

# Oestrogene Hypophysentumoren

15. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie  
in Köln vom 6. — 8. März 1969

Schriftleitung: Prof. Dr. Joachim Kracht

Mit 149 Abbildungen



Springer-Verlag Berlin · Heidelberg · New York 1969



64 73/1014

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdruckes, der Entnahme von Abbildungen, der Funksendung, der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Wege und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Bei Vervielfältigungen für gewerbliche Zwecke ist gemäß § 54 UrhG eine Vergütung an den Verlag zu zahlen, deren Höhe mit dem Verlag zu vereinbaren ist.

© by Springer-Verlag Berlin · Heidelberg 1969. Library of Congress Catalog Card Number 55-39230. Printed in Germany. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Titel-Nr. 6781

Der *Schoeller-Junkmann-Preis*, eine Stiftung der Schering AG Berlin, wurde von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 1969 verliehen an:

Dr. J. L. H. O'Riordan  
Middlesex Hospital, London

für die Arbeit

„Human Parathyroid Hormone“

- I. Isolation and Characterization
- II. Immunological Properties
- III. Hyperparathyroidism in Chronic Renal Failure

Priv.-Doz. Dr. G. Jütting  
Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe  
der Medizinischen Fakultät der Rheinisch-  
Westfälischen Technischen Hochschule Aachen

für die Arbeit

„Hormonale Enzyminduktion im Myometrium“  
Beispiel einer Oestrogenwirkung am Erfolgsorgan

## Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie

Präsident der Gesellschaft und Vorsitzender des 15. Symposiums:

Professor Dr. J. Zander, Heidelberg

Vorstand der Gesellschaft: Professor Dr. Dr. R. Ammon, Homburg/Saar

Professor Dr. J. R. Bierich, Tübingen

Professor Dr. J. Kracht, Gießen

Dr. G. Raspé, Berlin

Professor Dr. K. Schwarz, München

Professor Dr. E. Tonutti, Ulm

Vorstand 1969/70

Präsident

Professor Dr. E. Tonutti, Ulm

Vizepräsident:

Professor Dr. J. Tamm, Hamburg

Sekretär:

Professor Dr. J. Kracht, Gießen

Mitglieder des Vorstandes: Professor Dr. J. R. Bierich, Tübingen

Professor Dr. H. Breuer, Bonn

Dr. G. Raspé, Berlin

Professor Dr. K. Schwarz, München

# Inhaltsverzeichnis

## I. Oestrogene

Eröffnungsansprache des Präsidenten. J. Zander . . . . .	1
Human Parathyroid Hormone — its Isolation and Properties and its Secretion in Renal Failure. J. L. H. O'Riordan . . . . .	5
Hormonale Enzyminduktion im Myometrium. Beispiel einer Oestrogenwirkung am Erfolgsorgan. G. Jütting . . . . .	8
Würdigung von Paul Langerhans: 100 Jahre Inselforschung. W. Creutzfeldt . . . . .	11
Zur Analytik der Oestrogene (Bericht über die Ergebnisse des Symposions: Methodik der Oestrogenbestimmungen am 5. März 1969). W. Nocke . . . . .	16
Biosynthese und Stoffwechsel der Oestrogene. P. W. Jungblut . . . . .	24
Oestrogene und Lebererkrankungen. H. Adlercreutz . . . . .	33
Podiumsgespräch: Welche Bedeutung haben quantitative Oestrogenbestimmungen und die Erforschung des Oestrogenstoffwechsels für die Klinik? J. Zander . . . . .	42
Oestrogene im biphasischen und im gestörten menstruellen Cyclus. J. Hammerstein . . . . .	57
Oestrogene und Mammacarcinom. H. Breuer . . . . .	81
Oestrogens and Atherosclerosis. G. S. Boyd . . . . .	94
Oestrogene im Klimakterium und in der Postmenopause. E. J. Plotz . . . . .	104
Podiumsgespräch: Oestrogentherapie, Folgerungen für Klinik und Praxis. E. J. Plotz . . . . .	120
Die Oestrogenausscheidung in Prämenopausecyclen. R. Kaiser . . . . .	136
Untersuchungen über den Oestrogenspiegel im Blutplasma bei corpus-carcinom-kranken Frauen. G. Strauß, P. Knapstein und F. W. Streicher . . . . .	138
Das Verhalten der Steroidausscheidung unter Langzeitbehandlung mit einer Oestrogen-Gestagen-Kombination. F. Husmann . . . . .	140
Oestrogenaktivität von $17\alpha$ -Oestradiol, Equilin, Equilenin und ihren Sulfokongjugaten im Tierversuch und beim Menschen. Ch. Lauritzen . . . . .	142
Klinische Untersuchungen über die antigonadotrope Wirkung von Oestrogenen. U. Laschet und L. Laschet . . . . .	145
Applikation von Dehydroepiandrosteron-Sulfat als Oestrogenprecursor bei Frauen im Klimakterium. E. Kaiser, H. Schmidt-Elmendorff, H.-D. Gnisa, H. van der Crabben und W. Gerteis . . . . .	148
Histomorphologische Untersuchungen zur Beeinflußbarkeit der Kraurosis vulvae durch konjugierte Oestrogene. O. Dapunt . . . . .	151
Der Einfluß der Oestrogene auf die Blutdruckregulation. A. W. von Eiff, E. J. Plotz, K. J. Beck, A. Czernik und A. J. Jesdinsky . . . . .	154
Beeinflussung des Lipidstoffwechsels durch Oestrogen derivative. V. Patt, M. Möllering und H. Breuer . . . . .	157
Synthetisches Oestrogen und Gestagen zur Bahnung der Coli-Pylonephritis im Tierexperiment. R. Commichau, W. Henkel, H.-G. Koch und K. Sack . . . . .	159

Untersuchungen über die Wirkung von Oestradiol und konjugierten Oestrogenen auf den Mesenchymstoffwechsel, das Nebennierengewicht und den Corticoid-Spiegel im Serum von Ratten. G. Junge-Hülsing, I. Kuckulies, H. Wagner und W. H. Hauss	161
Der Einfluß von Azathioprin auf die Oestrogenausscheidung nach Ovartransplantation bei Schweinen. A. König, E. Perings, W. Hunstein, D. Smidt und E. Harms	163
Analytische und diagnostische Zuverlässigkeit von Oestrogenbestimmungen in der Schwangerschaft. R. Goebel, K. Winkler und E. Kuss	165
Gaschromatographische und densitometrische Routineanalyse von Oestrogenen im Nichtschwangeren-Urin. P. Knapstein, J. C. Touchstone und G. W. Oertel	167
Nebennierenandrogene als Ausgangssubstrate für die periphere Entstehung von Oestrogenen (Untersuchungen mit $^3\text{H}$ - und $^{14}\text{C}$ -markierten Steroiden über einen neuen $17\beta$ -Hydroxy-Biosyntheseweg der Oestrogene). H. M. Bolt und W. Bolt	169
Transformation von Oestrogenen und Androgenen durch Fettgewebe des Menschen in vitro. D. Engelhardt, B. Berleth, L. Raith und H. J. Karl	172
Oestradiolabhängige Induktion einer $17\beta$ -Hydroxysteroid-Oxydoreduktase im Myometrium von Kaninchen als ein möglicher Weg zur Kontrolle der Oestrogenwirkung auf ein Erfolgsorgan. G. Jütting	175
Zur Frage der Oestrogen- und Progesteronproduktion des Corpus-luteum-graviditatis in der Frühschwangerschaft. R. Kaiser und W. Geiger	178
Neue Metabolite des Oestradiols- $17\beta$ . E. Kuss	180
Isolierung einer löslichen Oestriol-Glucuronyltransferase aus der Leber des Menschen. G. S. Rao und H. Breuer	182
Isolierung einer Steroid-Sulfotransferase aus der Leber des Menschen. R. Gugler und H. Breuer	184
Bindung von Steroidhormonen an Serumproteine bei Lebererkrankungen. J. Breuer und E. Wobser	186
Oestronabbau in der Lebermikrosomen-Fraktion menschlicher Feten. W. D. Lehmann	188
Einwirkung von Dhydroepiandrosteron und seinen Conjugaten auf die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase in menschlichen Erythrocyten. G. W. Oertel und I. Rebelein	191
In vivo Perfusion eines menschlichen Ovars mit $7\alpha$ - $^3\text{H}$ -Pregnenolon-sulfat. P. Knapstein, L. Beck und G. W. Oertel	193
Resorption von ( $7\alpha$ - $^3\text{H}$ ) $3\beta$ -Hydroxy-5-pregnen-20-on-( $^{35}\text{S}$ ) sulfat im menschlichen Dünndarm. P. Menzel, F. Wendlberger und G. W. Oertel	195
Einfluß verschiedener Gestagene auf die Milchdrüsendifferenzierung von Mäusen und Ratten. B. Cupceancu und F. Neumann	198

## II. Hypophysentumoren

Hormonbildungsstätten im Hypophysenvorderlappen des Menschen. J. Kracht und U. Hachmeister	200
Pathologie der Hypophysentumoren. W. Müller	206
Pathophysiologie und Klinik der Hypophysentumoren. K. Schwarz	223
Funktionsdiagnostik der Hypophysentumoren. H. G. Solbach, H. Bethge und H. Zimmermann	236
Diabetes insipidus bei Tumoren der Hypophyse. E. Buchborn und K. Irmscher	256
Chirurgie der Hypophysentumoren. F. Marguth und R. Fahlbusch	263
Postoperative Diagnostik und Substitutionstherapie bei Hypophysentumoren. P. C. Scriba	274

Podiumsgespräch: Was zeichnet sich an Verbesserungsmöglichkeiten in der Diagnostik und Therapie der Hypophysentumoren ab J. Tamm? . . . . .	289
Hypophysäre Funktionsstörungen und Veränderungen der Sella turcica bei Schilddrüsenerkrankheiten. F. A. Horster, D. Reinwein und H. Naraschewski . . . . .	293
Akromegalie und Wachstumshormon im Serum. K. E. Schröder, S. Raptis, R. Conrads und E. F. Pfeiffer . . . . .	295
3 $\beta$ -Hydroxy-Steroiddehydrogenasehemmung bei progredienter Akromegalie. P. Göbel . . . . .	298
Pubertas praecox infolge von Hamartomen des Hypothalamus. J. R. Bierich, D. Schönborg und W. Blunck . . . . .	301
Wachstumshormon- und Gonadotropinspiegel bei Patienten mit Hypophysentumoren vor und nach Bestrahlungstherapie. P. Franchimont und J. J. Legros . . . . .	302
Nebennierenrindenhormon- und Gonadotropinbestimmung zur Differenzierung der Hypophysenadenome. H. W. Pia, C. L. Geletneky, E. Heiss und R. Lorenz . . . . .	304
Cortisol- und Corticosteronsekretion bei Hypophysentumoren. W. Winkelmann, H. Bethge, K. Hackenberg und H. G. Solbach . . . . .	309
Antidiuretische Wirkung eines psychotropen Antiepileptikums (5-Carbamyl-5-H-dibenzo (b, f) Azepin = Tegretal) mit meßbarem Anstieg der ADH-Aktivität im Serum bei Kranken mit Diabetes insipidus und hypophysenoperierten Patienten mit Polyurie und Polydipsie. H. Frahm, E. Šmejkal und R. Kratzenstein . . . . .	312
Untersuchungen des Intermediärstoffwechsels mit <sup>14</sup> C-U-Glucose bei Kranken mit substituierter HVL-Insuffizienz. D. Glaubitt und H. Frahm . . . . .	315
Hormonuntersuchungen bei einem Fall von idiopathischer glandotroper Hypophysenvorderlappeninsuffizienz mit erhaltener isolierter STH-Produktion. W. Wiegelmann, K. Irscher, P. Franchimont, H. Bethge und H. G. Solbach . . . . .	318

### III. Beiträge aus anderen Bereichen der Endokrinologie

Ein lipidmobilisierendes Polypeptid aus Hypophysen vom Menschen. P. Schwandt, H. J. Karl und R. Eicher . . . . .	320
Radioimmunologische Bestimmungen von FSH und ICSH im Serum von männlichen Normalpersonen und Patienten mit Gonadenstörungen. W. Wiegelmann, P. Franchimont und H. G. Solbach . . . . .	322
Vergleich von radioimmunologischen und biologischen LH-Bestimmungen im Rinderblut. H. Karg, D. Schams und S. Böhm . . . . .	324
Reinigung von menschlichem Choriongonadotropin. R. Brossmer, F. Leidenberger und E. Trude . . . . .	326
Chemische Modifizierung des menschlichen Choriongonadotropins und ihr Einfluß auf die biologische Wirksamkeit. R. Brossmer, E. Trude und F. Leidenberger . . . . .	329
Ein Beitrag zum hypophysär-ovariellen Regulationsmechanismus. H. Schmidt-Elmendorff, E. Kaiser und W. Gerteis . . . . .	331
Vergleich zwischen Kolpocytologie und Oestrogenausscheidung bei Behandlung mit Gonadotropinen zur Ovulationsauslösung. E. Boquoi und J. Hammerstein . . . . .	334
Untersuchungen über die Wirkung von ovulationsinduzierenden Substanzen auf Plasma-FSH und den FSH-RF-Gehalt des Hypothalamus weiblicher Ratten. H.-D. Taubert und H. Baier . . . . .	337
Die angeborenen Nebennierenhypoplasien. H. Seeliger und E. Mäusle . . . . .	341
Untersuchungen der Nebennierenrinden-Funktion bei Patienten nach kompletter Nephrektomie. D. Güttemann . . . . .	343

