

4<sup>o</sup>Z 55.293 (13)

# Das Testosteron · Die Struma

Dreizehntes Symposium  
der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie  
in Würzburg vom 2.–4. März 1967

Schriftleitung

Professor Dr. Erich Klein



Springer-Verlag Berlin · Heidelberg · New York 1968

# Inhaltsverzeichnis

## I. Das Testosteron und Antiandrogene

Biosynthese des Testosteron. R. NEHER . . . . .	1
Diskussion. W. EWALD . . . . .	15
Verteilung, Bindungen und Metabolite von Testosteron im Säugetierorganismus. K.-O. MOSEBACH . . . . .	17
Der intracelluläre Testosteronstoffwechsel. Quantitative Bestimmung von Testosteron im Harn. W. STAIB . . . . .	32
Diskussion. E. KAISER — W. TELLER — H. ZIMMERMANN — W. STAIB . . . . .	50
Pathophysiologie und Klinik des Testosteronhaushaltes bei Männern. A. VERMEULEN . . . . .	52
Klinik und Pathophysiologie des Testosteronhaushaltes bei Frauen. M. APOSTOLAKIS, K. D. VOIGT . . . . .	58
Diskussion. J. HAMMERSTEIN . . . . .	69
Testosteronausscheidung als Parameter der inkretorischen Hodenfunktion. H. SCHMIDT, M. APOSTOLAKIS, K. D. VOIGT . . . . .	70
Diskussion. C. OVERZIER — D. KNORR — W. DIRSCHERL — K. JUNKMANN . . . . .	76
Antiandrogene. F. NEUMANN, W. ELGER, H. STEINBECK, R. VON BERSWORDT-WALLRABE . . . . .	78
Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit dem Antiandrogen „Cyproteron“. G. BETTENDORF, M. BRECKWOLDT, P.-J. CZYGAN, K. GROOT, K. D. SCHULZ . . . . .	102
Harn- und Plasmasteroide unter Antiandrogen (SH 80881)-Behandlung bei Frauen mit Hirsutismus. E. KAISER, H. SCHMIDT-ELMENDORFF, H. ZIMMERMANN, H. G. SOLBACH . . . . .	109
Der Einfluß eines Antiandrogens auf die Gonadotropinausscheidung bei Frauen mit Hirsutismus, mit adrenogenitalem Syndrom (AGS) und bei Frauen in der Menopause. H. SCHMIDT-ELMENDORFF, E. KAISER . . . . .	113
Die Behandlung der pathologisch gesteigerten und abartigen Sexualität des Mannes mit dem Antiandrogen Cyproteronacetat. URSULA LASCHET, L. LASCHET . . . . .	116
Die Abdominal-Drüse des mongolischen Gerbils als Modell zur Untersuchung endokriner Einflüsse auf die Talgdrüsenfunktion. W. ELGER, H. STEINBECK, F. NEUMANN . . . . .	120
Stoffwechsel von Testosteron und Epitestosteron bei der Perfusion isolierter Hundelebern. P. BURCHARDT, J. TAMM, K. D. VOIGT . . . . .	122
Separation and Estimation of Testosterone and Epi-testosterone present in the Urine of Developing pre-pubertal Children. D. GUPTA . . . . .	126
Abbau, Verteilung und Ausscheidung von 4- <sup>14</sup> C-Testosteron nach beidseitiger Nephrektomie. L. RAITH, R. MÜLLER, H. J. KARL . . . . .	130
Initiale Metabolite von Testosteron in Hypothalamus, Adeno- und Neurohypophyse unreifer männlicher Ratten in vivo. D. RINKENS, K.-O. MOSEBACH . . . . .	134
Bestimmung von Testosteron und Androstendion in Rinderhoden während der Fetalzeit und der Geburt. H. STRUCK, H. KARG . . . . .	138
Diskussion. W. ELGER . . . . .	140

Bestimmung des Interstitialzellen stimulierenden Hormones in Rinderhypophysen während der Fetalzeit und der Geburt. H. KARG . . . . .	141
Diskussion. F. NEUMANN . . . . .	143
Zur klinischen Pharmakologie synthetischer Androstanderivate. H. L. KRÜSKEMPER . . . . .	144
Die therapeutische Anwendung der androgenen Hormone bei Erkrankungen der Frauen. R. WENNER . . . . .	151
Erfahrungen mit dem Androgen-Präparat Mesterolon. R. PETRY, J.-G. RAUSCH-STROO-MANN, H. SCHMIDT-ELMENDORFF. . . . .	155
Diskussion. U. LASCHET . . . . .	158

