphase oder Lutealphase mit dem dafür charakteristischen Progesteronanstieg. Bei Frauen mit Erkrankungen, die zu einem Ausfall der Hypothalamusfunktion führen, fehlt der scharfe LH-Gipfel in der Mitte des Zyklus, der sogenannte mid-cycle-peak. Nachdem Guillemin und Schally die Aufklärung der Struktur des hypothalamischen Neuropeptids als eines Decapeptids [51] gelungen war, welches die Gonadotropinsekretion des Hypophysenvorderlappens stimuliert (GnRH), wollte man solche

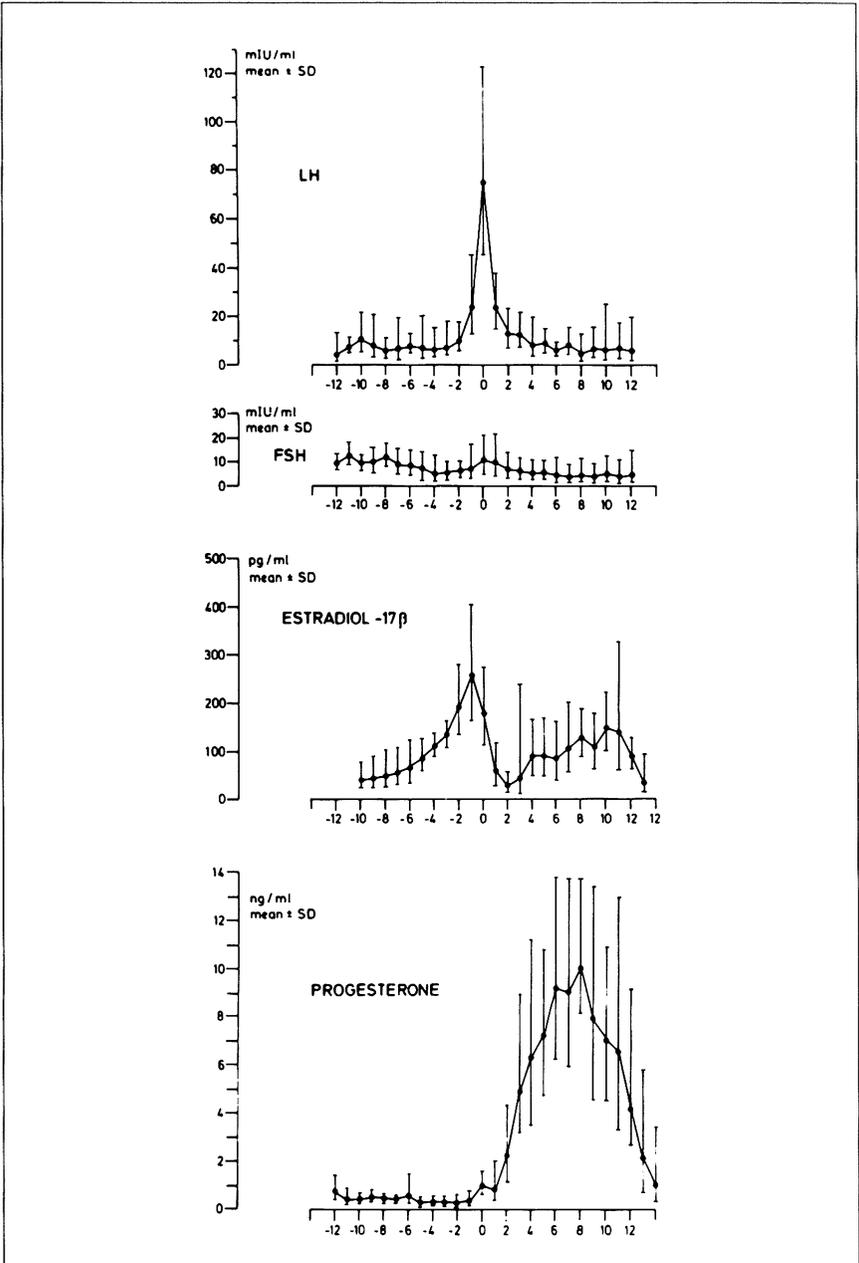


Abb. 4. Endokrine Kontrolle des menstruellen Zyklus (aus [52]).

