

WACHSTUMSHORMON  
UND WACHSTUMSSTÖRUNGEN  
DAS CUSHING-SYNDROM

ELFTES SYMPOSION  
DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR ENDOKRINOLOGIE  
IN DÜSSELDORF VOM 5. BIS 7. MÄRZ 1964

SCHRIFTLEITUNG

PROFESSOR DR. ERICH KLEIN

2. MED. KLINIK UND POLIKLINIK DER MED. AKADEMIE DÜSSELDORF

MIT 130 ABBILDUNGEN



SPRINGER - VERLAG  
BERLIN · GOTTINGEN · HEIDELBERG · NEW YORK

1965

# Inhaltsverzeichnis

## *I. Wachstumshormon und Wachstumsstörungen*

F. Paulsen: Über die Chemie des Somatotropin . . . . .	1
Z. Laron: Immunological Aspects of Anterior Pituitary Hormones with Special Emphasis on Growth Hormone . . . . .	9
Diskussion. . . . .	21
W. Teller — J. L. Touber — D. Knorr — Z. Laron — L. Sereno	
J. L. Touber, D. Maingay, H. A. de Ruyter, R. Crugh: Radioimmunologische Bestimmung von Wachstumshormon . . . . .	22
H.-J. Quabbe, G. R. Zahnd: Beitrag zur Problematik der immunologischen Bestimmung von Wachstumshormon im Serum . . . . .	26
F. Melani, R. Conrads, A. Sartory, F. Sorge, H. Ditschuneit, E. F. Pfeiffer: Immunologische Untersuchungen und quantitativer Nachweis von Wachstumshormon beim Menschen . . . . .	29
R. Luft, E. Cerasi: Humanes Wachstumshormon und Diabetes . . . . .	33
Diskussion. . . . .	40
H. G. Goslar — R. Luft	
E. F. Pfeiffer: Wachstumshormon und Insulinsekretion: Die Verhältnisse unter normalen und pathologischen Bedingungen . . . . .	44
Diskussion. . . . .	54
D. Knorr — E. F. Pfeiffer — Z. Laron — E. F. Pfeiffer — H. Reinauer — E. F. Pfeiffer	
J. R. Bierich: Ätiopathogenese und Klinik des hypophysären Zwergwuchses . . . . .	56
Diskussion. . . . .	66
E. Tonutti — G. Dhom — E. Werner — J. R. Bierich — Z. Laron — J. R. Bierich	
A. Prader: Zur Behandlung des hypophysären Zwergwuchses . . . . .	68
Diskussion. . . . .	80
C. Overzier — J. Ufer — E. Werner	
F. Bahner: Zur Pathogenese des endokrinen Zwergwuchses . . . . .	81
G. Schwarz: Zur Pathogenese des Kleinwuchses bei Pseudohypoparathyreoidismus und bei Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus . . . . .	86
E. Mascitelli-Coriandoli, P. Lanzani: Über die Wirkung des Wachstumshormons auf die Nebennierenfunktion von Ratten nach Hypophysektomie . . . . .	90
R. Morcos, G. Macht, D. Griebner, D. Berg, A. Mucci, H. Ditschuneit: Über die Insulinwirkung im Nabelschnurvenenblut von Neugeborenen stoffwechselgesunder, diabetischer und prädiabetischer Frauen . . . . .	93

## *II. Das Cushing-Syndrom*

J. Tamm: Die Pathophysiologie des Cushing-Syndroms . . . . .	97
Diskussion. . . . .	106
E. Tonutti — F. Bahner — L. Zicha	