Über den Einfluß zusätzlicher Ascorbinsäurezufuhr auf die Nebennierenrinde im Stress. M. Piroth . . . . .	345
Über die Wirkung des operativen Eingriffes auf die Desoxycorticosteron-Sekretionsrate. P. Vecsei, G. Hofmeier und W. Nolten . . . . .	347
Über das Verhalten des Glykogens in der Nebennierenrinde der Ratte nach Gabe von Dexamethason. Eine morphologisch-biochemische Untersuchung. H. Ueberberg, M. Bauer und H. Blum . . . . .	350
Histometrische Untersuchungen an Nebennierenrinde, Schilddrüse und Leber des Meer- schweinchens bei langfristiger Metopironzufuhr. M. Herrmann und J. Lautenschläger	353
Der Einfluß der Metopironosis auf die Corticosteroidausscheidung in Abhängigkeit vom Körpergewicht. L. Herberg, C. Frohn, H. G. Solbach und H. Zimmermann . . . . .	356
Cushing-Syndrom bei extrahypophysärer neoplastischer Corticotropinbildung. W. Evertz und E. F. Pfeiffer . . . . .	359
Zeitlicher Ablauf der ACTH-induzierten Stimulierung der Corticosteroidbiosynthese. D. Lommer . . . . .	362
Wirkungsdauer und Dosis-Wirkungs-Relation von ACTH beim Menschen. R. Feistkorn und H. Bethge . . . . .	365
Der Einfluß von ACTH auf den Kollagenumsatz. H. Burkhardt, G. Winkler und K. Rommel . . . . .	367
Kopplung von Glucosephosphorylierung und Cortisonhydrierung in Rattenleber- präparationen. H. Schriefers, E. Waßmuth und K. Lauffs . . . . .	370
Zusätzlicher C <sub>11</sub> -Hydroxylasemangel beim adrenalen Hirsutismus der Frau (3 $\beta$ -Hydroxy- Steroiddehydrogenasemangel). P. Göbel und J. Cyran . . . . .	372
Katecholaminsynthese in verschiedenen Organen bei Ratten mit DOCA-Hypertonie. H. Liebau und A. Distler . . . . .	375
Untersuchungen zum Stoffwechsel des Katecholaminmetaboliten Protocatechusäure in der Rattenleber. H. Thomas, M. Kaiser und M. Buschhausen . . . . .	377
Der Einfluß von Temperaturerhöhung und forcierter Diurese und Natriurese auf die Glucose-6-Phosphatdehydrogenaseaktivität der Macula densa und Plasmarenin- Aktivität bei Ratten. J. Rosenthal, J. M. Rojo-Ortega, R. Boucher und J. Genest . . . . .	380
Zur physiologischen Bedeutung des Aldosteronstoffwechsels in der Niere. K. A. Deck	384
Typische cytologische Befunde bei Hyperthyreosen. G. Schwarz und D. Walther . . . . .	386
Stoffwechsel von Schilddrüsenhormonen unter der appetit- und gewichtstimulierenden Wirkung von Cyproheptadin beim Menschen. D. P. Mertz und M. Stelzer . . . . .	389
Neue Befunde über das Antigen zum Long Acting Thyroid Stimulator (LATS). H. Schleusener, P. V. N. Murthy und J. M. McKenzie . . . . .	392
Eine einfache Methode zur quantitativen Bestimmung von Trijodthyronin und Thyroxin im Serum. J. Ammon . . . . .	396
Tyrosinbestimmung im Serum als Wirkungskriterium thyreostatischer Therapie. K. H. Gillich, H. L. Kruskemper, K. D. Morgner und W. Ruge . . . . .	398
Vergleich der zur Darstellung von C-Zellen geeigneten Färbemethoden. U. Hachmeister	400
Beitrag zum sog. medullären Schilddrüsenkarzinom. H.-D. Zimmermann und J. Kracht	402
Die Wirkung von Calcitonin auf die experimentelle lokalisierte Knochenatrophie. G. Dellling, A. Schäfer, H. J. Schleicher und R. Ziegler . . . . .	404
Untersuchungen über die phosphaturische Wirkung von Calcitonin und Parathormon beim Menschen. M. A. Dambacher und H. G. Haas . . . . .	406

Zur Endokrinologie der Pylorusschleimhaut. I. Experimentelle Beeinflussung der Gastrin-Zelle. W. G. Forssmann und L. Orci . . . . .	408
Zur Endokrinologie der Pylorusschleimhaut. II. Einbau von 5-Hydroxytryptophan-H <sup>3</sup> in die Enteroserotoninzellen. A. Perrelet, L. Orci und W. G. Forssmann . . . . .	412
Immunhistologische Untersuchungen und der Nachweis von Serum- und Tumorinsulin beim Insulinom. K. Federlin, S. Raptis, J. Beyer und E. F. Pfeiffer . . . . .	415
Insulin und Galaktose. K. Grimmel, K. Rommel, F. Melani und R. Böhmer . . . . .	418
Primäre Conjugate von Testosteron und Metaboliten in der Leber unreifer Ratten. K.-O. Mosebach, R. Lippoldt und R. Schneider . . . . .	420
Einfluß von Albumin und Substratmenge auf den Testosteronstoffwechsel in der isoliert perfundierten Meerschweinchenleber. W. Staib, K. Demisch, P. Birkelbach und U. Ammedick . . . . .	422
Kombinierte elektronenmikroskopische und biochemische Untersuchungen über den Einfluß von Testosteron auf das Vesiculardrüsenepithel junger Ratten. H.-G. Dahnke und K.-O. Mosebach . . . . .	424
Sexualunterschiede an geschlechtsunspezifischen Organen von Nagern und ihre hormonelle Beeinflussung. J. D. Hahn und F. Neumann . . . . .	427
Beeinflussung der Skelettreifung männlicher Ratten durch Testosteronpropionat und das Antiandrogen Cyproteronacetat. P. Hertel und F. Neumann . . . . .	430
Der Einfluß von Cyproteron auf die Funktion der Hypophyse und die männlichen Keimdrüsen bei Gesunden. R. Petry, J.-G. Rausch-Stroomann, J. Mauß und Th. Senge . . . . .	432
Behandlung des Hirsutismus mit Cyproteronacetat. J. Hammerstein und B. Cupceancu . . . . .	435
Zur „Antifertility“-Wirkung von Chlormadinon-acetat bei Ratten. J. Harting und H. G. Kraft . . . . .	437
Systematische Untersuchungen über den Einfluß eines Kontrazeptivums auf biochemische Parameter des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels. P. Seng und K. D. Voigt . . . . .	439
Langzeittherapie mit Steroiden: Untersuchungen über die Diffusion von Steroiden durch Polysiloxan-Kapseln. H.-D. Taubert und R. Schuhmann . . . . .	441
Vergleich hormoneller und kardiokographischer Befunde bei der Beurteilung der pathologischen Placentafunktion. H. van der Crabben, K. Hammacher, Ch. Werner, H. Schmidt-Elmendorff und E. Kaiser . . . . .	443

## Mitgliederverzeichnis der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (Stand vom September 1969)

- Ammon, J., Dr. phil. nat., Dr. med., 6000 Frankfurt/Main, Ludwig-Rehn-Straße 14, Klinik für Strahlentherapie und Nuklearmedizin
- Ammon, Robert, Prof. Dr. med., Dr. phil., 6650 Homburg/Saar, Physiologisch-Chemisches Institut der Universität des Saarlandes
- Apostolakis, Michael, Priv.-Doz. Dr. med., 2000 Hamburg 20, II. Medizinische Universitäts-Klinik und Poliklinik, Martinistraße 52
- Bahner, Friedrich, Prof. Dr. med., 6900 Heidelberg, Medizinische Universitäts-Poliklinik, Hospitalstraße 3
- Bajusz, Eors, Prof. Dr. med., Boston, Mass. 02215, 48 Cummington Street, USA, Bio-Research Institute
- Bansi, Hans-Wilhelm, Prof. Dr. med., 2000 Hamburg 13, Heimhuder Straße 80
- Bartelheimer, Heinrich, Prof. Dr. med., 2000 Hamburg 20, I. Medizinische Universitäts-Klinik, Martinistraße 52
- Bauer, Jakob, Prof. Dr. med., 8000 München, Krankenhaus München-Schwabing, Kölner Platz 1
- Bay, Volker, Priv.-Doz. Dr. med., 2000 Hamburg 20, Chirurgische Universitäts-Klinik, Martinistraße 52
- Bayer, J. M., Prof. Dr. med., 5300 Bonn, Chirurgische Universitäts-Klinik und Poliklinik, Venusberg
- Beier, H. M., Dr. med., 355 Marburg/Lahn, Robert-Koch-Straße 6, Anat. Institut der Universität
- Berswordt-Wallrabe, Ilse von, Dr. sc. agr., 3401 Heissenthal, Mengershausen über Göttingen
- Berswordt-Wallrabe, Rolf von, Dr. agr., 3401 Heissenthal, Mengershausen über Göttingen
- Bethge, Hartmut, Priv.-Doz. Dr. med., 4000 Düsseldorf 1, Moorenstraße 5, II. Medizinische Universitäts-Klinik
- Bettendorf, Gerhard, Prof. Dr. med., 2000 Hamburg 20, Universitäts-Frauenklinik und Poliklinik, Martinistraße 52
- Beyer, Jürgen, Dr. med., 6000 Frankfurt/Main 70, Ludwig-Rehn-Str. 14, I. Medizinische Universitätsklinik
- Bickenbach, Werner, Prof. Dr. med., 8000 München 15, I. Frauenklinik und Hebammenschule der Universität, Maistraße 11
- Bierich, J. R., Prof. Dr. med., 7400 Tübingen, Rümelinstraße 23, Universitäts-Kinderklinik
- Blobel, R., Doz. Dr. med., 7400 Tübingen, Universitäts-Frauenklinik
- Blunck, W., Priv. Doz. Dr. med., 2 Hamburg 20, Martinistraße 52, Universitätskinderklinik
- Bottermann, P., Dr. med., 8000 München 15, II. Medizinische Universitätsklinik, Ziemssenstraße 1
- Breckwoldt, M., Dr. med., 2000 Hamburg 20, Universitäts-Frauenklinik, Martinistraße 52
- Breuer, Heinz, Prof. Dr. rer. nat., Dipl.-Chem., 5300 Bonn-Venusberg, Institut für klin. Biochemie
- Breustedt, Hans-Jörg, Dr. med., 6300 Gießen, Klinikstraße 32g, Pathologisches Institut der Universität

Buchborn, E., Prof. Dr. med., 5000 Köln-Merheim, Ostmerheimer Straße 200. II. Medizinische Universitäts-Klinik

Buchholz, Rudolf, Prof. Dr. med., 3550 Marburg, Universitäts-Frauenklinik, Pilgrimstein 3

Buschbeck, Herbert, Doz., Dr. med. habil., 3300 Braunschweig, Hagenbrücke 15

Cavallero, Cesare, Prof. Dr. med., Pavia-Italia, Via Forlani 14, Istituto di Anatomia patologica dell'Università

Comsa, J., Prof. Dr. med., 6650 Homburg/Saar, Landeskrankenhaus, Medizinische Fakultät

Creutzfeldt, W., Prof. Dr. med., 3400 Göttingen, Medizinische Universitäts-Klinik

Cupceancu, Bogdan, Dr. med., 1000 Berlin 19, Pulsstraße 4—14, Universitäts-Frauenklinik

Csomos, G., Dr. med., 2000 Hamburg 54, Butenfeld 9

Czygan, P. J., Dr. med., 2000 Hamburg 20, Martinistraße 52, Universitäts-Frauenklinik

Dahm, Klaus, Dr. med., 2000 Hamburg 22, Alfredstraße 9, Marienkrankenhaus, Chir. Abt.

Daniel, W., Dr. med., Chefarzt, 6330 Wetzlar, Stadtkrankenhaus, Frauenklinik

Daweke, Helmut, Priv.-Doz. Dr. med., 4000 Düsseldorf 1, Moorenstraße 5, II. Medizinische Universitäts-Klinik

Dhom, Georg, Prof. Dr. med., 6650 Homburg/Saar, Pathologisches Institut der Universität

Dietel, Hanns, Prof. Dr. med., 2000 Hamburg 22, Frauenklinik Finkenau

Dirscherl, Wilhelm, Prof. Dr. Dr., 5300 Bonn, Physiologisch-Chemisches Institut der Universität, Nußallee 11

Ditschuneit, H., Prof. Dr. med., 7900 Ulm, Steinhövelstraße 9, Zentrum für Innere Medizin der Universität Ulm

Doenecke, Friedrich, Prof. Dr. med., 6650 Homburg/Saar, Medizinische Klinik der Universität

Döring, Gerhard, Prof. Dr. med., 8000 München-Harlaching, Städtisches Krankenhaus, Sanatoriumsplatz 2

Dörner, Günter, Prof. Dr. med., 1000 Berlin N 4, Institut für exp. Endokrinologie der Humboldt-Univ., Schumannstraße 20—21

Domenico, Amadeo, Dr. med., 1000 Berlin 65, Schering AG, Müllerstraße 170—172

Egert, Herwig, Dr. med., Wien IX, II. Medizinische Universitäts-Klinik, Garnisongasse 13

Elger, Walter, Dr. med., 1000 Berlin 65, Müllerstraße 170—172, Schering AG

Eickhoff, W., Prof. Dr. med., 4100 Duisburg, Heerstraße 219

Elert, Reinhold, Prof. Dr. med., 4000 Düsseldorf 1, Universitäts-Frauenklinik, Moorenstraße 5

Engelhardt, Friedrich, Priv.-Doz. Dr. med., 8700 Würzburg, Neurochirurgische Klinik der Universität, Luitpoldkrankenhaus

Erbslöh, F., Prof. Dr. med., 63 Gießen, Am Steg 18, Neurologische Univ.-Klinik

Ewald, W., Dr. med., 6000 Frankfurt/Main, Unter Lindau 79

Faber, Hans von, Prof. Dr. Dr., 7000 Stuttgart-Hohenheim, Zoologisches Institut

Faßbender, Hans Georg, Prof. Dr. med., 6500 Mainz, Friedrich-Schneider-Straße 14, Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie

Federlin, K., Priv.-Doz. Dr. med., 7900 Ulm, Steinhövelstraße 9, Zentrum für Innere Medizin der Universität

Feher, Laszlo, Dozent Dr. med., Budapest VIII, II. Medizinische Universitäts-Klinik, Szentkiraly u. 46

Fellinger, Karl, Prof. Dr. med., Wien IX, II. Medizinische Universitäts-Klinik, Garnisongasse 13

Fitting, W., Prof. Dr. med., 5000 Köln-Lindenthal, Evangelisches Krankenhaus, Weyertal 76

Flaskamp, Dietrich, Dr. med., 3400 Göttingen, Humboldtallee 3, Universitäts-Frauenklinik

Föllmer, Wilhelm, Prof. Dr. med., 8000 München, Ottostraße 6

Forssmann, Wolf G., Dr. med., 1211 Genf/Schweiz 4, Institut d'Histologie et d'Embryologie, Ecole de Médecine

Frahm, Heinz, Priv.-Doz. Dr. med., 2000 Hamburg 20, II. Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik, Martinistraße 52