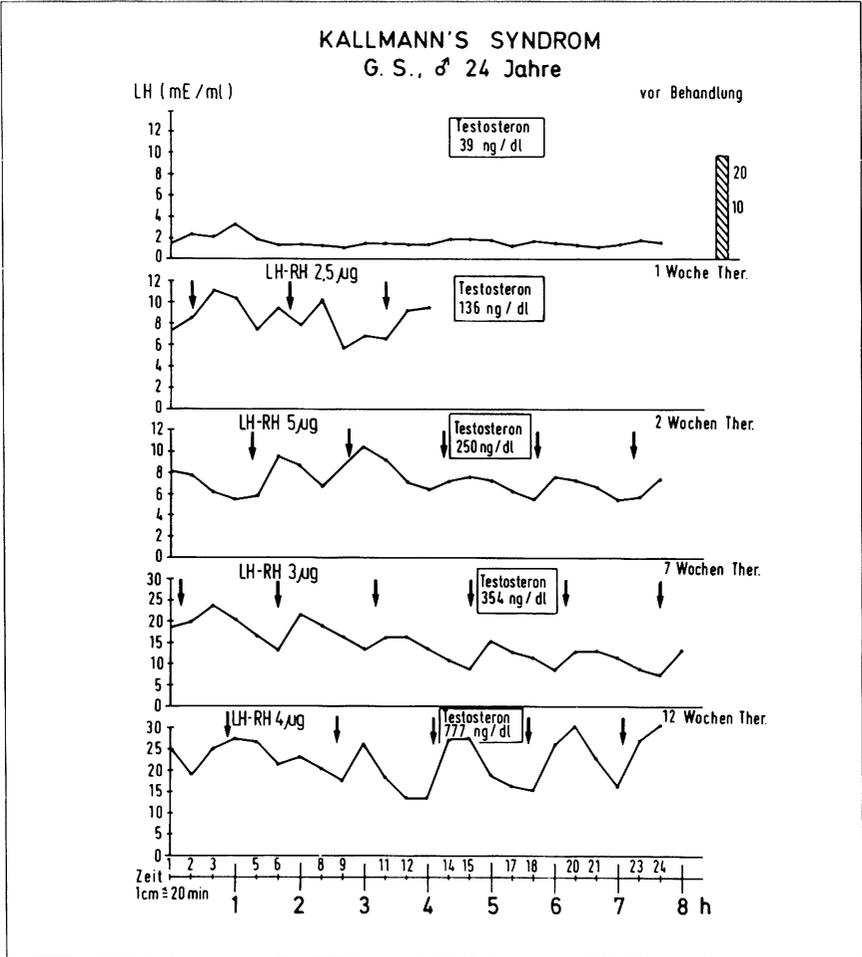


Abb. 5. Behandlung eines männlichen hypothalamischen Hypogonadismus mit GnRH-Pumpentherapie (aus [50]).

Patientinnen damit behandeln. Die kontinuierliche Gabe dieses GnRH bracht jedoch in keiner Weise den gewünschten therapeutischen Erfolg [52], mit anderen Worten, es kam bei dieser theoretisch aussichtsreichen Therapie zu keinem mid-cycle-peak, zu keinen Ovulationen und zu keinem Zyklus. Woran liegt das?

Betrachtet man die Regulation der gonadotropen Aktivität des Hypophysenvorderlappens durch den Hypothalamus genauer, so zeigen sich wenige Minuten anhaltende Aktivitätsausbrüche oder Sekretionsschübe von LH und FSH.

Dies ist ein weiteres Prinzip von grundlegender Bedeutung für die Funktion von Hypothalamus und Hypophyse [9, 51, 52]. Die Bedeutung der Pulsatilität der GnRH-Therapie wurde von Knobil 1978 für Rhesusaffen mit hypothalamischen Läsionen umfassend beschrieben [20]. Die deutschen Autoren Leyendecker und Wildt [52] kamen aufgrund der Beobachtung der Pulsatilität der gonadotropen Aktivität zu der Hypothese, daß die pulsatile Sekretion von GnRH auch beim Menschen für eine normale gonadotrope Funktion obligatorisch sei. Die von ihnen hieraus abgeleitete Theorie der Behandlung der hypothalamischen Sterilität mit pulsatiler GnRH-Gabe hat sich inzwischen in der ärztlichen Praxis bestens bewährt. Man vermeidet bei dieser Behandlung vor allem die sogenannte Überstimulation, die bei der früher üblichen Behandlung mit Gonadotropinen zu den bekannten sensationellen Mehrlingsschwangerschaften führen konnte [52].