H. Zimmermann: Klinik und Differentialdiagnose des Cushing-Syndroms . . . . .	108
Diskussion. . . . .	124
E. F. Pfeiffer — H. Zimmermann	
F. Marguth: Das hypophysäre Cushing-Syndrom . . . . .	125
J. M. Bayer: Die Therapie des Cushing-Syndroms . . . . .	134
G. Geyer: Die Behandlung des Cushing-Syndroms mit o,p-DDD [2,2- bis (2-chlorophenyl)-4-chlorophenyl]-1,1-dichloräthan] . . . . .	148
C. Overzier: Der Funktions-Cushing. . . . .	152
Diskussion. . . . .	155
F. Bahner — J. R. Bierich — J. M. Bayer — C. Overzier	
H. J. Karl, L. Raith, W. Fischer: Die Sekretion von Corticosteron bei Fettsüchtigen und bei Patienten mit Cushing-Syndrom . . . . .	156
Diskussion. . . . .	160
H. G. Goslar	
P. Bottermann, K. Schwarz, K. Kopetz: Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten der insulinähnlichen Aktivität im Serum beim Cushing-Syndrom und bei der Fettsucht . . . . .	161
Diskussion. . . . .	164
H. Daweke — P. Bottermann	
O. Steeno, P. De Moor: Extreme Hyperpigmentierung bei Cushing-Syndrom mit ACTH-produzierendem Tumor der Lunge . . . . .	165
K. Retiene, H. E. Mentzel, R. Tripp, G. Schumann, E. F. Pfeiffer: Qualitative und quantitative Änderungen der ACTH-Aktivitäten bei spontanen und therapeutischen Über- und Unterfunktionszuständen der Nebennierenrinde des Menschen . . . . .	168
H. Kleinfelder, W. Börner, M. Nadjmi, F. Husmann: Therapie des Cushing-Syndroms durch Implantation von Yttrium <sup>90</sup> in die Hypophyse . . . . .	172
F. Morer-Fargas, J. Vilaclara: Ein Fall von totaler Adrenalektomie bei Cushing-Syndrom ohne Notwendigkeit einer postoperativen Substitutionsbehandlung . . . . .	176
D. Zimmermann, J. Kracht: Der Hypophysenvorderlappen des Menschen bei Hypercortisolismus . . . . .	180
J. Kracht, D. Zimmermann: Die Nebennierenrinde bei endogenem Hypercortisolismus	185
Diskussion. . . . .	189
G. Dhom	

### *III. Freie Vorträge*

#### *Nebennierenrinde und ihre Hormone*

E. Tonutti, J. M. Bayer: Kompensatorische Atropie der Nebennierenrinde beim Conn-Syndrom . . . . .	190
Diskussion. . . . .	191
L. Zicha	
M. Herrmann, J. Thomsen, F. Rentsch: Kann ACTH die cortisoninduzierte Insuffizienz des HVL-NNR-Systems beheben? . . . . .	192
G. Löffler, H. Schneider, K. F. Weinges: Zum Wirkungsmechanismus von Cortisol und einiger seiner synthetischen Abkömmlinge am Fettgewebe in vitro . . . . .	197
D. Lommer, H. G. Steinacker, M. Köhler, G. Löffler, H. Liebau, H. P. Wolff: Versuche zur Biogenese der Corticosteroide . . . . .	202

P. C. Scriba, W. J. Reddy: Zum biochemischen Mechanismus der Stimulation der Protein-synthese der Nebenniere durch adrenocorticotropes Hormon . . . . .	206
Diskussion. . . . .	208
G. Bettendorf — P. C. Scriba	
R. Knuppen, H. Breuer: Stoffwechsel von Oestron in der Nebenniere . . . . .	209
E. Kaiser, G. W. Oertel: Konjugation von Steroiden im Nebennieren-, Leber- und Femoralvenenblut . . . . .	213
<i>Schilddrüse, Schilddrüsenhormone, endokrine Ophthalmopathie</i>	
K. Jahnke, F. A. Gries, H. Bethge, H. Fehlings: Über den Einfluß der Schilddrüsenfunktion auf Metabolite des Fettstoffwechsels im Serum . . . . .	217
Diskussion . . . . .	221
K. Oberdisse	
D. P. Mertz: 24 Stunden-Rhythmik der Serumkonzentration von PBI <sup>131</sup> . . . . .	222
R. Höfer, E. Ogris: Akropachie — eine seltene Komplikation der Basedowschen Erkrankung . . . . .	226
Z. Škrabalo: Ergebnisse cytochemischer Untersuchungen an Schilddrüsenpunktaten . . . . .	233
H. A. von Schweinitz, M. Eckstein: Tierexperimentelle Untersuchungen zum Vorkommen von Jod in extrathyreoidalen Geweben . . . . .	238
F. A. Horster, E. Klein: Zur Pathogenese der endokrinen Ophthalmopathie . . . . .	243
<i>Keimdrüsen, Keimdrüsenhormone und Gonadotropine</i>	
G. W. Oertel, R. Gandar: Biosynthese von Steroiden bei Stein-Leventhal-Syndrom . . . . .	247
C. Schirren: Acanthosis nigricans benigna und Zusammenhang mit primärem Hypogonadismus . . . . .	251
Diskussion. . . . .	253
W. W. Kühnau — C. Schirren — G. Bettendorf — C. Schirren	
S. Fetzer, J. Hillebrecht: Hypophysäre Hemmwirkung auf die basale Follikelentwicklung im Eierstock ? . . . . .	254
I. v. Berswordt-Wallrabe, R. v. Berswordt-Wallrabe, U. Herlyn: Effekte von Zeitfaktor, Hypophysektomie und abgestuften Mengen Prolactin auf die Deciduomareaktion der weißen Ratte . . . . .	257
G. Bettendorf, M. Breckwoldt: Ovulationsauslösung durch hypophysäres Human-Gonadotropin bei Fehlen der gonadotropen Hypophysenfunktionen . . . . .	259
Diskussion. . . . .	263
J. Hammerstein — G. Bettendorf	
H. Schmidt-Elmendorff, R. Buchholz: Über den Einfluß von Choriongonadotropin (HCG)-Antiserum auf die biologische Aktivität verschiedener Gonadotropine . . . . .	264
R. Buchholz, H. Schmidt-Elmendorff: Über den Einfluß verschiedener Kombinationen von HMG und HCG auf die Ovarfunktion der Ratte . . . . .	268
Diskussion. . . . .	270
P. J. Czygan — R. Buchholz — G. Bettendorf — R. Buchholz	
G. Silló-Seidl: Die Zusammenhänge der Nebennierenrinde- und Ovarialfunktion in bezug auf die Sterilität . . . . .	272
F. Neumann, A. Domenico: Untersuchungen zur Ovulationshemmung an der Ratte mit Kombinationen von Steroiden verschiedener Stoffklassen . . . . .	274