- Franchimont, P., Prof. Dr. med., Liège, Hôpital Universitaire de Bavière, Institut de Médecine  
 Frey, Joachim, Prof. Dr. med., 6000 Frankfurt/Main 70, II. Medizinische Universitäts- und  
 Poliklinik, Ludwig-Rehn-Straße 14
- Freyschmidt, Peter, Priv.-Doz. Dr. med., 1000 Berlin 19, Marathonallee 11
- Gaede, Karl, Prof. Dr. med., Caracas (Venezuela), Apartado 1827, Instituto Venezolano de  
 Investigaciones Cientificas
- Gagel, Oskar, Prof. Dr. med., 8500 Nürnberg, Kontumazgarten 9
- Gerdes, H., Dr. med., 3550 Marburg, Mannkopffstraße 1, Med. Klinik der Universität
- Gerhartz, Heinrich, Prof. Dr. med., 1000 Berlin 19, I. Medizinische Klinik der Freien Universität  
 Berlin, Spandauer Damm 130
- Giese, Hans, Prof. Dr. med., Dr. phil., 2000 Hamburg 20, Martinstraße 52, Institut für  
 Sexualforschung, Universität Hamburg
- Glaubitt, D., Priv.-Doz. Dr. med., 1000 Berlin 19, Nuklearmedizinische Abteilung der  
 Med. Klinik, Klinikum Westend der Freien Universität Berlin, Spandauer Damm 130
- Gleispach, H., Dr. med., A 6020 Innsbruck, Universitäts-Kinderklinik
- Göbel, P., Priv.-Doz. Dr. med., 7400 Tübingen, Liebermeisterstraße 14, Medizinische Uni-  
 versitäts-Poliklinik
- Goslar, Hans Günter, Prof. Dr. med., 5300 Bonn, Anatomisches Institut der Universität,  
 Nußallee 10
- Grigoriadis, P. G., Dr. med., 5300 Bonn, Nußallee 10, Anatomisches Institut der Universität
- Gross, F., Prof. Dr. med., 6900 Heidelberg, Hauptstraße 47—51, Pharmakologisches Institut  
 der Universität
- Groß, Wolff, Priv.-Doz. Dr. med., 8700 Würzburg, Medizinische Universitäts-Poliklinik,  
 Klinikstraße 8
- Hachmeister, U., Dr. med., 6300 Gießen, Klinikstraße 32 g, Pathologisches Institut der  
 Universität
- Hänze, S., Priv.-Doz. Dr. med., 6500 Mainz, Langenbeckstraße 1, I. Medizinische Universität-  
 Klinik
- Haller, Jürgen, Prof. Dr. med., 3400 Göttingen, Universitäts-Frauenklinik, Humboldtallee 3
- Hammerstein, Jürgen, Prof. Dr. med., 1000 Berlin 45, Klingsorstraße 95a, Klinikum der  
 Freien Universität Berlin
- Hantschmann, Norbert, Dr. med., 2300 Kiel, Chirurgische Universitäts-Klinik
- Hartenbach, Walter, Prof. Dr. med., 6200 Wiesbaden, Städtische Krankenanstalten, Chirur-  
 gische Klinik
- Hecht-Lucari, G., Prof. Dr. med., 6100 Darmstadt, Prinz-Christians-Weg 13
- Heilmeyer, Ludwig, Prof. Dr. Dr. h. c., Universität Ulm, 7900 Ulm, Parkstraße 10
- Heni, Felix, Prof. Dr. med., 7400 Tübingen, Liebermeisterstraße 14, Medizinische Universitäts-  
 Poliklinik
- Herlyn, Udo, Priv.-Doz. Dr. med., 3400 Göttingen, Kirchweg 3, Universitäts-Frauenklinik
- Herrmann, Martin, Priv.-Doz. Dr. med., 7900 Ulm, Parkstraße 11, Abteilung für Klin.  
 Morphologie der Universität
- Hochheuser, W., Dr. med., 8900 Augsburg, Westkrankenhaus
- Höcker, W., Dr. med. vet., 25 Köln-Lindenthal, Weyertal 119, Zoologisches Institut der  
 Universität
- Höfer, Rudolf, Doz. Dr. med., Wien IX, Garnisongasse 13, II. Medizinische Universitäts-Klinik
- Höpker, Wilhelm, Dr. med. habil., 5880 Lüdenscheid, Philippstraße 2, Städtisches Krankenhaus
- Hoff, Ferdinand, Prof. Dr. med., 6000 Frankfurt/Main-Süd, Humperdinckstraße 22
- Hoffmann, G., Prof. Dr. med., 7800 Freiburg/Br., Hugstetter Straße 55, Medizinische  
 Universitäts-Klinik
- Hohensee, Friedrich, Dr. med., 6202 Wiesbaden-Biebrich, Theodorenstraße 5
- Hohlweg, Walter, Prof. Dr. med., IX Graz (Österreich), Universitäts-Frauenklinik

Holt, Claus von, Prof. Dr. med., Rondebosch, Univ. of Cape Town, Dept. of Biochemistry  
Horn, Klaus, Dr. med., 8000 München 15, Ziemssenstraße 1, II. Med. Klinik der Univ.  
Horst, Wolfgang, Prof. Dr. med., 6000 Zürich, Schweiz, Universitäts-Klinik und Poliklinik für  
Radiotherapie und Nuklearmedizin  
Horster, Franz-Adolf, Priv.-Doz. Dr. med., 4000 Düsseldorf 1, Moorenstraße 5, II. Medizinische  
Klinik und Poliklinik der Medizinischen Akademie  
Horst-Meyer, Horst zur, Doz. Dr. med. habil., per Adresse Schultze, 1000 Berlin-Nikolassee,  
Westhofener Weg 32  
Hosemann, Hans, Prof. Dr. med., 2970 Emden, Hermann-Löns-Straße 14, Geburtshilflich-  
gynäkologische Abteilung der Städt. Krankenhauses  
Huber, Herbert, Prof. Dr. med., 2300 Kiel 1, Universitäts-Frauenklinik  
Husmann, Friedrich, Priv.-Doz. Dr. med., 8700 Würzburg, Klinikstraße 8, Medizinische  
Universitäts-Poliklinik  
Husslein, Hugo, Prof. Dr. med., Wien IX, Spitalgasse 23, Vorstand der II. Universitäts-  
Frauenklinik  
Ijzermann, G. L., Dr., Oss/Holland, N. V. Organon  
Irmscher, Karl, Priv.-Doz. Dr. med., 4000 Düsseldorf 1, Moorenstraße 5, Städtische Kranken-  
anstalten, II. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Jaeger, Karl-Heinz, Dr. med., 7813 Staufen/Br., Alois-Schnorr-Straße 5  
Jahnke, Karl, Prof. Dr. med., 5600 Wuppertal-Elberfeld, Städtische Krankenanstalten,  
Medizinische Klinik  
Jöchle, Wolfgang, Dr. med. vet., Institute of Veterinary Science, Syntax Research, Stanford  
Industrial Park, Palo Alto, California 94304  
Jores, A., Prof. Dr. med., 2000 Hamburg 20, II. Medizinische Universitätsklinik, Martini-  
straße 52  
Jung, Georg Friedrich, Dr. med., 3500 Kassel, Kurhessisches Diakonissenhaus, Goethestraße 85  
Jung, Hugo, Prof. med., 5100 Aachen, Goethestraße 27/29, Abteilung Gynäkologie und  
Geburtshilfe der Med. Fakultät der Rhein.-Westf. Technischen Hochschule  
Jungblut, P. W., Priv.-Doz. Dr. med., 2940 Wilhelmshaven, Anton-Dohrn-Weg, Max-Planck-  
Institut für Zellbiologie  
Junkmann, K., Prof. Dr. med., 1000 Berlin-Dahlem, In der Halde 14  
Jütting, Gerd, Priv.-Doz. Dr. med., 5100 Aachen, Mühlental 41  
Kaiser, Eberhard, Priv.-Doz. Dr. med., 4000 Düsseldorf 1, Moorenstraße 5, Universitäts-  
Frauenklinik  
Kaiser, Rolf, Prof. Dr. med., 8000 München 15, Maistaße 11, I. Frauenklinik und Hebammen-  
schule der Universität  
Karg, Heinrich, Prof. Dr. med. vet., 8050 Freising, Südd. Versuchs- und Forschungsanstalt  
für Milchwirtschaft Weißenstephan, TH München, Institut für Physiologie  
Karl, H.-J., Prof. Dr. med., 8000 München 15, Ziemssenstraße 1, I. Medizinische Klinik der  
Universität  
Karlson, P., Prof. Dr. rer. nat., 3550 Marburg, Institut für Physiologische Chemie der Philipps-  
Universität  
Kemper, F., Prof. Dr. med., 4400 Münster/Westfalen, Westring 12, Pharmakologisches  
Institut der Universität  
Kimmig, Josef, Prof. Dr. med. et. Dr. phil., 2000 Hamburg 20, Universitäts-Hautklinik,  
Martinistraße 52  
Klein, Erich, Prof. Dr. med., 4800 Bielefeld, Städtische Krankenanstalten, Oelmühlen-  
straße 26  
Kleinfelder, H., Prof. Dr. med., 8500 Nürnberg, Husumer Straße 3  
Klempien, Erwin-J., Dr. med., 2000 Hamburg 1, Kirchenallee 46  
Klingmüller, V., Prof. Dr. med., 6800 Mannheim, Städt. Krankenanstalt, Klin.-Chem. Institut

- Kluge, Friedrich, Dr. med., 8000 München 15, Ziemssenstraße 1, II. Medizinische Klinik der Universität
- Knapstein, Paul, Dr. med., 6500 Mainz, Langenbeckstraße 1, Universitäts-Frauenklinik
- Knick, Bernhard, Prof. Dr. med., 6500 Mainz, II. Medizinische Klinik der Universität
- Knörr, Karl, Prof. Dr. med., 7900 Ulm, Frauenklinik der Medizinisch-Naturwissenschaftlichen Hochschule
- Knorr, Dietrich, Priv.-Doz. Dr. med., 8000 München 15, Lindwurmstraße 4, Universitäts-Kinderklinik
- Koch, Walter, Prof. Dr. med. vet., 8000 München 23, Berliner Straße 1
- König, Annemarie, Prof. Dr. med., 3400 Göttingen, Humboldtallee 3, Universitäts-Frauenklinik
- Kopetz, K., Dr. med., 8000 München 15, II. Medizinische Universitäts-Klinik, Hormonlaboratorium
- Kracht, Joachim, Prof. Dr. med., 6300 Gießen, Klinikstraße 32g, Pathologisches Institut der Universität
- Kraft, H.-G., Dr. med., 6100 Darmstadt, Frankfurter Straße 250, E. Merck AG., Medizinische Forschung, Endokrinologische Abteilung
- Kramer, Martin, Prof. Dr. med., 1000 Berlin 65, Schering AG., Müllerstraße 170—172
- Krause, Dietrich, Prof. Dr. med. vet., 3000 Hannover, Hans-Böckler-Allee 16, Pharmakologisches Institut der Tierärztlichen Hochschule
- Krüskemper, H. L., Prof. Dr. med., 3000 Hannover, Podbielskistraße 380, Abteilung für klinische Endokrinologie, Dept. Inn. Med., Medizinische Hochschule
- Kühnau, Wolfram W., Dr. med., 6200 Wiesbaden, Burgstraße 1
- Kutzim, H., Prof. Dr. med., 5000 Köln-Lindenthal, Nuklearmedizinische Abteilung der Universitätskliniken
- Kutzleb, Hans-Joachim, Dr. med. et. Dr. med. dent., 4040 Neuß/Rh., Markt 35
- Ladosky, Waldemar, Prof. Dr. med., Curitiba-Parana/Brasilien, Praca Rui Barbosa 785, Physiologisches Institut
- Lang, N., Dr. med., 5301 Röttgen/Bonn, Jägerstraße 25
- Langecker, Hedwig, Prof. Dr. Dr. Dr. h. c., 1000 Berlin 65, Schöningstraße 1
- Laschet, Leonhard, Dr. rer. nat., 6749 Landeck über Bergzabern, Pfälzische Landesnervenklinik, Psychoendokr. Abt.
- Laschet, Ursula, Dr. med., 6749 Landeck über Bergzabern, Pfälzische Landesnervenklinik, Psychoendokr. Abt.
- Lauritzen, Christian, Prof. Dr. med., 7900 Ulm, Prittwitzstraße 43, Universitäts-Frauenklinik
- Lehr, Hans, Dr. med., 7230 Schramberg/Schwarzwald, Städtisches Krankenhaus
- Leineweber, Helmut, Dr. med., 2000 Hamburg 19, Osterstraße 141
- Lembeck, Fred, Prof. Dr. med., A —8010 Graz, Pharmakologisches Institut der Universität
- Lenke, Martin, Dr. med., 2000 Hamburg 20, Salomon-Heine-Weg 24
- Liebau, Hartmut, Dr. med., 6500 Mainz, Langenbeckstraße 1, I. Med. Klinik und Poliklinik der Universität
- Limburg, H., Prof. Dr. med., 6650 Homburg/Saar, Universitäts-Frauenklinik
- Linke, Adolf, Prof. Dr. med., 6700 Ludwigshafen/Rh., Marienkrankenhaus
- Lins, Heinz, Dr. med., 4000 Düsseldorf, Schadowstraße 41
- Lisewski, G., Dr. med., 1000 Berlin N 4, Schumannstraße 20/21, I. Medizinische Klinik der Humboldt-Universität
- Löffler, G., Doz. Dr. med., 3000 Hannover, Osterfeldstraße 5, Institut für Klinische Biochemie und Physiologische Chemie der Medizinischen Hochschule
- Loeser, Arnold, Prof. Dr. med., Dr. phil., 4400 Münster/Westfalen, Westring 12, Pharmakologisches Institut der Universität

Lommer, D., Dr. rer. nat., 6500 Mainz, Langenbeckstraße 1, I. Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität

Mall, Gerhard, Prof. Dr. med., Dr. phil., 6749 Landeck über Bergzabern, Pfälzische Nervenlinik

Marti, Max, Dr. med., Basel/Schweiz, Schanzenstraße 36, Universitäts-Frauenklinik

Martins, Thales, Prof. Dr. med., Rio de Janeiro/Brasilien, Avenida Pasteur 458, Lab. de Fisiologia, Faculdade Nacional de Medicina

Maske, Helmut, Prof. Dr. med., Wien XIII/Österreich, Gobergasse 3

Massenbach, Wichard, Freiherr v., Prof. Dr. med., 2400 Lübeck 1, Städtische Frauenklinik, Krankenhaus Ost

Menzel, Werner, Prof. Dr. med., 2000 Hamburg 67, Wisenkamp 24

Mertz, D. P., Prof. Dr. med., 7800 Freiburg/Br., Hermann-Herder-Straße 6, Medizinische Universitäts-Poliklinik

Moench, Arvid, Doz. Dr. med., 2800 Bremen-Oberneuland, Rochwinkler Hauptstraße 10c

Morer-Fargas, Francesco, Dr. med., Barcelona 13/Spanien, Servicio de Endocrinologia Hospital de Santa Cruz y San Pablo

Mosebach, K. O., Prof. Dr. rer. nat., 5300 Bonn, Nußallee 11, Physiologisch-Chemisches Institut der Universität

Müller, W., Prof. Dr. med., Dr. phil. nat., Pathologisches Institut der Univ. 5000 Köln-Lindenthal, Joseph-Stelzmann-Straße 9

Müller, W. A., Dr. med., 7000 Stuttgart N, Hahnemannstr. 1, Robert-Bosch-Krankenhaus

Napp, Johann-Heinrich, Prof. Dr. med., 4300 Essen, Wittekindstraße 40, Friedrich-Krupp-Krankenanstalten, Frauenklinik Arnoldhaus

Nazaré, Manuel, Dr. med., Lissabon/Portugal, Praca Marquez de Pombal 16—10

Neumann, Friedmund, Dr. med., 1000 Berlin 65, Müllerstraße 170—172, Schering AG., Hauptlaboratorium

Niermann, Prof. Dr. med., 4400 Münster, Universitäts-Hautklinik, V.-Esmarch-Straße 56

Niggemeyer, H., Prof. Dr. med., 8700 Würzburg, Universitäts-Kinderklinik

Nitschke, Udo, Dr. med., Erfurt, Medizinische Klinik der Medizinischen Akademie

Nocke, Wolfgang, Priv.-Doz. Dr. med., 3550 Marburg, Universitäts-Frauenklinik

Nowakowski, Henryk, Prof. Dr. med., 2000 Hamburg 20, II. Medizinische Universitäts-Klinik und Poliklinik, Martinistraße 52