Die pulsatile Gabe von Gonadotropin releasing hormone wird mit Hilfe einer Pumpe durchgeführt, die rhythmisch dieses Neuropeptid zuführt. Man kann damit auch männliche Patienten (47) behandeln, die an einer durch hypothalamischen Ausfall bedingten Unterfunktion der Keimdrüsen leiden. Diese ist beim Kallmann-Syndrom mit Störung des Riechsinnes verbunden. In Abbildung 5 sind Pfeile die Pulse von GnRH, die LH-peaks und den Anstieg des Testosterons von 39 auf normale Werte von 777 ng/dl bewirken [50].

Rezeptor-Regulation

Was passiert bei der unphysiologischen gleichmäßigen GnRH-Gabe? Ich muß hier eine weitere Beobachtung anführen, die von grundlegender Bedeutung in der Endokrinologie schlechthin ist. Hormone benötigen, um wirksam werden zu können, auf ihren Zielzellen Rezeptormoleküle und an diese Rezeptoren anschließende biochemische Mechanismen, welche das humorale Signal sozusagen aufnehmen und die Information an den Zellorganismus weiterreichen können. Die Zahl und die Affinität dieser Rezeptoren sind aber nicht konstant. Man weiß vielmehr, daß ein kontinuierlicher Hormonüberschuß vielfach in der Lage ist, die Zahl der Hormonrezeptoren herunterzuregulieren [7, 10, 13, 52]. Durch diesen Mechanismus wird die Zielzelle vor einer überschießenden Beeinflussung durch das Hormon geschützt. Eine entsprechende Desensibilisierung ist auch für die biochemische Folgereaktion der Hormonrezeptorbindung beschrieben.

Wie so häufig in der Medizin, hat sich aus dieser Beobachtung eine den ursprünglichen Forschungszielen geradezu entgegengesetzte Anwendungsmöglichkeit ergeben. Die primär unerwünschte, durch hohe kontinuierliche GnRH-Dosen bewirkte und beobachtete Lähmung der gonadotropen Aktivität kommt einer chemischen Kastration nahe. Dabei ist es vor allem auch das Verdienst der deutschen pharmazeutischen Industrie [34], experimentell sogenannte Superanaloga gefunden zu haben [19a]. Diese Strukturanaloga sind definitionsgemäß wirksamer und vor allem länger wirksam als das physiologi-

sche Neuropeptid. Rasch waren Hypothesen gefunden, wo die Hemmung der gonadotropen Aktivität erwünscht sein könnte.

Eine sogenannte Pubertas praecox ist ein verfrühtes Einsetzen der Pubertät zum Beispiel im 6. Lebensjahr oder noch früher [13]. Dies ist für die Betroffenen und vor allem auch für die Familien ein schlimmes Problem. Bisher wurden diese Fälle überwiegend mit Steroiden behandelt, also im Bereich der untersten Etage, wenn man das System Hypothalamus, Hypophysenvorderlappen und Gonaden bildlich in drei übereinandergeordneten Etagen vor sich sieht. Die kontinuierliche Gabe von superaktiven GnRH-Analoga [34, 35], von denen es neuerdings ein Depotpräparat gibt, ein Decapeptid, das nur alle vier Wochen injiziert wird, bewirkt bei zentraler Pubertas praecox auf nebenwirkungsärmere Art und Weise die gewünschte zeitweise Ruhigstellung der gonadotropen Aktivität. Besonderer Vorteil ist, daß nach Beendigung dieser Therapie die gesamte Achse wieder normal funktionieren kann [25, 33].

Einige weitere Beispiele: In Zusammenhang mit der Behandlung eines Prostatakarzinoms muß der das Krebswachstum fördernde Einfluß des männlichen Keimdrüsenhormons Testosteron beseitigt werden. Die bisher weit verbreitete operative Kastration dieser Patienten kann offenbar sehr erfolgreich durch die zumindest psychologisch weniger belastende kontinuierliche oder unphysiologische Gabe superaktiver GnRH-Analoga ersetzt werden [29, 35, 43, 46]. Eine lohnende Indikation ist auch die Endometriose, während die Ergebnisse beim Mammakarzinom [24] noch abzuwarten bleiben.