G. L. Ijzerman, H. Kopera: Klinische und endokrinologische Beobachtungen mit einer neuen Kombination von Lynestrenol und Mestranol . . . . .	279
U. Laschet, W. Hohlweg, W. Scheithauer: Der Einfluß der Hypervitaminose A auf die Fertilität des Rattenbockes . . . . .	282
O. Hornstein: Tierexperimentelle Beobachtungen über einen hormonal gesteuerten männlichen Sexualcyclus . . . . .	287
Diskussion . . . . .	288
W. Jöchle — O. Hornstein — E. Tonutti — O. Hornstein — W. Jöchle	

*Schwangerschaft*

G. Stark: Der Einfluß hoher Kochsalzgaben auf die Aldosteron- und Elektrolytausscheidung bei gesunden Schwangeren . . . . .	290
R. E. Dohrmann, B. Louven: Das Verhalten der $\beta$ -Glucuronidase-Aktivität in Leber und Niere im Verlauf der Schwangerschaft. . . . .	294

*Hypophyse*

G. Dhom, E. Stöcker: Die DNS-Synthese im Hypophysenvorderlappen der Ratte bei funktioneller Belastung . . . . .	298
Diskussion . . . . .	302
R. Elert — G. Dhom	

*Unspezifische Hormonwirkungen*

H.-L. Krüskemper, R. Klesper: Der Einfluß von anabolen Steroiden auf Blutgerinnungsfaktoren . . . . .	303
G. Vogel: Veränderungen der mechanischen Eigenschaften des Bindegewebes unter dem Einfluß von Hormonen . . . . .	305
Diskussion . . . . .	307
E. Tonutti — G. Vogel	

## Zum biochemischen Mechanismus der Stimulation der Proteinsynthese der Nebenniere durch adrenocorticotropes Hormon

Von

P. C. SCRIBA und W. J. REDDY

Mit 1 Abbildung

In früheren Untersuchungen konnte von REDDY u. Mitarb. (1, 2) gezeigt werden, daß ACTH in vitro und in vivo die Proteinsynthese der Nebenniere beschleunigt. Versuche zur Aufklärung des biochemischen Mechanismus der Stimulation der Proteinsynthese (2, 3) zeigten, daß die lösliche Zellfraktion (105000  $\times$ g Überstand des Homogenats) von Nebennieren mit ACTH behandelte Ratten den Einbau von  $C^{14}$ -markierten Aminosäuren in Eiweiß durch eine mikrosomenhaltige Präparation (15000  $\times$ g Überstand des Homogenates) von Nebennieren ACTH-behandelter oder Kontrollratten beschleunigt. Diese Stimulation war durch einen nicht dialysierbaren Faktor in der löslichen Zellfraktion bedingt, der weder ein Aminosäuren aktivierendes Enzym noch Transfer-Ribonucleinsäure war. Die Autoren (2) konnten zeigen, daß die Beschleunigung der Proteinsynthese an einem Schritt nach der Bildung von Aminoacyl-Transfer-Ribonucleinsäure erfolgte.