Obal, Adalbert, Dr. med., 1000 Berlin 31, Mansfelder Straße 15

Oberdisse, Karl, Prof. Dr. med., 4000 Düsseldorf 1, Moorenstraße 5, II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität

Oertel, G. W., Prof. Dr. med., 65 Mainz, Langenbeckstraße 1, Universitäts-Frauenklinik, Abt. für exp. Endokrinologie

Oriol-Bosch, Alberto, Dr. med., Barcelona 13, Univ. Autonoma, Fac. de Medicina

Orthner, Hans, Prof. Dr. med., 3400 Göttingen, Klinik für psychische und Nervenkrankheiten der Universität

Otto, Helmut, Doz. Dr. med., 4400 Münster, Westring 3, Medizinische Universitäts-Klinik

Overzier, Claus, Prof. Dr. med., 6500 Mainz, Langenbeckstraße 1, Medizinische Universitäts-Klinik

Parada, Julian, Dr. med., Santiago/Chile, Servicio „A“ de Medicina, Hospital San Borja

Parade, G. W., Prof. Dr. med., 6736 Hambach, Römerweg 109

Pfeiffer, E. F., Prof. Dr. med., 7900 Ulm/Donau, Medizinisch-Naturwissenschaftliche Hochschule, Zentrum für Innere Medizin, Steinhövelstraße 9

Pia, Hans Werner, Prof. Dr. med., 6300 Gießen, Klinikstraße 37, Neurochirurgische Universitäts-Klinik

Pirtkien, Rudolf, Dr. med., 7000 Stuttgart-N., Robert-Bosch-Krankenhaus

Plotz, E. Jürgen, Prof. Dr. med., 5300 Bonn-Venusberg, Universitäts-Frauenklinik

- Poche, Reinhard, Prof. Dr. med., 4800 Bielefeld, Städtische Krankenanstalten, Pathologisches Institut
- Pozo del, E., Dr. med., Sandoz AG, CH 4 Basel
- Puck, Arno, Prof. Dr. med., 5630 Remscheid, Burger Straße 211, Städtische Frauenklinik
- Pummerer, Ernst, Dr. med., 8200 Rosenheim, Königstraße 9
- Quabbe, Hans-Jürgen, Dr. med., 1000 Berlin 19, Spandauer Damm 130, II. Medizinische Universitäts-Klinik
- Raptis, Sotos, Dr. med., 7900 Ulm, Steinhövelstraße 9, Zentrum für Innere Medizin der Universität
- Raspé, G., Dr. rer. nat., 1000 Berlin 65, Müllerstraße 170—172, Schering AG.
- Rausch-Stroomann, Jan-G., Prof. Dr. med., 4300 Essen, Hufelandstraße 55, Medizinische Klinik des Klinikums Essen der Ruhruniversität Bochum
- Reinwein, Dankwart, Prof. Dr. med., 4000 Düsseldorf 1, Moorenstraße 5, II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität
- Reisert, Priv.-Doz. Dr. med., 3400 Göttingen, Kirchweg 1, Medizinische Universitäts-Klinik
- Richter, H., Dr. med., 1 Berlin 65, Müllerstraße 170—172, Schering AG Berlin, Med.-Wiss. Abteilung
- Richter, Robert H.H., Dr. phil., Bern/Schweiz, Schanzeneckstraße 1, Universitäts-Frauenklinik
- Rick, W., Prof. Dr. med., 4000 Düsseldorf 1, Moorenstraße 5, II. Medizinische Universitäts-Klinik
- Romeis, B., Prof. Dr. med., 8000 München 15, Pettenkoflerstraße 11
- Runnebaum, B., Dr. med., Priv.-Doz., 6900 Heidelberg, Universitäts-Frauenklinik, Voßstraße 9
- Salado, Rodriguez F. A., Dr. med.
- Sanfilippo, S., Prof. Dr. med., 92124 Catania (Italien), Via Biblioteca 4, Istituto di Anatomia Umna Normale, Univ. di Catania
- Sarre, Hans, Prof. Dr. med., 7800 Freiburg/Br., Hermann-Herder-Straße 6, Medizinische Poliklinik der Universität
- Sartorius, Hermann, Prof. Dr. med., 2000 Hamburg 52, Gr.-Flottbeker Straße 29
- Sauer, Heinrich, Prof. Dr. med., 4970 Bad Oeynhausen, Wielandstraße 23
- Scheiffarth, Friedrich, Prof. Dr. med., 8520 Erlangen, Krankenhausstraße 12, Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität
- Schenneten, Felix, Prof. Dr. med., 1000 Berlin 19, Schlüterstraße 35
- Schild, Walter, Prof. Dr. med., 5200 Siegburg, Städtisches Krankenhaus, Frauenklinik
- Schilling, Wilhelm, Dr. med., 4000 Düsseldorf 1, Moorenstraße 5, II. Medizinische Klinik der Universität
- Schimmelpfennig, Kurt, Dr. med., 6900 Heidelberg, Medizinische Universitäts-Klinik, verzogen
- Schindler, H., Dr. med., Wien XIV, Österreich, Heinrich-Collin-Straße 30, Hanusch-Krankenhaus, Medizinische Abteilung
- Schirren, Carl, Prof. Dr. med., 2000 Hamburg 20, Universitäts-Hautklinik, Martinstraße 52
- Schleusener, Horst, Dr. med., 1000 Berlin 45, Klingsorstraße 95a, Klinikum der Freien Universität
- Schmidt, Hans-Joachim, Dr. med., 8520 Erlangen, Rudelsweiherstraße 1
- Schmidt-Elmendorff, H. von, Dr. med., 4000 Düsseldorf 1, Moorenstraße 5, Universitäts-Frauenklinik
- Schmitt, H., Dr. med., 4 Düsseldorf, Moorenstraße 2, II. Med. Klinik und Poliklinik d. Univ.
- Schöffling, K., Prof. Dr. med., 6000 Frankfurt 70, Ludwig-Rehn-Straße 14, Zentrum der Inneren Medizin
- Schriefers, H., Prof. Dr. med., 5300 Bonn, Nußallee 11, Physiol.-chem. Institut, Abt. für exp. Endokrinologie

- Schröder, Hans-Georg, Dr. med., 6230 Frankfurt-Höchst, Farbwerke Hoechst, Pharmakologisches Laboratorium
- Schröder, Karl-Eugen, Dr. med., 7900 Ulm, Steinhövelstraße 9, Zentrum für Innere Medizin der Universität
- Schröder, Rolf, Dr. med., 3400 Göttingen, Kirchweg 1, Medizinische Universitäts-Klinik
- Schuchardt, Eduard, Prof. Dr. med., 3400 Göttingen, Kreuzberggring 36, Institut für Histologie und experimentelle Neuroanatomie
- Schultze, Kurt W., Dr. med. habil., 2850 Bremerhaven-Lehe, Städtische Frauenklinik
- Schulz, K.-D., Dr. med., 2000 Hamburg 20, Martinistraße 52, Universitäts-Frauenklinik
- Schwarz, Gerhard, Priv.-Doz. Dr. med., 2000 Hamburg 1, Lohmühlenstraße 5, A. K. St. Georg, I. Medizinische Abteilung
- Schwarz, Kurt, Prof. Dr. med., 8000 München 15, Ziemssenstraße 1, II. Medizinische Universitätsklinik
- Schweinitz, Hans-Armin v., Dr. med., 4000 Düsseldorf 1, Moorenstraße 5, II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität
- Schwenk, A., Prof. Dr. med., 5000 Köln-Lindenthal, Universitäts-Kinderklinik
- Scriba, P.-C., Priv.-Doz. Dr. med., 8000 München 15, II. Medizinische Universitätsklinik, Ziemssenstraße 1
- Seifert, G., Prof. Dr. med., 2000 Hamburg 20, Martinistraße 52, Pathologisches Institut der Universität
- Simmer, Hans, Prof. Dr. med., Los Angeles 24, Calif./USA, University of California Medical Center
- Skrabalo, Zdenko, Dr. Dr., Zagreb/Jugoslawien, Dept. of Medicine, University of Zagreb
- Solbach, H.-G., Priv.-Doz. Dr. med., 4000 Düsseldorf 1, Moorenstraße 5, II. Medizinische Universitäts-Klinik
- Souvatzoglu, A., Dr. med., 8000 München 15, II. Medizinische Universitätsklinik, Ziemssenstraße 1
- Staemmler, Hans-Joachim, Prof. Dr. med., 6700 Ludwigshafen/Rh., Städtische Frauenklinik
- Staib, I., Priv.-Doz. Dr. med., 7800 Freiburg/Br., Chirurgische Universitäts-Klinik
- Staib, W., Prof. Dr., 4000 Düsseldorf, Witzelstraße 111, Physiologisch-Chemisches Institut der Universität
- Stange, Hans-Herbert, Prof. Dr. med., 4200 Oberhausen, Schönefeld 7
- Stárka, Lubos, Dr. C. Sc., Prag 1, CSR, Narodni Trida 8, Research Institute of Endocrinology
- Starke, O., Dr. med., 4300 Essen, Kettwiger Straße 31
- Staudinger, Hansjürgen, Prof. Dr. rer. nat., 6300 Gießen, Friedrichstraße 24, Physiologisch-Chemisches Institut der Universität
- Steinbeck, H., Dr. med. vet., 1000 Berlin 65, Müllerstraße 170—172, Schering AG.
- Stewart, Ute, Dr. rer. nat., 8700 Würzburg, Josef-Schneider-Straße 4, Universitäts-Frauenklinik
- Stötter, G., Prof. Dr. med., 8900 Augsburg, Frohsinnstraße 7
- Struck, H., Priv.-Doz. Dr. med., 5000 Köln-Merheim, Ostmerheimer Straße 200, II. Chirurgischer Lehrstuhl der Universität zu Köln
- Sturm, Alexander, Prof. Dr. med., 5600 Wuppertal-Barmen, Medizin.- und Nervenklinik
- Suchowsky, G., Dr. med., Milano, Via dei Gracchi 35 „Farmitalia“
- Tamm, Jürgen, Prof. Dr. med., 2000 Hamburg 20, II. Medizinische Universitäts-Klinik, Martinistraße 52
- Taubert, H.-D., Prof. Dr. med., 6000 Frankfurt/Main 70, Luwdig-Rehn-Straße 14, Universitäts-Frauenklinik
- Teller, Walter, Priv.-Doz. Dr. med., 7900 Ulm, Univ.-Kinderklinik
- Thijssen, J. H. H., Dr. med., Utrecht/Holland, Universitäts-Frauenklinik

- Thomsen, Klaus, Prof. Dr. med., 2000 Hamburg 20, Martinstraße 52, Universitäts-Frauenklinik
- Tönnis, Wilhelm, Prof. Dr. med., 5000 Köln-Lindenburg, Neurochirurgische Universitäts-Klinik
- Tonnutti, Emil, Prof. Dr. med., 7900 Ulm, Parkstraße 11, Abteilung für Klinische Morphologie der Universität
- Ueberberg, Heinz, Priv.-Doz. Dr. med., 7950 Biberach a. d. Riss, Fa. Dr. Karl Thomae G.m.b.H.
- Ufer, Joachim, Dr. med., 1000 Berlin 65, Müllerstraße 170—172, Schering AG.
- Vecsei, P., Dr. med., 6500 Mainz, I. Medizinische Universitäts-Klinik, Langenbeckstraße 1
- Velhagen, Karl, Prof. Dr. med., Dr. med. h. c., 1000 Berlin N 4, Ziegelstraße 5—12, Universitäts-Augenklinik der Humboldt-Universität
- Vogel, Gerhard, Dr. med., 6230 Frankfurt/M.-Höchst, Farbwerke Hoechst A.G., Pharmakologisches Laboratorium
- Voigt, Klaus-Dieter, Prof. Dr. med., 2000 Hamburg 20, II. Medizinische Universitäts-Klinik, Martinstraße 52
- Voss, H. E., Dr. phil. nat., 6800 Mannheim, Erzberger Straße 19
- Walser, A., Prof. Dr. med., Basel/Schweiz, Hebelstraße 1, I. Medizinische Universitäts-Poliklinik
- Walter, Klaus, Priv.-Doz. Dr. med., 6100 Darmstadt, Städtische Kliniken, Zentrallaboratorium
- Wawersik, Fritz, Dr. med., 5600 Wuppertal-Barmen, Höhne 19
- Weinges, Kurt F., Prof. Dr. med., 6650 Homburg/Saar, II. Medizinische Klinik und Poliklinik
- Weinheimer, Balthasar, Dr. med., 6650 Homburg/Saar, Eisenbahnstraße 1
- Weiser, P., Priv.-Doz. Dr. med., 4400 Münster, Universitäts-Frauenklinik, Studtstraße 19
- Weissbecker, Ludwig, Prof. Dr. med., 2300 Kiel, Metzstraße 53—57, II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität
- Weller, O., Prof. Dr. med., 5400 Koblenz, Kurfürstenstraße 72—74, Krankenhaus Evangelisches Stift St. Martin
- Wenner, Robert, Prof. Dr. med., Liestal/Schweiz, Kantonsspital
- Wernze, H., Priv.-Doz. Dr. med., 8700 Würzburg, Medizinische Universitätsklinik, Luitpoldkrankenhaus
- Werth, Gertrud, Prof. Dr. med., 6650 Homburg/Saar, Physiologisch-Chemisches Institut der Universität
- Wetzstein, Rudolf, Prof. Dr. med., 8000 München 15, Pettenkofer Straße 11, Institut für Histologie und experimentelle Biologie der Universität
- Wied, George L., Prof. Dr. med., Chicago 37/Illinois/USA, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Chicago
- Wiegelmann, W., Dr. med., 4000 Düsseldorf 1, Moorenstraße 5, II. Med. Univ.-Klinik
- Winckelmann, Peter, Dr. med., 2000 Hamburg 1, Glockengießerwall 19
- Winkelmann, Werner, Dr. med., 5000 Köln-Merheim, Ostmerheimer Straße 200, II. Medizinische Universitätsklinik
- Winkler, G., Dr. med., 7900 Ulm, Steinhövelstraße 9, Zentrum für Innere Medizin
- Wolff, H. P., Prof. Dr. med., 6500 Mainz, Langenbeckstraße 1, I. Medizinische Klinik und Poliklinik
- Würterle, Anton, Prof. Dr. med., 6600 Saarbrücken, Städtische Frauenklinik
- Zander, Josef, Prof. Dr. med., 6900 Heidelberg, Universitäts-Frauenklinik, Voßstraße 9
- Zicha, L., Dr. med., 3110 Uelzen, Waldstraße 2, Kreiskrankenhaus
- Ziegler, Reinhard, Dr. med., 7900 Ulm, Steinhövelstraße 9, Zentrum für Innere Medizin der Universität
- Zimmermann, Horst, Prof. Dr. med., 4000 Düsseldorf 1, Moorenstraße 5, II. Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität

Zimmermann, Horst-Dieter, Dr. med., 6300 Gießen, Klinikstraße 32g, Pathologisches Institut der Universität

Zimmermann, Wilhelm, Prof. Dr. med., Dr. phil., Dipl. Chem., 6650 Homburg/Saar, Landeskrankenhaus, Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität

*Ehrenmitglieder:*

Prof. Dr. A. Butenandt

Prof. Dr. Dr. W. Dirscherl

Prof. Dr. A. Jores

Prof. Dr. K. Junkmann

Prof. Dr. C. Kaufmann

Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. Hedwig Langecker

Prof. Dr. B. Romeis

Prof. Dr. M. Tausk

Prof. Dr. W. Tönnis

Dr. phil. nat. H. E. Voss

*Korrespondierende Mitglieder:*

Prof. Dr. E. Diczfalusy, Stockholm

Prof. Dr. A. Labhart, Zürich

Prof. Dr. L. Martini, Mailand

*Fördernde Mitglieder:*

Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim 31

Ciba AG, 7867 Wehr/Baden

Farbenfabriken Bayer AG, 5090 Leverkusen

Farbwerke Hoechst AG, 6230 Frankfurt 80

Kali-Chemie AG., 3000 Hannover, Hans-Böckler-Allee 20

E. Merck AG, 6100 Darmstadt, Frankfurter Straße 250

Organon GmbH, 8000 München 60, Perlschneiderstraße 1

Schering AG, 1000 Berlin 65, Müllerstraße 170–172

*Anschrift der Gesellschaft (Sekretär):*

Prof. Dr. J. Kracht,

Pathologisches Institut der Universität Gießen,

6300 Gießen, Klinikstraße 32g, Tel.: 0641/7023877

# Postoperative Diagnostik und Substitutionstherapie bei Hypophysentumoren<sup>1</sup>

## Postoperative Endocrine Diagnostic and Therapy in Pituitary Tumors

P. C. SCRIBA

II. Medizinische Klinik der Universität München

### Summary

1. Perioperatively, patients with pituitary tumors should regularly receive cortisol therapy, since it is difficult to predict exactly postoperative secondary adrenal insufficiency. Postoperative diabetes insipidus is instable and should be substituted carefully with fluid and antidiuretic hormone.