Insgesamt haben diese Beobachtungen von zyklischer, zirkadianer und pulsativer Aktivität des Hypothalamus also zu therapeutischen Lehren und ärztlichen Erfolgen geführt, die der Neuroendokrinologie eine über den engen Kreis der Spezialisten weit hinausgehende Aufmerksamkeit sichern.

Growth Hormone Releasing Hormone (GRH)

Zum Abschluß muß ich Ihre Aufmerksamkeit noch auf das Wachstumshormon lenken. Für Kleinwuchs, d. h. Minderwuchs und Zwergwuchs, gibt es viele Ursachen [51]. Im typischen Fall bleibt das Kind mit hypophysärem Zwergwuchs bei kontinuierlich verlangsamten Wachstum hinsichtlich der Körperlänge deutlich unterhalb des Normalbereiches beziehungsweise der dritten Percentile gesunder Kinder zurück. Bei den hypophysären Zwergen, bei denen keine grobe Krankheitsursache wie zum Beispiel ein Hypophysentumor gefunden wird, spricht man von idiopathischen Minderwuchs und weiß, daß etwa 70 bis 80% primär einen hypothalamischen Defekt haben.

Wachstumshormon ist streng artspezifisch; man kann solche Patienten also nicht mit einem aus Schweinen gewonnenen Wachstumshormonpräparat behandeln, wie das beim Diabetes mellitus mit Schweineinsulin möglich ist. Bis zum vergangenen Jahr hat man daher menschliches Wachstumshormon benutzt, welches aus den Hypophysen Verstorbener gewonnen wurde. Diese Quel-

le ist nicht nur unsicher und problematisch, in den Vereinigten Staaten ist es darüber hinaus bei einigen mit menschlichem Wachstumshormon behandelten Kindern zu einer Jacob-Creutzfeld-Krankheit gekommen, einer schweren Infektion des zentralen Nervensystems, wahrscheinlich durch ein slow-virus [40]. Auch hier verdanken wir der Molekularbiologie einen Fortschritt dadurch, daß der Einbau des Gens für das menschliche Wachstumshormon in Coli-Bakterien heute möglich ist. Das auf diese Weise gewonnene gentechnologische menschliche Wachstumshormon ist frei von dieser Infektionsgefahr. Mit diesem Behandlungsprinzip [6, 19] konkurriert aber neuerdings die Behandlung mit dem hypothalamischen releasing hormone, welches die Wachstumshormonausschüttung steigert. Es laufen zur Zeit Studien, die neben der offenkundigen Frage der Wirksamkeit von GRH vor allem klären sollen, ob auch dieses Neuropeptid pulsatil gegeben werden muß [7, 41, 42, 45].

Die Entdeckung der Struktur des lang postulierten Wachstumshormon releasing hormone GRH — (2 Neuropeptide GRH_{1–44} und GRH_{1–40} sind bekannt) — gehört zu den spannendsten Geschichten in der Neuroendokrinologie. Dieses Hormon wurde nicht aus dem Hypothalamus charakterisiert. Guillemin und Thorner beobachteten vielmehr etwa gleichzeitig im Jahre 1982 je einen Patienten mit einer Akromegalie [51]. Das ist eine Krankheit, die beim Erwachsenen durch den Einfluß von erhöhten Wachstumshormonspiegeln entsteht. Sie ist charakterisiert durch ein allmählich einsetzendes Wachstum der Hände, Füße, des Unterkiefers, der Nase usw. Neben der entstellenden und charakteristischen Veränderung des Äußeren sind die Patienten durch Stoffwechselprobleme wie Diabetes mellitus, Organvergrößerungen, hier vor allem des Herzens, Hochdruck und degenerative Gelenkveränderungen geplagt. In der Regel liegt dieser Erkrankung ein wachstumshormonproduzierender Tumor des Hypophysenvorderlappens zugrunde [51]. Das war anders bei den Patienten von Guillemin und Thorner, die beide mit Tumoren der Inselzellen des Pankreas auffielen. Diese Pankreastumoren waren die Quelle eines extrahypothalamisch gebildeten releasing hormones für Wachstumshormon, und diese Quelle erlaubte, sowohl die Aminosäuresequenz als auch das Gen für das menschliche GRH zu charakterisieren.