Hinweise auf die Natur des für die in vitro Proteinsynthese geschwindigkeitsbestimmenden Faktors in der löslichen Zellfraktion ergaben folgende Versuche (3): Der aktive Faktor zeigte keine Artspezifität bezüglich seiner Eigenschaft, die Proteinsynthese der mikrosomenhaltigen Präparationen aus Ratten-, Schweine- oder Hundenebennieren zu beschleunigen. — Er war in der löslichen Zellfraktion der Nebennieren ACTH-behandelter Ratten in etwa doppelter Aktivität im Vergleich zu der löslichen Zellfraktion, gewonnen aus einer gleichen Gewichtsmenge Nebennieren von Kontrolltieren, zu finden. — Kontrollversuche, bei denen je 2 Einheiten eines synthetischen ACTH-Peptids [N-terminales Triacosapeptid, HOFMANN (4)] hypophysectomierten Ratten in 5 Std infundiert wurden, zeigten, daß die beobachtete signifikante Beschleunigung des Einbaus von  $C^{14}$ -markiertem Glykokoll in Eiweiß bei Zusatz der löslichen Zellfraktion des Nebennierenhomogenats (ACTH-Tiere:  $527 \pm 19,5$  gegenüber Kontrolltiere:  $356 \pm 10,7$  Impulse pro Minute und Ansatz) für ACTH spezifisch und nicht durch eine Verunreinigung (z. B. Wachstumshormon) in den benutzten kommerziellen ACTH-Präparaten bedingt war. — Zentrifugation der löslichen Zellfraktion von Nebennieren ACTH-behandelter Ratten auf Saccharosedichtegradienten nach der Technik von MARTIN und AMES (5) ergab einen S-Wert von 6–7 und ein ungefähres Molekulargewicht von

10–14  $\times 10^4$  für den aktiven Faktor. — Folgende Versuche sprachen für die Eiweißnatur des Faktors: Es konnte gezeigt werden, daß der Faktor durch 15 min Präinkubation bei 55°C, nicht aber bei 45°C inaktiviert wurde. Auch Präinkubation mit Trypsin, nicht aber mit Ribonuclease, führte in Versuchen, bei denen die Technik der Dichtegradientenzentrifugation zur anschließenden Trennung von Trypsin und aktivem Faktor benutzt wurde, zu Inaktivierung des Faktors. — Schließlich konnte der Faktor mittels eines von TAKANAMI (6) für die Reinigung

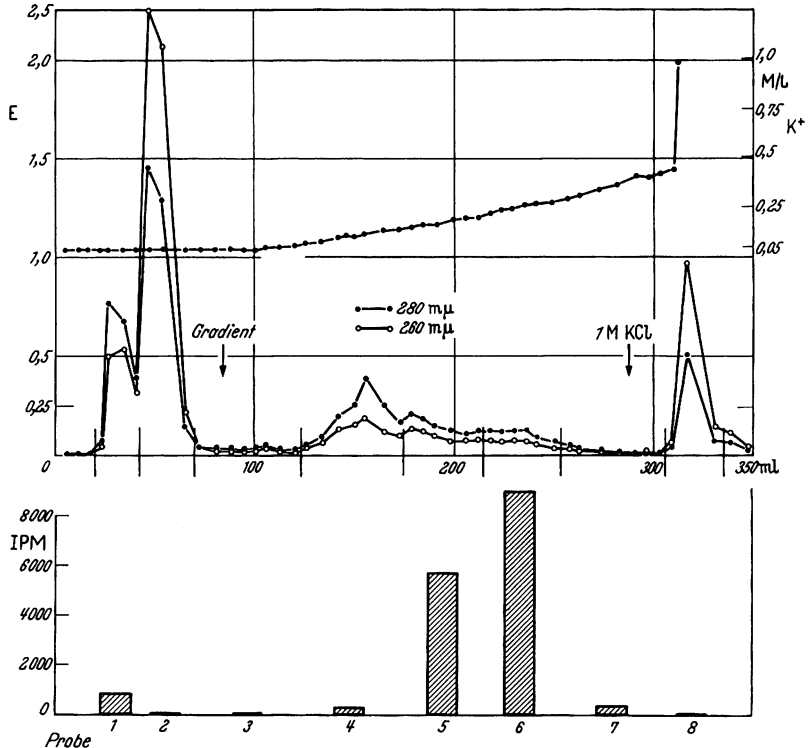


Abb. 1. Anionenaustauschchromatographie der löslichen Zellfraktion von Nebennierenhomogenaten ACTH-behandelter Ratten (oben), Beschleunigung des Einbaus von  $C^{14}$ -markiertem Glykokoll in Eiweiß (Gesamtaktivität, unten), nach (3)