2. Follow-up studies of 19 patients with acromegaly and of 42 patients with pituitary tumors — chromophobe adenoma (N = 19), mixed type adenoma (N = 13) and craniopharyngeoma (N = 10) — were performed. Postoperatively, among the latter 42 patients, secondary hypogonadism (75%) was more frequently found than secondary adrenal insufficiency (65%) and secondary hypothyroidism (51%).

3. Long-term substitutive therapy of postoperative pituitary insufficiency has to follow careful diagnostic measures and must be controlled in regular intervals. Any patient with pituitary tumor should postoperatively be provided with a certification warning of the danger of acute pituitary insufficiency in cases of accidents or acute illness.

### I. Unmittelbar postoperative Phase

In der unmittelbar an die operative Entfernung eines Hypophysentumors anschließenden Phase ist der Patient von einer *akuten HVL-Insuffizienz* bedroht. Das klinische Bild ist dabei einerseits von der bereits vor dem Eingriff nachweisbaren chronischen Druckschädigung und Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens und andererseits vom Ausmaß des zusätzlichen operativ bedingten HVL-Ausfalls abhängig [2, 6, 33, 34, 45, 48, 58, 62, 63, 81, 91].

Während die chronische HVL-Insuffizienz beim Hypophysentumor klinisch vom Bild des Gonadotropinmangels und weniger vom TSH- und ACTH-Ausfall beherrscht ist, steht bei der akuten HVL-Insuffizienz infolge operativer Eingriffe im Hypothalamus-Hypophysengebiet die akute sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz vor allem mit der Kollapsneigung ganz im Vordergrund [10, 62, 69, 79, 81, 90, 91, 94]. Diese sekundäre NNR-Insuffizienz ist einerseits zu instabil und andererseits zu unberechenbar, um sinnvoll die bisher verfügbaren diagnostischen Verfahren [84] einzusetzen und die *akut erforderliche Substitutionsbehandlung* etwa

---

<sup>1</sup> Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Die mitgeteilten Ergebnisse eigener Beobachtungen stammen aus der dankenswerten Zusammenarbeit von Herrn Prof. Dr. F. Marguth, Dr. R. Fahlbusch u. Mitarb. (Neurochirurgische Klinik der Universität München) und der Endokrinologischen Abteilung der II. Med. Univ.-Klinik (P. Bottermann, P. Dieterle, E. Dirr, A. Gerb, W. Hochheuser, K. Horn, F. J. Kluge, R. Landgraf, M. Müller-Bardorff, R. Pickardt, K. Schwarz, A. Souvatzoglou, H. Thiele, O. Zach).

nach den Ergebnissen dieser Diagnostik (Tab. 6) zu steuern. Unabhängig von einer ggf. präoperativ nachgewiesenen sekundären NNR-Insuffizienz substituieren wir daher schematisch mit Cortisol (Tab. 1). Die früher angewandte Substitution durch Implantation von Kalbshypophysen und ACTH-Injektionen [42, 62] wurde zugunsten der zweckmäßigeren parenteralen und später oralen Cortisolsubstitution verlassen. Die Dosierung richtet sich nach Tab. 1 und wird an Blutdruck, Blutvolumen (Haematokrit), Elektrolyte etc. angepaßt.

Tabelle 1. *Hypophysentumoren — perioperative Substitution*

	Präoperativ	Intraoperativ	Postoperativ					
			Op.-Tag	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4.—6. Tag	Ab 7. Tag
Cortisol* (Hydrocortison-Hoechst)	20—30 mg p. o. nur bei sek. NNR-Insuff.	50 mg i. v.	50 mg i. v.	50 mg i. v.	50 mg i. v.	40 mg i. v. p. o.	30 mg p. o.	20—30 mg p. o. Erhaltungsdosis

\* Je nach Verlauf höhere Dosierung, längere i. v.-Behandlung. Infusion von Glucose, Elektrolytlösungen, Plasma etc. nach Befunden.

Ein postoperativ einsetzender Diabetes insipidus wirft besondere Probleme auf. Bis zu einem gewissen Grade läßt die Größe des erforderlichen Eingriffes, insbesondere bei suprasellär oder suprachiasmatisch wachsenden Tumoren, schon vorher ahnen, ob es zu einem Diabetes insipidus kommt. Die Polyurie setzt 1—4 Tage nach dem Eingriff meist ziemlich schlagartig ein. Der *postoperative Diabetes insipidus* [63, 69, 94] ist durch erhebliche Instabilität mit u. U. raschem Wechsel von mehr oligurischen zu polyurischen Phasen gekennzeichnet. Exzessive Polyurie von bis zu 40 Litern pro Tag wurde beobachtet. Da die Patienten manchmal bewußtseingetrübt sind, ist die Gefahr einer bedrohlichen Exsiccose gegeben. Andererseits weist der postoperative Diabetes insipidus eine Tendenz zu Spontanbesserungen auch bei fortgesetzter Substitution einer gleichzeitigen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz auf. Im Krankengut von Prof. Marguth wurde bei 55 Patienten postoperativ 7 mal ein transitorischer und weitere 13 mal ein *bleibender Diabetes insipidus* beobachtet. Erforderliche diagnostische Maßnahmen sind vor allem eine sorgfältige Kontrolle der Ausscheidung, des spezifischen Gewichtes, der Serum- und Urinosmolalität, sowie der Serumelektrolyte und des Hämatokrits. Die Substitutionsbehandlung erfolgt elastisch mit Flüssigkeitszufuhr, je nach Ausscheidung, und mit antidiuretischem Hormon (Pitressin-Tannat i. m. oder in schweren Fällen Tonephin als Infusion). Im Hinblick auf die Gefahr eines Hirnödems [6, 17, 20, 45, 55, 62, 63, 69, 79, 91] ist dabei eine Überwässerung sorgfältig zu vermeiden.

## II. Postoperative Diagnostik

Für die Diagnostik der postoperativen endokrinen Ausfälle gilt, daß hier nicht so sehr wie präoperativ (s. Solbach u. Mitarb. [84]) die Differenzierung von hypothalamisch-hypophysären Erkrankungen mit sekundärer NNR-Insuffizienz, sekundärer Hypothyreose und sekundärem Hypogonadismus einerseits, gegenüber

einer primären Insuffizienz der peripheren Drüsen andererseits als diagnostische Aufgabe vorliegt. Diese *Differentialdiagnose* ist vielmehr aufgrund der Vorgeschichte klar. Es geht jetzt um die *quantitative* Beurteilung von zwei Fragen:

1. Wie schwer ist die sekundäre Insuffizienz der NNR, Schilddrüse und der Gonaden als Ausdruck der eingetretenen HVL-Insuffizienz? Welche Dosierungen lassen sich für die Dauersubstitution daraus ableiten?

2. Hat man mit dem Verlust der Anpassungsfähigkeit eines Patienten an Belastungen, wie Operationen, Unfälle oder schwere Erkrankungen zu rechnen und wie kann Vorsorge getroffen werden?

a) *Mitteilungen in der Literatur*

1. Beim *Hypophysenvorderlappadenom* wird auch bei schonendem Vorgehen, z. B. unter Eröffnung der Tumorkapsel, Entfernung des Adenomgewebes, Entfernung der Tumorkapsel — oft durch den Operateur [50, 58a, 62, 91] nicht sicher die Frage zu beantworten sein, ob noch normales Hypophysengewebe zurückgeblieben ist. Die Korrelation zwischen anatomischer Ausdehnung eines raumfordernden Prozesses im hypothalamisch-hypophysären Gebiet und endokrinen Ausfällen ist nicht sehr streng. Es werden besonders supraselläre Tumoren ohne oder mit nur geringen endokrinen Ausfällen beobachtet [9, 48, 72]. Wie häufig findet man nun postoperativ das *Vollbild* der *Simmondsschen Krankheit* bzw. *partielle Hypophysenvorderlappensinsuffizienzen* [62]?

Ebenso wie für das unbehandelte HVL-Adenom (chromophobes Adenom, Mischtypadenom) gilt auch für den Zustand nach Operation die Regel, daß der sekundäre Hypogonadismus häufiger als die sekundäre Nebennierenrindensinsuffizienz und diese wieder häufiger als die sekundäre Hypothyreose ist [34, 62].

Dies zeigte sich schon an der Statistik von Mogensen [55] aus dem Jahre 1957, der durch Nachuntersuchungen bei zwischen 70 und 95% einen sekundären Hypogonadismus, bei rund 50% die Zeichen der sekundären NNR-Insuffizienz und bei unter 30% Zeichen einer sekundären Hypothyreose fand (Tab. 2). Bei allen Statistiken über endokrine Ausfälle nach Behandlung von HVL-Adenomen ist genau auf die *Behandlungsart* [50, 58a, 62, 91] zu achten. Bei den Patienten von Mogensen wurde das Adenom entfernt, die Tumorkapsel aber belassen. Die Patienten waren zum Teil nachbestrahlt (Tab. 2).

Tabelle 2. „*Chromophobes*“ Adenom ( $N = 60$ ), Mogensen (1957), [55]  
 Von 53 Überlebenden 10  $\times$  Nachbestrahlung; Nachuntersuchungen ( $N = 47$ ) 3 Mon.—14 Jahre Post Op.

		Hypogonadismus	Subnormale 17-Keto- steroid	Subnormale Cortico- steroid	Subnormaler Grund- umsatz
Präoperativ	♂ $N = 30$	↓ Potenz 5/21 (24%)	4/18 (22%)	3/9 (33%)	2/15 (13%)
	♀ $N = 29$	Cyclus- Störung 24/26 (92%)	4/19 (21%)	2/10 (20%)	3/15 (20%)
Postoperativ	♂ $N = 24$	↓ Potenz- 16/23 (70%)	14/23 (61%)	7/23 (30%)	8/23 (35%)
	♀ $N = 22$	Cyclus- Störung 21/22 (95%)	11/22 (50%)	7/21 (33%)	6/22 (27%)

Einen genaueren Eindruck von der Häufigkeit der sek. *NVR-Insuffizienz* nach Behandlung eines HVL-Adenoms gibt die Statistik von Jenkins und Elkington [32]. 29 Patienten wurden postoperativ und nach zusätzlicher Bestrahlung, aber ohne vorherige Steroidsstitution untersucht (Tab. 3). Bei 41% stiegen die Plasma-17-OHCS unter ACTH-Belastung nicht ausreichend an. Bei 93% (!) zeigte der Metopirontest einen pathologischen Ausfall, wobei allerdings von diesen Patienten mit pathologischem Metopirontest nur etwas mehr als die Hälfte einen verminderten Anstieg der Plasma 17-OHCS nach Pyrogeninjektion aufwies.

Tabelle 3. *HVL-Adenome (N = 29) nach Operation und Bestrahlung*  
*Keine CS-Substitution vor Nachuntersuchung 1—7 Jahre nach Ther.*  
*Elkington (1964), [32]*

↓ Anstieg d. Plasma 17-OHCS bei ACTH-Belastung (2 TG)	Patholog. Metopirontest	↓ Anstieg d. Plasma 17-OHCS nach Pyrogen
12/29 (41%)	27/29 (93%)	10/19 (53%)

Elkinton u. Mitarb. [20] haben 152 Patienten nachuntersucht, die wegen eines HVL-Adenoms operiert und nachbestrahlt worden waren. Nach den klinischen Symptomen waren in dieser Serie 33% der Patienten laufend substituiert worden (Tab. 4). Eine deutliche HVL-Insuffizienz wiesen 19% und weitere 26% eine mäßige HVL-Insuffizienz auf. Zusammen waren also im Mittel 7-10 Jahre nach den Eingriffen 78% der Patienten *HVL-insuffizient*. Von den 102 nicht substituierten

Tabelle 4. *HVL-Adenome (N = 152) nach Operation und Bestrahlung*  
*Elkington u. Mitarb. (1967), [20]*

Nach klinischen Symptomen:

	nicht substituiert			
	laufend substituiert	erhebl. HVL-Insuffizienz	mäßige HVL-Insuffizienz	keine HVL-Insuffizienz
Patientenzahl (%)	50 (33%)	29 (19%)	40 (26%)	33 (22%)
	78 %			
Jahre nach Operation ( $\bar{x}$ )	7	10	8	9

Nachuntersuchungen (N = 27) von nicht-substituierten Patienten (N = 102):

	Basal 17-KS	Basal 17-OHCS	Metopiron Test	<sup>131</sup> J-Ausscheid.- Index	Grundumsatz
normal:	9	14	5	12	7
erniedrigt:	17 (65%)	12 (46%)	22 (82%)	11 (48%)	17 (71%)

Patienten wurden 27 genauer nachuntersucht. Je nach zugrunde gelegtem Parameter (Basal-17-Ketosteroide, Basal-17-OHCS, Metopirontest) fanden sich bei 46 bis 82% die Zeichen der sekundären NNR-Insuffizienz. Knapp die Hälfte der Patienten war als sekundär hypothyreot zu bezeichnen (Tab. 4).