1983, also ein Jahr nach Guillemin und Thorner, beobachteten auch von Werder und Mitarbeiter [49] eine 14jährige Patientin, die in den letzten zwei Jahren mit 179 cm die größte in ihrer Klasse war. Man fand einen Hypophysentumor und diagnostizierte einen hypophysären Riesenwuchs, also diejenige Variante der Akromegalie, die vor der Pubertät gefunden wird. Nach der leider nicht ganz vollständigen Operation dieses Hypophysentumors hatte die Patientin weiter erheblich erhöhte Werte des GH im peripheren Blut, so daß jetzt nach einer ektopischen, extrahypothalamischen Quelle für GRH gesucht wurde. Mit Hilfe der Computertomographie wurden dann mehrere Lebermetastasen gesehen. Bei der abdominalen Laparotomie fand sich schließlich ein kaffeebohnen großer

Duodenaltumor als Primärtumor, in dem alleine GRH, das Wachstumshormon releasing hormone, gebildet wurde.

Somatostatin-Analoga

Diese Patientin gibt Gelegenheit, auf das letzte zu besprechende hypothalamische Hormon, auf das Somatostatin, einzugehen. Es handelt sich um den bereits kurz erwähnten Hemmfaktor für die hypophysäre Wachstumshormonsekretion (SRIF). Nachdem die Struktur des Somatostatins, eines aus 14 Aminosäuren bestehenden Peptids, 1972 beschrieben wurde, hat sich herausgestellt, daß dieses Hormon eine ganz ungewöhnlich weite Verbreitung und vielseitigste, nicht-hypophysäre Wirkungen sowohl als parakriner Faktor als auch als Neurotransmitter hat [8, 30, 31, 50, 51]. Es wirkt auf diese Weise bei der Funktion von Magen, Darm, Pankreas und Nervensystem mit und hemmt darüber hinaus die Sekretion von Wachstumshormon und TSH. Dementsprechend aufmerksam muß man die Frage unerwünschter Nebenwirkungen beachten, also zum Beispiel die Hemmung der Insulinsekretion mit einer diabetogenen Wirkung, wenn man mit Somatostatin behandelt.

Auch beim Somatostatin hat man experimentell eine Reihe von Analoga hergestellt [30]. Interessanterweise bewähren sich zur Zeit Analoga mit verkürzter Kette, die wirksamer sind als das physiologische Somatostatin (SRIF) und darüber hinaus vor allem eine längere Halbwertszeit haben.

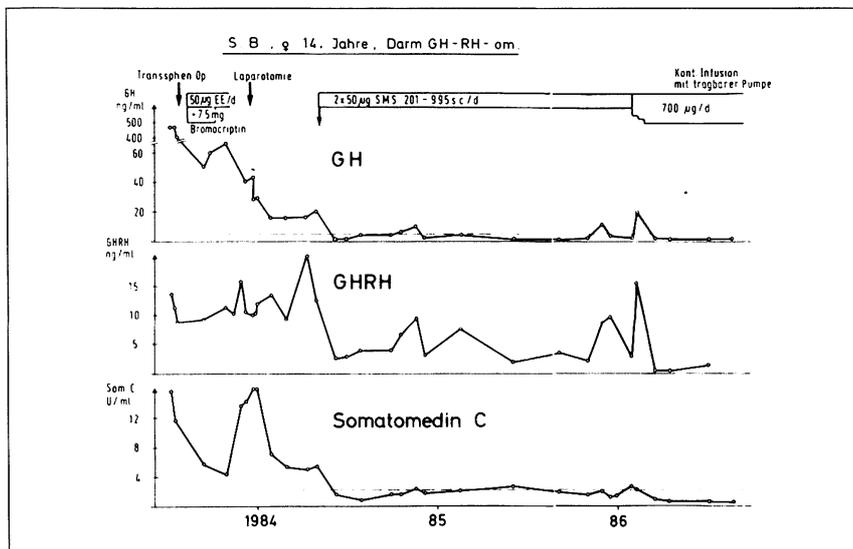


Abb. 6. Behandlung eines metastasierenden GRH-oms mit Riesenzwuchs durch ein langwirkendes kurzkettiges Somatostatin-Analogon (SMS 201-995) (aus [49]).