der Aminoacyltransferase aus Rattenleber angegebenen Diäthylaminoäthyl-Cellulose-Chromatographiesystems von anderen Proteinen, Nucleotiden und Nucleinsäuren getrennt werden (Abb. 1). Das Verhalten bei der Anionenaustauschchromatographie (KCl-Gradientenelution) entsprach dabei dem der Leber-Aminoacyltransferase (Elution zwischen 0,17 und 0,3 M Chlorid). Die Anreicherung lag zwischen 3- und 7fach, die Ausbeute zwischen 53 und 70%.

Die chemische Analyse der Fraktionen mit der höchsten spezifischen Aktivität (Stimulation des Einbaus von markiertem Glykokoll bzw. Leucin pro mg Eiweiß) zeigte die Proteinnatur des Materials (2,5 mg, Trockengewicht 2,6 mg), ein meßbarer Nucleinsäureanteil wurde nicht gefunden (weniger als 1% nach der Empfindlichkeit der Methode). Es wird daher vermutet, daß es sich bei dem aktiven Faktor um eine Aminoacyltransferase handelt.

Unter den gewählten Bedingungen war dagegen kein Anhalt für eine Stimulation der Proteinsynthese durch eine hochmolekulare Ribonucleinsäure (Messenger-Ribonucleinsäure) zu finden. — Die beobachtete Beschleunigung der Proteinsynthese in der Nebenniere durch ACTH und ihr biochemischer Mechanismus sind möglicherweise von Bedeutung für den Wirkungsmechanismus des Hormons, jedenfalls konnte FERGUSON (7) zeigen, daß nach Blockierung der Proteinsynthese der Nebenniere durch Inkubation mit Puromycin der die Corticoidsynthese stimulierende Effekt des ACTH entfällt. Möglicherweise verursacht ACTH in der Nebenniere die Synthese eines an der Corticoidsynthese beteiligten Enzymproteins.

### Literatur

1. BRANSOME, E. D., and W. J. REDDY: Arch. Biochem. **101**, 21 (1963).
2. FARESE, R. V., and W. J. REDDY: Endocrinology **73**, 294 (1963).
3. SCRIBA, P. C., u. W. J. REDDY: Für Endocrinology eingereicht (1964), SCRIBA, P. C., u. W. J. REDDY: Fed. Proc. **22**, Abstr. 30 (1963).
4. HOFMANN, K., and H. YAJIMA: Recent Progr. Hormone Res. **18**, 41 (1962).
5. MARTIN, R. G., and B. N. AMES: J. biol. Chem. **236**, 1372 (1961).
6. TAKANAMI, M.: Biochim. biophys. Acta (Amst.) **51**, 85 (1961).
7. FERGUSON, J. J. Jr.: J. biol. Chem. **238**, 2745 (1963).

### Diskussion

G. BETTENDORF (Hamburg):

Ich möchte fragen, ob nur das eine Ferment unter der ACTH-Wirkung zunimmt oder ob auch andere Enzyme untersucht wurden. Bei eigenen Untersuchungen über die primäre Stoffwechselwirkung der Gonadotropine konnten wir sehr früh Änderungen bei den Nucleosidphosphaten feststellen. Bereits 2 Std nach Gonadotropininjektion traten charakteristische Enzymveränderungen auf (SCHULZ, MAASS, BETTENDORF: Klin Wschr. im Druck).

P. C. SCRIBA:

Kürzere Zeiten als die 5Std-Periode der Infusion von synthetischem ACTH wurden, u. a. wegen der technischen Schwierigkeiten, nicht untersucht. BRANSOME und REDDY beobachteten bei in vitro-Versuchen eine Beschleunigung der Proteinsynthese 15 min nach Zugabe von ACTH. — Andere Enzymaktivitäten wurden nicht untersucht.