2. Von 73 Patienten mit *Kraniopharyngeom* [6] liegen leider nur Angaben über die präoperativen endokrinen Ausfälle (Tab. 5) vor. 44 der 73 Patienten hatten endokrine Ausfälle, wobei Minderwuchs, Hypogonadismus und Diabetes insipidus im Vordergrund standen. Allerdings läßt die suprachiasmatische Ausdehnung des *Kraniopharyngeoms* häufig keine totale Exstirpation zu [6, 11, 39, 45, 48, 62, 91, 95].

Tabelle 5. *Kraniopharyngeom* ( $N = 73$ ), *Bingas, Wolter (1968)*, [6]

Endokrine Ausfälle	44	
Minderwuchs	16	
Dystrophia adiposogenitalis (Minderwuchs, Hypogonadismus, Adipositas)	12	(dabei 2 × Diabetes insipidus)
Hypogonadismus	19	(dabei 6 × Diabetes insipidus)
Polyurie, Polydipsie	18	(dabei 8 × Diabetes insipidus)

3. McCullagh u. Mitarb. [52] kamen 1965 bei der Nachuntersuchung von 29 Patientinnen mit Mamma-Carcinom und  $^{90}\text{Yttrium-Implantation}$  in die *nicht vergrößerte Sella* zu folgenden Ergebnissen: 21 von 29 Patientinnen wiesen einen pathologischen Metopirontest auf, von diesen 21 zeigten 18 Patientinnen eine verminderte *Gonadotropinausscheidung*. Letztere Untersuchung wurde von diesen Autoren [52] als *empfindlichste Methode* zur Diagnose einer HVL-Insuffizienz bezeichnet. Bei 18 dieser 21 Patientinnen sank das  $\text{PB}^{127}\text{I}$  unter den Wert von  $3,5 \mu\text{g}\%$ .

Von Landon [42] und Stamp [85] wird das Ausbleiben eines Anstiegs der *Wachstumshormonspiegel* beim Insulintoleranztest neuerdings als empfindlichste Methode zum Nachweis einer HVL-Insuffizienz angegeben. Diese Autoren machten gleichzeitig auf den verlangsamten Anstieg der NFS bei 4stündiger Verlängerung eines nächtlichen Fastens bzw. nach Insulinbelastung aufmerksam [42, 85].

#### b) Beobachtungen der Münchner Kliniken

Bei unkompliziertem postoperativen Verlauf konnten die Patienten von Prof. Marguth 7—10 Tage nach dem Eingriff wieder zu uns übernommen werden und 14 Tage bis 3 Wochen nach der Operation mit der vorläufigen Substitutionsbehandlung mit 20—30 mg Cortisol pro Tag und, bei Bedarf, mit 50 bis 100  $\mu\text{g}$  Thyroxin sowie mit Vasopressin-Spray zwischenzeitlich entlassen werden. Im allgemeinen 6—8 Wochen und in keinem Fall mehr als ein Jahr nach der Operation wurden die Patienten zur endokrinologischen Diagnostik und Festsetzung der erforderlichen Dauersubstitution wieder stationär aufgenommen.

Für diese Frage haben wir bewußt *Untersuchungsmethoden* (Tab. 6) in den Vordergrund gestellt, die nicht direkt die glandotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens als vielmehr die Serumspiegel der endokrinen Drüsen erfassen, welche vom HVL gesteuert werden. Man wird die Frage, ob ein Patient nach Operation eines Hypophysenvorderlappenadenoms oder *Kraniopharyngeoms* im normalen täglichen Leben substituitionsbedürftig ist, bis jetzt in erster Linie vom Serumspiegel der Corticosteroide und der Schilddrüsenhormone abhängig machen müssen. Für die

Substitution mit Sexualhormonen wird die Periode, die Angaben über Libido und Potenz und die Gonadotropinausscheidung maßgeblich sein. Die Substitution mit Vasopressin erfolgt nach der Größe des täglichen Urinvolumens bzw. dem Ergebnis des Durstversuches (Tab. 6).

Tabelle 6. *Diagnostische Maßnahmen vor Festsetzung der Dauersubstitution\**

1. 11-Hydroxycorticosteroide im 9-Uhr-Plasma  
i.-v.-ACTH-Belastungstest (25 E von 9—13 Uhr): Plasma-11-OHCS  
Plasmaproteinbindung von  $^3\text{H}$ -Cortisol
2.  $\text{PB}^{127}\text{I}$  (proteingebundenes Jod im Serum)  
 $\text{T}_3$ -in-vitro-Test  
Gesamtcholesterin im Serum
3. Gonadotropine im 24 Std-Urin (3 Tage)
4. Durstversuch mit Urin- und Plasmaosmolalität

\* Die 11-OHCS im 9-Uhr-Nüchternplasma (Normalbereich ( $\bar{x} \pm 2s$ ) Gesunder: 4,5 bis 20,9  $\mu\text{g}\cdot\%$ ), sowie vor und nach zweimaliger ACTH-Belastung (Normalbereiche Gesunder: 9 Uhr = 4,3—21,5  $\mu\text{g}\cdot\%$ ; 13 Uhr, nach 0,25 mg Synacthen pro 4 Std i. v., = 29,9—65,9  $\mu\text{g}\cdot\%$ ) wurden, nach vorheriger Umsetzung der Cortisolsubstitution auf  $2 \times 0,25$  mg Dexamethason p. o. pro Tag, fluorimetrisch bestimmt [30]. Die Bestimmung der Plasmaproteinbindung von  $^3\text{H}$ -Cortisol (Normalbereich Gesunder: 5,4—15,2%) erfolgte mittels Dextrangelfiltration, die Methode erreicht die diagnostische Aussagekraft der ACTH-Belastung [31]. Die Bestimmung des  $\text{PB}^{127}\text{I}$  (Normalbereich: 3,2—7,2  $\mu\text{g}\cdot\%$ ) und des sog. freien  $\text{T}_3$ -125 (Normalbereich: 11,5—18,5%) wurde früher beschrieben [29, 71, 82]. Die Gonadotropinbestimmungen im 24 Std-Urin wurden mit einer Hämagglutinationshemmungsreaktion [43, 92, 93], bei den meisten Patienten leider nur einfach, durchgeführt.

Tab. 7 faßt unsere Beobachtungen bei 61 Patienten mit behandelten Hypophysentumoren zusammen [18]. Dabei wurde an der Einteilung in klinisch diagnostizierte *Akromegalie* (Somatotropin produzierende HVL-Adenome) und in klinisch *endokrin-inaktive*, operativ und histologisch<sup>2)</sup> verifizierte, *chromophobe Adenome*, *Mischtypadenome* und *Craniopharyngeome* festgehalten. Bei den letzten drei Gruppen standen auch präoperativ die endokrinen Ausfallserscheinungen gegenüber den Zeichen der endokrinen Aktivität — nur ein Patient wies eine fugitive Akromegalie auf — ganz im Vordergrund [81]. Die Unterschiede von Mischtypadenomen und chromophoben Adenomen müssen bei dieser Einteilung weniger deutlich werden, als bei einer rein histologischen Gruppierung des Krankengutes [1, 12, 58, 89, 91, 96], da bekanntlich das Mischtypadenom Ursache des Vollbildes einer Akromegalie sein kann. Die *Häufigkeitsabnahme* von *sekundärem Hypogonadismus* zu *sekundärer NNR-Insuffizienz* und zu *sekundärer Hypothyreose* wird auch in unserem Krankengut deutlich (Tab. 7).

Unter „z. T. *partieller Diabetes insipidus*“ (Tab. 7) wurden hier neben den Vollbildern des Diabetes insipidus auch Patienten mit einer permanenten Polyurie-Polydipsie von 3—4 Litern pro Tag eingeordnet [18].

Tab. 8a—c enthält anamnestische Angaben und Befunde (vgl. Tab. 6), die den in Tab. 7 aufgeführten endokrinologischen Diagnosen zugrunde gelegt wurden. Für den sekundären Hypogonadismus wurden Libido- und Potenzverlust beim Mann, Amenorrhoe bei den weniger als 45 Jahre alten Frauen und/oder verminderte Gonadotropinausscheidung gefordert. — Für die Diagnose einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz waren erniedrigte Plasma-

<sup>2</sup> Für die histologischen Befunde sind wir Herrn Prof. Dr. O. Stochdorph, München, zu Dank verpflichtet.

11-OHCS- oder Werte des sog. freien Cortisols oder ein pathologischer Ausfall des ACTH-Belastungstests maßgeblich [30, 31]. — Eine sekundäre Hypothyreose wurde bei erniedrigtem  $PB^{127}I$ -Wert und/oder vermindertem sog. freiem  $T_3$ -125 diagnostiziert [29, 71, 82]. Auch bei den Patienten mit operiertem Hypophysentumor war das Gesamtcholesterin [9a] verhältnismäßig oft erhöht und die Kälteintoleranz bei sek. Hypothyreose eher selten [58].

Bei *psychischen Veränderungen* von Patienten mit raumfordernden Prozessen im Sella-Bereich stehen die Minderungen des Antriebs und der Aktivität ganz im Vordergrund. Differentialdiagnostisch ist vom psychopathologischen Standpunkt die bewußt bleibende, aber willensmäßig nicht zu durchbrechende Antriebsminderung bei postoperativer HVL-Insuffizienz [18] von der Antriebsstörung durch Schädigung des Frontalhirns, die nicht bewußt ist, zu trennen [34, 62, 78]. Das Elektrencephalogramm zeigt recht häufig unspezifische Allgemeinveränderungen, die z. T. auf die endokrinen Ausfälle zurückgeführt werden können [6, 62, 79, 95]. Auch bei endokriner Substitutionsbehandlung persistieren u. U. die psychischen Störungen, wie Antriebsminderung und depressive Stimmungslage, die Bleuler unter dem Begriff endokrines Psychosyndrom (Tab. 7) zusammenfaßt [7].

Tabelle 7.  
Postoperative\* Ausfälle bei Hypophysentumoren (betroffene/untersuchte Patienten)

		Hypophysenvorderlappeninsuffizienz			z. T. part.	Gesichts-			
		sek. Hypogonadismus	sek. NNR- Insuff.	sek. Hypothy.	Diabetes insipidus	Psycho- syndrom	feld- Defekte		
Akromegalie*	♂ 5/6 N = 19	♀ 5/9	3/12	2/13	(1)/16	6/16	0/16		
Op. Mischtyp- Adenom N = 13	5/5	$\left\{ \begin{array}{cc} 7/8 & 7/10 \\ 2/8 & 7/10 \\ 4/4 & 3/6 \end{array} \right\}$	$\left\{ \begin{array}{cc} 5/13 & \\ 7/17 & \\ 7/10 & \end{array} \right\}$	$\left\{ \begin{array}{cc} 6/13 & \\ 6/17 & \\ 7/10 & \end{array} \right\}$	$\left\{ \begin{array}{cc} 1(3)/13 & \\ 4(9)/19 & \\ 5/10 & \end{array} \right\}$	$\left\{ \begin{array}{cc} 9/13 & \\ 16/19 & \\ 5/10 & \end{array} \right\}$			
Op. chromo- phobes Adenom N = 19	7/9						75 %	65 %	51 %
Op. Kranio- pharyngeom N = 10	5/6								

\* Behandlung der Akromegalen: Röntgenbestrahlung (N = 9),  $^{90}Y$ -Implantation (N = 3), Rö.-Bestr. +  $^{90}Y$ -Impl. (N = 2), ausgebrannte Akromegalie (N = 3), Transsphenoidale Hypophysekt. (N = 1), Transfrontale Hypophysektomie (N = 1).

### III. Substitutionstherapie

Bei nachgewiesener HVL-Insuffizienz ergibt sich die Notwendigkeit, etwa wie in Tab. 9 angegeben, zu substituieren [46]. Die Cortisolsubstitution sollte dabei unter Berücksichtigung des physiologischen 24-Stunden-Rhythmus erfolgen [8, 44, 80]. Testosteron- oder Oestrogen-Langzeit-Behandlungen [65a] sind nicht nur aus naheliegenden subjektiven Gründen, sondern auch zur Vermeidung einer frühzeitigen Osteoporose erforderlich. Auf besondere Probleme der Behandlung der Infertilität kann in diesem Zusammenhang nicht näher eingegangen werden [25].

Tabelle 8. *Endokrine Ausfälle bei operierten\* Hypophysentumoren (betroffene/untersuchte Patienten)*

			Akro- megalie* N = 19	op. Mischtyp- Adenome N = 13	op. chromo- phobe Adenome N = 19	op. Kranio- pharyn- geome N = 10
Alter - Jahre ( $\bar{x}$ )			26—69 (50,3)	29—65 (50,9)	32—70 (55,0)	14—65 (34,5)
a) sekundärer	↓ Gonadotropine	♂	4/ 4	2/ 3	2/ 2	3/ 4
		♀	5/ 6	3/ 3	1/ 2	2/ 3
Hypo- gonadismus	↓ Libido Potenz Amenorrhoe	♂	5/ 6	5/ 5	7/ 9	5/ 6
		< 45 J.	5/ 9	7/ 8	2/ 8	4/ 4
Wachstum nach dem 17. L.-J.			5/19	0/13	0/19	4/10
Plasma-11-OHCS < 4,3 µ-%			3/12	7/10	3/10	2/ 6
b) sekundäre	i. v. ACTH Belastg. 11-OHCS	9.00 < 4,3 µg-%	3/12	7/10	7/10	3/ 6
		13.00 < 30 µg-%				
Insuffizienz	sog. freies Cortisol	< 5,4%	1/ 6	4/ 6	2/ 4	0/ 1
		Systol. RR Kollapsneigung	< 100 1/16	4/13 2/13	8/19 3/19	4/10 1/10
c) sekundäre	PB <sup>127</sup> I sog. freies T <sup>3</sup> -125	< 3,2 µg-%	2/13	5/13	7/14	7/10
		< 11,5%	2/10	0/ 9	4/11	2/ 5
Hypo- thyreose	ges. Cholest.	> 250 mg-%	8/15	5/10	9/13	6/ 9
	Bradykard. Kälteintoleranz	< 70/min.	4/16	1/13	7/19	5/10
			2/15	2/12	3/19	2/10

\* Behandlung der Akromegalen: Röntgenbestrahlung (N = 9), <sup>90</sup>Y-Implantation (N = 3), Röntgen-Bestrahlung + <sup>90</sup>Y-Implantation (N = 2), ausgebrannte Akromegalie (N = 3), transphenoidale Hypophysektomie (N = 1), transfrontale Hypophysektomie (N = 1).