Bei der jungen Patientin mit Riesenwuchs führte die zweimal tägliche subcutane Gabe des analogen Octapeptids SMS 201—995 der Firma Sandoz (Abb. 6) zu einer Normalisierung der Werte für Wachstumshormon und Somatomedin C, letzteres ist der periphere biochemische Servomechanismus, dessen sich das Wachstumshormon für seine Wirkung bedient. Die inzwischen zweijährige Beobachtung zeigt, daß das Mädchen nicht mehr gewachsen ist und daß die regelmäßige Periode eingesetzt hat. Erfreulicherweise gibt es keine neuen Metastasen, möglicherweise sogar eine Größenabnahme der bereits vorhandenen Lebermetastasen dieses insgesamt äußerst selten eine Akromegalie verursachende GRH-oms [24, 49].

Die neurochirurgische Behandlung der wachstumshormonproduzierenden Hypophysentumoren führt nicht bei allen akromegalen Patienten zu einer Normalisierung der Wachstumshormonwerte [14]. Die bisherige medikamentöse Behandlung des verbleibenden Wachstumshormonexzesses mit Bromergokryptin war im ganzen unbefriedigend. Man ist daher für eine Reihe von Berichten dankbar, die zeigen, daß sich die langfristige Behandlung mit den langwirkenden Somatostatinanalogen offensichtlich auch eignet, bei den ohne vollständigen Erfolg operierten Akromegalen die Spiegel von Wachstumshormon und Somatomedin C zu senken [8, 18, 30]. Besonders interessant ist dabei, daß das erwähnte analoge Octapeptid eine Dissoziation der verschiedenen biologischen Effekte erkennen läßt derart, daß die Hemmung des Wachstumshormons wesentlich stärker gesteigert ist als andere nichthyophysäre Hemmwirkungen wie die der Insulinsekretion oder die der Salzsäurebildung im Magen [30].

Das ganze Gebiet der Behandlung mit Analogen des Somatostatins steht noch am Anfang. Eine abgeschlossene Theorie im Sinne einer Lehrmeinung über den Stellenwert dieses Behandlungsprinzips kann man heute noch nicht geben. Unsere Hoffnung richtet sich unter anderem auf wichtige allgemeine medizinische Probleme wie die Behandlung von gastrointestinalen Blutungen und auf die bisher gar nicht mögliche Behandlung endokrin aktiver Tumoren des Darms, die mit exzessiven Durchfällen einhergehen. Vielleicht findet sich auch ein Platz für Somatostatinanaloge in der Behandlung des Diabetes mellitus, und Überraschungen sind geradezu zu erwarten [8].

Resumee

Wie eingangs gesagt, konnte dieser Vortrag nur ein Zwischenbereich sein. Die Beobachtung, daß Hormone nicht mehr nur als humorale Boten zu sehen sind, sondern ihren Platz in der parakrinen Regulation und vor allem auch als Neurotransmitter haben, produziert in der Art eines Vulkanausbruches neue Hypothesen, aus denen wir vorsichtig und mühsam therapeutische Theorien und Lehrmeinungen für den Arzt machen müssen.

Literatur

- [1] Anderson, K.-E., B. Arner, *Acta med. Scand.* **192**, 21 (1972).
- [2] Arnold, R., H. Koop, H. Schwarting, *Verh. GDNÄ* **113**, 403 (1984).
- [3] Atlas, S. A., *Rec. Progr. Horm. Res.* **42**, 207 (1986).
- [4] Ben-Jonathan, N., *Endocrine Rev.* **6**, 564 (1985).
- [5] Bernutz, C., M. Kewenig, K. Horn, C. R. Pickardt, *Clin. Chem.* **31**, 289 (1985).
- [6] Bierich, J. R., M. B. Ranke, P. Beyer, B. Bittner, H. Borkenstein, J. Brämwig, O. Bute-nandt, F. Kollmann, B. Stöver, H. U. Schweikert, K.-D. Schönberg, U. Heinrich, W. Sip-pell, N. Stahnke, H. Stolecke, P. Stubbe, R. Ziegler, *Dtsch. med. Wschr.* **111**, 483 (1986).
- [7] Bilezikjian, L. M., H. Seifert, W. Vale, *Endocrinology* **118**, 2045 (1986).
- [8] Bloom, S. R., C. Greenwood, *Proceedings of Somatostatin '85. Scand. J. Gastroent-rol.* **21**, Suppl. 119 (1986).
- [9] Brabant, G., U. Ranft, K. Ocran, R. D. Hesch, A. von zur Mühlen, *Acta Endocrinologi-ca* **112**, 315 (1986).
- [10] Clayton, R. N., *Endocrinology* **111**, 152 (1982).
- [11] Cohen, R., D. Bouquier, S. Biot-Laporte, E. Vermeulen, B. Claustrat, M.-H. Cherpín, P. Cabrera, P. Guidetti, S. Ferry, C. A. Bizollon, G. Sassolas, *J. Clin. Endocrinol. Me-tab.* **62**, 892 (1986).
- [12] Cort, J. H., I. Albrecht, J. Novaková, J. L. Mulder, K. Jošt, *Europ. J. Clin. Invest.* **5**, 165 (1975).
- [13] Editorial, *Precocious Puberty. Lancet* **II**, 80 (1986).
- [14] Fahlbusch, R., U. Schrell, M. Buchfelder, *Nervenheilkunde* **4**, 17 (1985).
- [15] Flückiger, E., E. del. Pozo, K. von Werder, *Prolactin, Monographs on Endocrinology.* Bd. 23. Springer. Berlin, Heidelberg, New York 1982.
- [16] Gerzer, R., *Klin. Wochenschr.* **63**, 529 (1985).
- [17] Herz, A., *Internist* **27**, 412 (1986).
- [18] Ikuyama, S., H. Nawata, K.-I. Kato, H. Ibayashi, H. Nakagaki, *J. Clin. Endocrinol. Me-tab.* **62**, 729 (1986).
- [19] Kaplan, S. L., L. E. Underwood, G. P. August, J. J. Bell, S. L. Blethen, R. M. Blizzard, D. R. Brown, T. P. Foley, R. L. Hintz, N. J. Hopwood, A. Johansen, R. T. Kirkland, P. L. Plotnick, R. G. Rosenfeld, J. J. van Wyk, *Lancet* **I**, 697 (1986).
- [19a] Karten, M. J., J. E. Rivier, *Endocrine Rev.* **7**, 44 (1986).
- [20] Knobil, E., *Rec. Progr. Horm. Res.* **36**, 53 (1980).
- [21] LeRoith, D., G. Delahunty, G. L. Wilson, C. T. Roberts, Jr., J. Shemer, C. Hart, M. A. Lesniak, J. Shiloach, J. Roth, *Rec. Progr. Horm. Res.* **42**, 549 (1986).
- [22] Ling, N., S.-Y. Ying, N. Ueno, S. Shimasaki, F. Esch, M. Hotta, R. Guillemin, *Nature* **321**, 779 (1986).
- [23] MacIntyre, I., *Akt. Endokr. Stoffw.* **6**, 169 (1985).
- [24] MacLeod, R. M., A. M. Judd, W. D. Jarvis, I. S. Login, *Acta Endocrinologica* **112**, Suppl. 276 (1986).
- [25] Mansfield, M. J., D. E. Beardsworth, J. S. Loughlin, J. D. Crawford, H. H. Bode, J. Ri-vier, W. Vale, D. C. Kushner, J. F. Crigler, Jr., W. F. Crowley, *New Engl. J. Med.* **309**, 1286 (1983).
- [26] Needleman, P., J. E. Greenwald, *New Engl. J. Med.* **314**, 828 (1986).
- [27] Nikolics, K., A. J. Mason, E. Szönyi, J. Ramachandran, P. H. Seeburg, *Nature* **316**, 511 (1985).
- [28] Oksche, A., *Verh. GDNÄ* **113**, 383 (1984).
- [29] Parmar, H., R. H. Philips, S. L. Lightman, L. Edwards, L. Allen, A. V. Schally, *Lancet* **II**, 1201 (1985).