Tabelle 9. *Dauersubstitution von Patienten nach Operation eines Hypophysentumors*

- Cortisol : 15—30 mg/Tag p. o., Tagesrhythmus!
- Thyroxin : 50—100 µg/p. o. (eventuell kombiniert mit T<sub>3</sub>)
- ♂ < 60 J. : 250 mg Depot-Testosteron i. m./3—4. Wochen  
♂ > 60 J. : Synthetische Androgene i. m. oder p. o.  
♀ < 45 J. : gynäkolog.-endokrinolog. Cyclusaufbau  
♀ > 45 J. : Ev. Oestrogene (niedrig dosiert, gynäkolog. Kontrolle, Vorsicht bei anabolen Steroiden [Virilisierung!])
- Antidiuretisches Hormon nach Bedarf

Ohne Frage hat es sich bewährt, die Notwendigkeit der Dauersubstitution dieser Patienten in regelmäßigen, mindestens halbjährlichen Abständen in einer Spezialambulanz, z. T. auch stationär zu kontrollieren. Dabei haben wir immer wieder erlebt, daß es möglich war, die Dauersubstitutionsdosis schrittweise abzubauen. Für die Beurteilung von *Verläufen* ist die Zeit der Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Marguth und seinen Mitarbeitern jedoch noch zu kurz (Oktober 1966).

#### IV. Spezielle Probleme

a) Ein spezielles diagnostisches Problem ergibt sich in den Fällen, bei denen der Mangel an Wachstumshormonen infolge einer postoperativen HVL-Insuffizienz auf einen noch nicht ausgewachsenen Menschen trifft. Hier ist die radioimmunologische Plasma-HGH-Bestimmung unter Provokation durch Arginin oder Pyrogen [3, 26, 65, 66] oder durch den Insulintoleranztest [23, 26, 42, 51, 66, 85] von prognostischer Bedeutung. Diese Fälle von *hypophysärem Minderwuchs* infolge von Tumoren im Hypothalamus-Hypophysenbereich sind heute nach erfolgreicher Operation u. U. einer Behandlung mit menschlichem Wachstumshormon zugänglich [6, 26, 27, 66, 67, 68, 86].

b) Auch die Frage, ob eine *Akromegalie noch aktiv* ist, kann schwierig zu beantworten sein. Insbesondere nach Bestrahlung oder  $^{90}\text{Y}$ trium-Implantation, aber auch nach operativem Vorgehen ist es rein klinisch nicht immer ohne weiteres möglich, zu entscheiden, ob eine Akromegalie zur Ruhe gekommen ist. Eine Minderung der Glucosetoleranz [47, 63, 94] muß sich nach Hypophysektomie nicht immer normalisieren (metahypophysärer Diabetes). Die Möglichkeit, radioimmunologisch Plasma-HGH-Spiegel zu bestimmen, wird diese diagnostische Entscheidung in Zukunft erleichtern [24, 26, 42, 66, 85].

c) Besondere Probleme kann die postoperative Diagnostik beim *hypothalamisch-hypophysärem Cushing-Syndrom* mit sich bringen.

Ein jetzt 20-jähriger Patient (R. K.) entwickelte im Alter von 9 Jahren ein Krankheitsbild, das ein Mischbild eines Cushing-Syndroms und einer Pseudopubertas praecox war [75]. Es handelte sich um eine bilaterale diffuse, z. T. adenomatöse NNR-Hyperplasie. Das Krankheitsbild bildete sich zunächst nach subtotaler Adrenalectomie weitgehend zurück (1959). In den folgenden Jahren (seit 1961) entwickelte der Patient jedoch wieder die Zeichen des Cushing-Syndroms, wobei zusätzlich eine erhebliche Pigmentation auffällig war. Der Patient wurde mehrfach nachoperiert und der Rest der linken Nebenniere vermutlich entfernt. Schließlich wurde auch noch eine Hypophysenbestrahlung mit 3000 R vorgenommen. Diese Maßnahmen führten jedoch zu keiner Besserung. Es kam 1966 zu einem schweren Psychosyndrom mit depressiver Verstimmung, hypochondrischer Wesensänderung und Suicidversuch. Da wir bisher nicht wissen, ob aberrierendes [35] Nebennierenringewebe — z. B. im beiderseits seit 1965 tumorös veränderten Hoden (1. PE: Leydig-Zell-Hyperplasie, 2. PE: atrophisches Gewebe; Gonadotropinausscheidung vermindert; Orchidektomie verweigert) — das Cushing-Syndrom unterhält und wie dieses gegebenenfalls zu beseitigen wäre, entschlossen wir uns im Oktober 1966 trotz röntgenologisch unauffälliger Sella zu einem Hypophysektomieversuch. Infolge beträchtlicher Verwachsungen von Chiasma und Hypophysengewebe gelang die Hypophysektomie mit Rücksicht auf den Visus nicht so vollständig, wie erwünscht; bei der Operation wurde ein HVL-Tumor (Nelson-Tumor?) vermutet. Von der Unvollständigkeit der Hypophysektomie konnten wir uns anhand der Verlaufsbeobachtungen der ACTH-Spiegel [36] überzeugen. Auch nach dem Eingriff blieben diese erhöht, zuletzt 0,11 mE ACTH pro ml Plasma (gemeinsame Beobachtung mit F. Marguth, H. J. Karl, K. Stehr, K. Schwarz, P. Dieterle und F. J. Kluge [36, 75]). In der letzten Zeit waren allerdings trotz eines klinisch eindeutigen Cushing-Syndroms die 11-OHCS-Werte im Plasma des Patienten nicht mehr erhöht, sondern lagen bei aufgehobenem 24-Std-Rhythmus um 17  $\mu\text{g}\%$ .

Die ACTH-Bestimmung kann also erforderlich sein, um zu entscheiden, ob ein *Morbus Cushing*, also ein Hypercorticismus bei basophilem oder chromophobem Hypophysenvorderlappenadenom, oder ein nach Adrenalektomie aufgetretenes *R-Zellenadenom* (Nelson-Tumor) vorliegt, bzw. ob der HVL-Tumor durch den operativen Eingriff vollständig entfernt wurde [16, 36, 38, 49, 59, 60, 61, 63, 83]. Die sog. Nelson-Tumoren, von denen wir inzwischen vier beobachteten, sind Beispiele für die vom pathogenetischen Standpunkt als hyperplasiogene Geschwülste anzusprechenden HVL-Adenome, wie sie auch bei Kretinismus und Myxoedem [37, 53, 54, 56, 73] unter dem Einfluß der ständigen Stimulation durch die hypophysetropen Hormone (Releasing factors) des Hypothalamus zustande kommen.

## V. Hypothalamisch-Hypophysäre Reserve

Tab. 10 zeigt diagnostische Maßnahmen, die zur Beurteilung der „Reserve“ des hypothalamisch-hypophysären Systems eingesetzt werden können [58a, 84]. Wenn diese Verfahren auch einen gewissen Hinweis darauf geben, ob ein Patient in Belastungssituationen z. B. durch eine akute sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz oder ein hypophysäres Coma [14] bedroht ist, so muß vor einem diagnostischen Optimismus in dieser Hinsicht doch unbedingt gewarnt werden. Die Diskrepanzen zwischen den Ergebnissen des Metopirontestes, welcher häufiger pathologisch aus-

Tabelle 10. *Mögliche diagnostische Maßnahmen zur Beurteilung der „Reserve“ des hypothalamisch-hypophysären Systems*

1. <i>Hypothalamisch-hypophysäre Funktion</i>		
Metopirontest	: ↑ 17-OHCS (Urin, Plasma), ↑ ACTH-Plasma	Literatur: [19, 20, 32, 44, 52, 72]
Insulin-Toleranztest	: HGH-Bestimmung Plasma-11-OHCS (empfindliche immunolog. ACTH-Bestimmung erwünscht) Wiederanstieg der nichtveresterten Fettsäuren	[26, 42, 51, 66, 85] [4, 5, 42] [19] [42, 85]
Pyrogen-Belastung	: Plasma-11-OHCS HGH-Bestimmung	[32] [26]
24 Std-Rhythmus	: Plasma-11-OHCS, ACTH	[8, 22, 40, 44, 57, 70, 74]
TSH-Reserve-Test	: Thyreostatica-Rebound Phänomen (empfindliche immunolog. HTSH-Bestimmung erwünscht)	[87] [64]
Arginin-Provokat.-Test	: HGH-Bestimmung	[3, 26, 65, 66]
2. <i>Hypophysenvorderlappenfunktion</i>		
CRF-Analoga	: z. B. Lysin-Vasopressin Belastung: Plasma-11-OHCS ↑, ACTH ↑	[5, 13, 19, 41, 77, 88]
Gonadotropin-Bestimm.	: Urin Plasma (HFSH, LH)	[43, 52, 92, 93] [21, 76]
3. <i>Stimulierbarkeit peripherer Drüsen</i>		
	: prolongierte ACTH-Belastung (z. B. 5 Tage) TSH-Stimulationstest (Radiojodspeicherung)	[14, 32] [28]

fiel als die Untersuchung der Basalsekretion von Corticosteroiden, bzw. die Stimulierung der Corticosteroidsekretion durch Pyrogene oder Insulinhypoglykaemie [20, 32, 33, 40, 41, 52, 85], zeigen nur zu deutlich, daß sich im Einzelfall nur *schwer voraussagen* läßt, ob ein bestimmter Patient einer nicht voraus berechenbaren *Belastungssituation* gewachsen sein wird oder nicht. Der beste Schutz vor unangenehmen Überraschungen ist für den Patienten ein *Ausweis*, mit dem auf die Natur seiner Erkrankung und die bei Unfällen, Operationen oder schweren Erkrankungen evtl. erforderliche Corticosteroidsubstitution aufmerksam gemacht wird.

### Zusammenfassung

1. Beim Hypophysen-Tumor sind unmittelbar postoperativ die Patienten wegen der Unberechenbarkeit der akuten sekundären NNR-Insuffizienz schematisch mit Cortisol zu substituieren. Die Instabilität eines postoperativen Diabetes insipidus macht eine elastische Behandlung mit Flüssigkeitsersatz und antidiuretischem Hormon erforderlich.

2. Nach der Literatur kann im weiteren postoperativen Verlauf mit einer Häufigkeit von bis zu 78% der meist allerdings partiellen HVL-Insuffizienz gerechnet werden. In München wurden in etwa zwei Jahren neben 19 Fällen von Akromegalie 42 Hypophysen-Tumoren (19 chromophobe —, 13 Mischtyp-Adenome, 10 Kranio-pharyngeome) beobachtet. Bei letzteren 42 Patienten war postoperativ der sekundäre Hypogonadismus (75%) häufiger als die sekundäre NNR-Insuffizienz (65%) und die sekundäre Hypothyreose (51%).

3. Aufgabe der postoperativen Diagnostik ist die quantitative Beurteilung der Schwere der HVL-Insuffizienz und die Festlegung der erforderlichen Dauersubstitution. Diese zu überwachen, ist Aufgabe einer Spezialambulanz. Auch Patienten, die keine tägliche Dauersubstitution brauchen, sind mit „Hypophysen“-Ausweisen zu versehen, zur Prophylaxe einer krisenhaften Manifestation ihrer latenten Hypophysenvorderlappeninsuffizienz bei akuten Erkrankungen.

### Literatur

1. Bailey, P., and H. Cushing: Studies on acromegaly; microscopical structure of adenomas in acromegalic dyspituitarism (fugitive acromegaly). *Amer. J. Path.* **4**, 545 (1928).
2. Bakay, L.: Results of two pituitary adenoma operations (Professor Herbert Olivecrona's series). *J. Neurosurg.* **7**, 240 (1950).
3. Best, J., K. J. Catt, and H. G. Burger: Non-specificity of arginine infusion as a test for growth hormone secretion. *Lancet* **1968 II**, 124.
4. Bethge, H., K. Irmscher, H. G. Solbach, W. Winkelmann, H. Zimmermann u. J. M. Bayer: Der Insulinhypoglykämie-Test als Funktionsprüfung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems. II. Bei Patienten mit hypothalamischen und hypophysären Krankheiten und bei Patientinnen mit Anorexia nervosa. *Acta endocr. (Kbh.)* **54**, 681 (1967).
5. — — u. H. Zimmermann: Das Verhalten der Corticosteroide im Plasma während der Insulinhypoglykaemie und unter Lysin-Vasopressin als Funktionsprüfung des Hypothalamus-Nebennierenrinden-Systems. *Acta endocr. (Kbh.)* **55**, 622 (1967).
6. Bingas, B., u. M. Wolter: Das Kranio-pharyngeom. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* **36**, 117 (1968).
7. Bleuler, M.: *Endokrinologische Psychiatrie*. Stuttgart: G. Thieme 1954.
8. Bliss, E. L., A. A. Sandberg, D. H. Nelson, and K. Eik-Nes: The normal levels of 17-hydroxycorticosteroids in the peripheral blood of man. *J. clin. Invest.* **32**, 818 (1953).

9. Bodechtel, G.: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder. Stuttgart: G. Thieme 1963.
- 9a. Boyd, G. S.: Oestrogene und Arteriosklerose. 15. Sympos. Dtsch. Ges. f. Endokrinologie. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969, S. 94.
10. Brenner, H., u. M. Sunder-Plassmann: Beitrag zur Klinik apoplektiformer Hypophysengeschwülste. *Chirurg* **37**, 229 (1966).
11. Brilmayer, H., u. F. Marguth: Die Kraniopharyngiome. Klinik und Differentialdiagnose. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **176**, 427 (1957).
12. — u. W. Müller: Das Mischtypadenom und seine Abgrenzung gegen den chromophoben Hypophysentumor. *Acta neuroveg. (Wien)* **15**, 352 (1957).
13. Brostoff, J., V. H. T. James, and J. Landon: Plasma corticosteroid and growth hormone response to lysin-vasopressin in man. *J. clin. Endocr.* **28**, 511 (1968).
14. Brunner, H. E., u. A. Labhart: Das Koma bei Hypophyseninsuffizienz. *Differentialdiagnose und Behandlung. Internist* **6**, 406 (1965).
15. Chakmakjian, Z. H., D. H. Nelson, and J. E. Bethune: Adrenocortical failure in panhypopituitarism. *J. clin. Endocr.* **28**, 259 (1968).
16. Cushing, H.: The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (Pituitary basophilism). *Bull. Johns Hopk. Hosp.* **50**, 137 (1932).
17. Davidoff, L. M., and E. H. Feiring: Surgical treatment of tumors of the pituitary body. *Amer. J. Surg.* **75**, 99 (1948).
18. Dirr, E.: Dissertation, Universität München, in Vorbereitung.
19. Donald, A., S. S. Murphy, and J. D. N. Nabarro: The plasma corticotrophin response to insulin hypoglycemia, lysine-vasopressin and metyrapone in pigs. *J. Endocr.* **41**, 509 (1968).
20. Elkington, S. G., M. Buckell, and J. S. Jenkins: Endocrine function following treatment of pituitary adenoma. *Acta endocr. (Kbh.)* **55**, 146 (1967).
21. Faiman, C., and R. J. Ryan: Radioimmunoassay for human follicle stimulating hormone. *J. clin. Endocr.* **27**, 444 (1967).
22. Felber, J. P., and M. L. Aubert: Study on the specificity of antisera used for the radioimmunological determination of ACTH. Measurement of the circadian rhythm of plasma ACTH. In: *Protein and polypeptide hormones*. Herausg. M. Margoulies, *Excerpta med. Found. (Amst.)* **1968**, 373.
23. Frasier, S. D., J. M. Hilburn, and N. L. Matthews: The serum growth-hormone response to hypoglycemia in dwarfism. *J. Pediat.* **71**, 625 (1967).
24. Garcia, J. F., A. J. Linfoot, E. Manougian, J. L. Born, and J. H. Lawrence: Plasma growth hormone studies in normal individuals and acromegalic patients. *J. clin. Endocr.* **27**, 1395 (1967).
25. Gemzell, C.: Induction of ovulation with human gonadotropins. *Recent Progr. Hormone Res.* **21**, 179 (1965).
26. Glick, S. M., J. Roth, R. S. Yalow, and S. A. Berson: The regulation of growth hormone secretion. *Recent Progr. Hormone Res.* **21**, 241 (1965).
27. Goyka, L. F., A. Ziskind, and J. D. Crawford: Treatment of short stature in children and adolescent with human pituitary growth hormone (Raben). *New Engl. J. Med.* **271**, 754 (1964).
28. Greenberg, W. V.: Thyroidal <sup>131</sup>I-turnover in hypothyroidism: Correlation with thyrotropin responsiveness. *J. clin. Endocr.* **26**, 559 (1966).
29. Heinze, H. G., K. W. Frey u. P. C. Scriba: Methoden und Ergebnisse der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik im Bayerischen Jodmangelgebiet. *Fortschr. Röntgenstr.* **108**, 596 (1968).
30. Hochheuser, W., M. Müller-Bardorff, P. C. Scriba u. K. Schwarz: Fluorimetrische Bestimmung der 11-Hydroxycorticosteroide im Plasma unter der Therapie mit Corticoiden. 12. Sympos. Dtsch. Ges. f. Endokrinol. S. 255. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1967.
31. — F. Marguth, M. Müller-Bardorff, K. Schwarz, P. C. Scriba u. H. Thiele: Diagnostische Bedeutung der Proteinbindung von Plasmacortisol, bestimmt durch Dextrangelfiltration. *Klin. Wschr.* **47**, 300 (1969).