- [30] Pless, J., W. Bauer, U. Briner, W. Doepfner, P. Marbach, R. Maurer, T. J. Petcher, J.-C. Reubi, J. Vonderscher, *Scand. J. Gastroenterol.* **21**, Suppl. 119, 54 (1986).
- [31] Reichlin, S., *Scand. J. Gastroenterol.* **21**, Suppl. 119, 1 (1986).
- [32] Richter, D., R. Ivell, *Gene Organization, Biosynthesis, and Chemistry of Neurophysal Hormones*. In: *The Pituitary Gland*, S. 127. Hrsg. H. Imura. Raven Press. New York 1985.
- [33] Roger, M., J.-L. Chaussain, P. Berlier, M. Bost, P. Canlorbe, M. Colle, R. Francois, P. Garandeau, N. Lahlou, Y. Morel, A. V. Schally, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **62**, 670 (1986).
- [34] Sandow, J., *Gonadotropic and antigonadotropic actions of LH-RH analogues*. In: *Neuroendocrine Perspectives*. Vol. 1, 339. Hrsg. E. E. Müller, R. M. MacLeod, Elsevier Biomed. Press. Amsterdam 1982.
- [35] Sandow, J., *Clin. Endocrinology* **18**, 571 (1983).
- [36] Scherbaum, W. A., G. F. Bottazzo, D. Doniach, *Dtsch. med. Wschr.* **108**, 1053 (1983).
- [37] Schopohl, J., M. Losa, A. König, O. A. Müller, G. K. Stalla, K. von Werder, *Klin. Wochenschr.* **64**, 314 (1986).
- [38] Scriba, P. C., *Endokrin bedingte Enzephalopathien*. In: G. Bodechtel, *Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder*. 4. Aufl., S. 6.46. Hrsg. A. Bernsmeier, A. Schrader, A. Struppler. Verlag Thieme. Stuttgart, New York 1984.
- [39] Scriba, P. C., W. Börner, D. Emrich, R. Gutekunst, J. Herrmann, K. Horn, M. Klett, H. L. Krüskemper, P. Pfannenstiel, C. R. Pickardt, C. Reiners, D. Reinwein, H. Schleißenner, *Internistische Welt* **8**, 50, 78 (1985).
- [40] *Stellungnahme im Auftrage der Ständigen Kommission Hormontoxikologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie: Menschliches Wachstumshormon*, *Dtsch. Med. Wschr.* **110**, 1181 (1985).
- [41] Thorner, M. O., J. Reschke, J. Chitwood, A. D. Rogol, R. Furlanetto, J. Rivier, W. Vale, R. M. Blizzard, *New Engl. J. Med.* **312**, 4 (1985).
- [42] Thorner, M. O., M. L. Vance, W. S. Evans, R. M. Blizzard, A. D. Rogol, K. Ho, D. A. Leong, J. L. C. Borges, M. J. Cronin, R. M. MacLeod, K. Kovacs, S. Asa, E. Horvath, L. Frohman, R. Furlanetto, G. Jones-Klingensmith, C. Brook, P. Smith, S. Reichlin, J. Rivier, W. Vale, *Rec. Progr. Horm. Res.* **42**, 589 (1986).
- [43] The Leuprolide Study Group, *New Engl. J. Med.* **311**, 1281 (1984).
- [44] Vale, W., J. Rivier, J. Vaughan, R. McClintock, A. Corrigan, W. Woo, D. Karr, J. Spiess, *Nature* **312**, 776 (1986).
- [45] Vance, M. L., D. L. Kaiser, J. Rivier, W. Vale, M. O. Thorner, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **62**, 591 (1986).
- [46] Wenderoth, U. K., G. H. Jacobi, *World J. Urol.* **1**, 40 (1983).
- [47] Werder, K. von, T. Eversmann, *Dtsch. med. Wschr.* **109**, 432 (1984).
- [48] Werder, K. von H.-K. Rjosk, *Akt. Endokr. Stoffw.* **5**, 42 (1984).
- [49] Werder, K. von, M. Losa, G. K. Stalla, O. A. Müller, B. Mayr, L. Schweiberer, R. Fahlbusch, *Scand. J. Gastroenterol.* **21**, Suppl. 119, 238 (1986).
- [50] Werder, K. von, *The biological role of hypothalamic hypophysiotropic neuropeptides*. In: *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*. Springer Verlag, Wien-New York, **14**, 73 (1986).
- [51] Werder, K. von, P. C. Scriba, *Hypothalamus und Hypophyse*. In: *Klinische Pathophysiologie*. 6. Aufl., im Druck. Hrsg. W. Siegenthaler, Verlag Thieme. Stuttgart 1987.
- [52] Wildt, L., G. Leyendecker, *Gynäkologie* **14**, 64 (1981).