32. Jenkins, J. S., and S. G. Elkington: Metyrapone and Pyrogen in the Assessment of Pituitary-adrenal function after removal of pituitary adenoma. *Lancet* **1964 II**, 991.
33. —, and W. Else: Pituitary-adrenal function tests in patients with untreated pituitary tumours. *Lancet* **1968 II**, 940.
34. Jores, A.: Krankheiten der Hypophyse und des Hypophysenzwischenhirnsystems. Hdb. Inn. Med. VII, S. 8. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
35. Kaufmann, E., u. M. Staemmler: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Bd. I/2. S. 1477. Berlin: W. De Gruyter & Co. 1956.
36. Kluge, F. J.: Zur biologischen Bestimmung von ACTH-Plasmaspiegeln. Dissertation Universität München 1967.
37. König, M. P.: Was versteht man unter Kretinismus? In: Fortschritte der Schilddrüsenforschung. Internat. Symposion. S. 2. Stuttgart: G. Thieme 1962.
38. Kracht, J., H. D. Zimmermann u. U. Hachmeister: Immunhistologischer ACTH-Nachweis in einem R-Zellen-Adenom des Hypophysenvorderlappens bei M. Cushing. *Virchows Arch. path. Anat.* **340**, 270 (1966).
39. Kramer, S., M. Southard, and C. M. Mansfield: Radiotherapy in the management of craniopharyngiomas: Further experiences and late results. *Amer. J. Roentgenol.* **103**, 44 (1968).
40. Krieger, D. T., S. Glick, A. Silverberg, and H. P. Krieger: A comparative study of endocrine tests in hypothalamic disease. Circadian Periodicity of plasma 11-OHCS-levels, Plasma-11-OHCS and growth hormone response to insulin hypoglycemia and metyrapone responsiveness. *J. clin. Endocr.* **28**, 1589 (1963).
41. Landon, J., V. H. T. James, and D. J. Stoker: Plasma cortisol response to lysine-vasopressin. Comparison with other tests of human pituitary adrenocortical function. *Lancet* **1965 II**, 1156.
42. — F. C. Greenwood, T. C. B. Stamp, and V. Wynn: The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growth hormone response to insulin, and the comparison of this procedure with other tests of pituitary and adrenal function. II. In patients with hypothalamic or pituitary dysfunction or anorexia nervosa. *J. clin. Invest.* **45**, 437 (1966).
43. Laschet, U., and L. Laschet: Biochemical aspects of the quantitative immunological assay of human pituitary gonadotropins. *Acta endocr. (Kbh.)*, Suppl. **100**, 119 (1965).
44. Liddle, G. W., D. Island, and C. K. Meador: Normal and abnormal regulation of corticotropin secretion in man. *Recent. Progr. Hormone Res.* **18**, 125 (1962).
45. Love, J. G., and T. M. Marshall: Craniopharyngiomas (Pituitary Adamantinomas). *Surg. Gynec. Obstet.* **90**, 591 (1950).
46. Luft, R., and B. Sjögren: Die nicht-chirurgische Behandlung von hypophysären Krankheiten. *Praxis* **39**, 380 (1950).
47. — E. Cerasi, and C. A. Hamberger: Studies on the pathogenesis of diabetes in acromegaly. *Acta endocr. (Kbh.)* **56**, 593 (1967).
48. Marguth, F.: Differentialdiagnostik der Geschwülste im Bereich des Türkensattels. *Dtsch. med. Wschr.* **89**, 1839 (1964).
49. — Das hypophysäre Cushing-Syndrom. 11. Sympos. Dtsch. Ges. Endokr. S. 125. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1965.
50. — Chirurgie der Hypophysentumoren. 15. Sympos. Dtsch. Ges. Endokrinologie. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969.
51. Marks, V., F. C. Greenwood, P. J. N. Howorth, and E. Samols: Plasma growth hormone levels in spontaneous hypoglycemia. *J. clin. Endocr.* **27**, 523 (1967).
52. McCullagh, E. P., M. A. Feldstein, D. C. Tweed, and D. F. Dohn: A study of pituitary function after intrasellar implantation of <sup>90</sup>yttrium. *J. clin. Endocr.* **25**, 832 (1965).
53. Melnyk, C. S., and M. E. Greer: Functional pituitary tumor in an adult possibly secondary to long-standing myxedema. *J. clin. Endocr.* **25**, 761 (1965).
54. Mösl, P., u. C. Hedinger: Noduläre Hyperplasie und Adenome des Hypophysenvorderlappens bei Hypothyreose. *Acta endocr. (Kbh.)* **58**, 507 (1968).
55. Mogensen, E. F.: Chromophobe adenoma of the pituitary gland. A follow up study on 60 surgical patients with special reference to endocrine disturbances. *Acta endocr. (Kbh.)* **24**, 135 (1957).

56. Moses, A. M., and S. J. Gordon: Multiple endocrine organ refractoriness to trophic hormone stimulation. *Ann. intern. Med.* **63**, 313 (1965).
57. —, and M. Miller: Stimulation and Inhibition of ACTH release in patients with pituitary disease. *J. clin. Endocr.* **28**, 1581 (1968).
58. Müller, W., u. T. Tzonos: Beitrag zur Klinik und Morphologie der Hypophysenadenome. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **191**, 97 (1967).
- 58a. Mundinger, F., T. Riechert u. P. M. Reisert: Hypophysentumoren, Hypophysektomie. Klinik, Therapie, Ergebnisse. G. Thieme: Stuttgart 1967.
59. Nelson, D. H., J. W. Meakin, J. B. Dealy, D. D. Matson, K. Emerson, and G. W. Thorn: ACTH-producing tumor of the pituitary gland. *New Engl. J. Med.* **259**, 161 (1958).
60. — —, and G. W. Thorn: ACTH-Producing pituitary tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Ann. intern. Med.* **52**, 560 (1960).
61. — J. G. Sprunt, and R. B. Mims: Plasma-ACTH determinations in 58 patients before or after adrenalectomy for Cushing's syndrome. *J. clin. Endocr.* **26**, 723 (1966).
62. Oberdisse, K., u. W. Tönnis: Pathogenese, Klinik und Behandlung der Hypophysenadenome. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. N. F.* **4**, 975 (1953).
63. — Pathophysiologie des Hypothalamus-Hypophysen-Systems. *Hdb. Neurochirurgie IV*, 3, S. 80. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1962.
64. Odell, W. D., J. F. Wilber, and R. Utiger: Studies of thyrotropin physiology by means of radioimmunoassay. *Recent Progr. Hormone Res.* **23**, 47 (1967).
65. Parker, M. L., J. M. Hammond, and W. H. Daughaday: The arginine provocative test: An aid in the diagnosis of hypsomatotropism. *J. clin. Endocr.* **27**, 1129 (1967).
- 65a. Plotz, J.: Oestrogene im Klimakterium und in der Menopause. 15. Symposium der Dtsch. Ges. für Endokrinologie, Köln 1969.
66. Pfeiffer, E. F., u. F. Melani: Menschliches Wachstumshormon. Darstellung, Bestimmung im Blut und klinische Bedeutung. *Dtsch. med. Wschr.* **93**, 844 (1968).
67. Prader, A., H. Wagner, J. Széky, R. Illig, J. L. Touber, and D. Maingay: Acquired resistance to human growth hormone caused by specific antibodies. *Lancet* **1964 II**, 378.
68. — M. Zachmann, J. R. Poley, R. Illig, and J. Széky: Long-term treatment with human growth hormone (Raben) in small doses. *Helv. paediat. Acta* **22**, 423 (1967).
69. Randall, R. V., E. C. Clark, H. W. Dodge, and J. G. Love: Polyuria after operation for tumors in the region of the hypophysis and hypothalamus. *J. clin. Endocr.* **20**, 1614 (1960).
70. Retiene, K., G. Schumann, R. Tripp u. E. F. Pfeiffer: Über das Verhalten von ACTH und Cortisol im Blut von normalen und Kranken mit primärer und sekundärer Störung der Nebennierenrindenfunktion. II. Die Tagesrhythmik der ACTH-Sekretion im Regulationsmechanismus des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems. *Klin. Wschr.* **44**, 716 (1966).
71. Richter, J., J. Beckebans, K. W. Frey, K. Schwarz u. P. C. Scriba: Schilddrüsenfunktion bei sogenannter euthyreoter Struma. Radiojodspeicherungstest — proteingebundenes <sup>127</sup>Jod im Serum — Serumproteinbindung von Trijodthyronin-<sup>125</sup>Jod — Schilddrüsen-Autoantikörper. *Münch. med. Wschr.* **109**, 2625 (1967).
72. Rinne, U. K.: Corticotrophin secretion in patients with head injuries examined by the metopirone test. *Psychiat. et Neurol. (Basel)* **152**, 145 (1966).
73. Ross, F., and M. L. Nusynowitz: A syndrome of primary hypothyroidism, amenorrhoea and galactorrhea. *J. clin. Endocr.* **28**, 591 (1968).
74. Ruedi, B.: Perturbations endocriniennes d'origine suprahypophysaire. *Schweiz. med. Wschr.* **97**, 1254 (1967).
75. Rutenfranz, J., u. K. Stehr: Cushing-Syndrom durch NNR-Hyperplasie bei einem Kinde unter 10 Jahren. *Arch. Kinderheilk.* **162**, 159 (1960).
76. Saxena, B. B., H. Demura, H. M. Gandy, and R. E. Peterson: Radioimmunoassay of human follicle stimulating and luteinizing hormones in plasma. *J. clin. Endocr.* **28**, 519 (1968).
77. Schally, A. V., E. E. Müller, A. Arimura, C. Y. Bowers, T. Saito, T. W. Redding, S. Sawano, and P. Pizzolato: Releasing factors in human hypothalamic and neurohypophysial extracts. *J. clin. Endocr.* **27**, 755 (1967).

78. Schürmann, K.: Psychische Veränderungen bei krankhaften Prozessen im Bereich des Chiasma opticum. Dtsch. Z. Nervenheilk. **165**, 35 (1951).
79. Schwarz, K., u. P. C. Scriba: Endokrin bedingte Encephalopathien (Referat). Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **72**, 238 (1966).
80. — P. Dieterle, W. Hochheuser, A. Kollmannsberger, M. Müller-Bardorff u. P. C. Scriba: Zur Klinik der Nebennierenrindeninsuffizienz. Med. Klin. **62**, 551 (1967).
81. — Pathophysiologie und Klinik der Hypophysentumoren. 15. Sympos. Dtsch. Ges. Endokrinologie, S. 223. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969.
82. Scriba, P. C., R. Landgraf, H. G. Heinze u. K. Schwarz: Bestimmung der Bindung von Trijodthyronin an Serumproteine mittels Dextran-Gel-Filtration. Klin. Wschr. **44**, 69 (1966).
83. — R. Hacker, P. Dieterle, F. Kluge, W. Hochheuser u. K. Schwarz: ACTH-Bestimmungen im Plasma aus dem Bulbus cranialis venae jugularis. Klin. Wschr. **44**, 1393 (1966).
84. Solbach, H. G., H. Bethge u. H. Zimmermann: Funktionsdiagnostik der Hypophysentumoren. 15. Sympos. Dtsch. Ges. Endokrinologie. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969, S. 236.
85. Stamp, T. C. B.: Plasma non-esterified fatty acid levels in hypopituitary subjects. J. Endocr. **35**, 107 (1966).
86. Stormont, A. M., R. F. Escamilla, and A. J. Williams: The use of androgens and thyroid for stimulation of growth in short children. Ann. intern. Med. **60**, 962 (1964).
87. Studer, H., F. Wyss, and H. W. Iff: A TSH-reserve test for detection of mild secondary hypothyroidism. J. clin. Endocr. **24**, 965 (1964).
88. Takebe, K., A. Kuroshima, M. Yamamoto, Y. Horiuchi, S. Itoh, C. Y. Bowers, and A. V. Schally: Effect of lysine vasopressin dimer on corticotropin release in man. J. clin. Endocr. **28**, 73 (1968).
89. Tönnis, W., W. Müller u. H. Brilmayer: Zur Problematik der „mixed types“ der Hypophysenadenome. Acta endocr. (Kbh.) **13**, 227 (1953).
90. — K. Oberdisse u. E. Weber: Bericht über 264 operierte Hypophysenadenome. Acta neurochir. (Wien) **3**, 113 (1953).
91. — Diagnostik der intrakraniellen Geschwülste. Hdb. Neurochirurgie IV/3, S. 1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1962.
92. Wide, L., P. Roos, and C. A. Gemzell: Immunological determination of human pituitary luteinizing hormone (LH). Acta endocr. (Kbh.) **37**, 445 (1961).
93. — An immunological method for the assay of human chorionic gonadotrophin. Acta endocr. (Kbh.) Suppl. **70**, (1962).
94. Williams, R. H.: Textbook of Endocrinology. 4. Edition. Philadelphia-London: W. B. Saunders 1968.
95. Wolter, M., W. Götz u. B. Bingas: EEG-Befunde beim Kraniopharyngeom. Klin. Wschr. **45**, 954 (1967).
96. Young, D. G., R. C. Bahn, and R. V. Randall: Pituitary tumors associated with acromegaly. J. clin. Endocr. **25**, 249 (1965).