## II. Die Struma

Strumen durch angeborene Störungen der Jodverwertung. E. KLEIN . . . . .	159
Diskussion. D. EMRICH — E. KLEIN . . . . .	174
Die euthyreoten Strumen. D. REINWEIN, F. A. HORSTER . . . . .	175
Diskussion. P. C. SCRIBA . . . . .	187
Die Struma lymphomatosa und verwandte Erkrankungen der Schilddrüse. W. MÜLLER . . . . .	188
Diskussion. F. A. HORSTER — D. EMRICH — W. EICKHOFF . . . . .	201
Die iatrogene Struma. R. HÖFER . . . . .	202
Die malignen Strumen. G. HOFFMANN . . . . .	212
Diskussion. D. EMRICH . . . . .	225
Das Verhalten der Blutfette bei der beginnenden Hypothyreose. H. W. BANSI, G. ROSS . . . . .	227
Die Anwendung von cytomorphologischen und cytochemischen Methoden in der Diagnostik der Struma. Z. ŠKRABALO, I. ČREPINKO, N. DIMITROV, E. HAUPTMANN . . . . .	231
Diskussion. D. GABE . . . . .	235
Untersuchungen zur Verkürzung des <sup>131</sup> J-Zweiphasentestes durch die Frühbestimmung des PB <sup>131</sup> . I. D. EMRICH, P. PFANNENSTIEL . . . . .	237
Die Laboratoriumsmethoden zur Funktionsdiagnostik der Schilddrüse (Zusammenfassung und Schlußfolgerungen eines Podiumgesprächs) . . . . .	241
Die Neugeborenen-Struma. H. NIGGEMEYER . . . . .	249
Erfahrungen über die Behandlung der Struma mit Schilddrüsenhormonen. F. BAHNER . . . . .	251
Diskussion. G. DHOM — H. KUTZIM — F. GAUWERKY. . . . .	253
Untersuchungen der Schilddrüsenfunktion bei Strumapatienten unter Behandlung mit D-Trijodthyronin. J. RICHTER, H. ALBERTS, J. BECKEBANS, K. W. FREY, U. HAUBOLD, K. SCHWARZ, P. C. SCRIBA . . . . .	255
Diskussion. F. A. HORSTER — J. RICHTER u. Mitarb. — H. KUTZIM . . . . .	259

## III. Freie Vorträge

### *Schilddrüse und Jodstoffwechsel*

Der Stoffwechsel von <sup>131</sup> J-Humanalbumin bei Kranken mit substituiertem primären Myxödem. D. GLAUBITT, H. FRAHM. . . . .	260
Der zeitliche Verlauf verschiedener Komponenten des extrathyreoidalen <sup>131</sup> J. E. OBERHAUSEN, R. KUNKEL, B. GLÖBEL, H. D. BINDER . . . . .	265
Die c-Zellen der Rattenschilddrüse bei Hyper- und Hypocalcämie. U. HACHMEISTER, J. BÖNICKE, M. LENKE, J. KRACHT . . . . .	268
Diskussion. P. C. SCRIBA — U. HACHMEISTER . . . . .	271
Elektronenmikroskopische Befunde zur Sekretion des Kolloids in der menschlichen Schilddrüse. P. MATTHAES . . . . .	272

*Nebennierenrinde, Steroidhormone, ACTH*

Untersuchungen über die Biosynthesewege des Aldosterons mit Hilfe des Isotopenverdünnungsprinzipes. P. VECSEI, D. LOMMER, H. G. STEINACKER, H. P. WOLFF . . . . .	276
Corticosteroidbildung in kompensatorisch hypertrophierten Nebennieren. H. G. STEINACKER, P. VECSEI, D. LOMMER . . . . .	279
Einwirkung von Gonadotropinen auf adrenale Steroide beim Meerschweinchen. W. RINDT, G. W. OERTEL . . . . .	283
Diskussion. H. STEINBECK — C. LAURITZEN — J. HAMMERSTEIN — G. W. OERTEL . . . . .	286
Bestimmung von Ketosteroiden mittels der 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Reaktion. L. TREIBER, G. W. OERTEL . . . . .	287
Wirkungen von Cortisol auf den Energiestoffwechsel im Bindegewebe und in der Muskulatur. H. KRÖNER, W. STAIB . . . . .	291
Untersuchungen über die Nebennierenrindenfunktion bei der Anorexia nervosa. W. WINKELMANN, H. BETHGE, H. G. SOLBACH, H. ZIMMERMANN . . . . .	294
Fluorimetrische Bestimmung der sog. 11-Hydroxycorticosteroide im Plasma bei Hyperthyreose und bei Nebennierenrindeninsuffizienz. W. HOCHHEUSER, M. MÜLLER-BARDORFF, K. SCHWARZ, P. C. SCRIBA . . . . .	298
Steroid-Fieber. K. HUHNSTOCK, D. KUHN, G. W. OERTEL . . . . .	302
Diskussion. F. HUSMANN . . . . .	304
Ausscheidung von Testosteron und Epitestosteron bei einem ektopischen ACTH-Syndrom. K. HOLZMANN, B. RUNNEBAUM, F. BAHNER, J. ZANDER . . . . .	305
Diskussion. P. C. SCRIBA . . . . .	308
Die Therapie des Hirsutismus. F. HUSMANN . . . . .	309
Ausscheidung und Stoffwechsel von Dehydroepiandrosteron in der normalen und pathologischen Schwangerschaft. C. LAURITZEN . . . . .	313
Diskussion. G. DHOM — C. LAURITZEN . . . . .	316
Vergleichende Studie über endokrine Rhythmen bei Ratten. K. RETIENE, E. ZIMMERMANN, W. SCHINDLER, H. S. LIPSCOMB . . . . .	318
Diskussion. A. KÖNIG . . . . .	321
Bedeutung der Bestimmung von ACTH-Plasmaspiegeln im Bulbus cranialis venae jugularis. P. C. SCRIBA, P. DIETERLE, R. HACKER, F. KLUGE, K. SCHWARZ . . . . .	322

*Hypophyse und Gonaden*

Histochemische und biometrische Befunde zur Frage der Sekretionsumschaltung. W. HERRMANN, V. MEHTA, B. STEIN . . . . .	326
Zur gonadotropen Funktion der S-Zellen im Hypophysenvorderlappen des Menschen. J. KRACHT, U. HACHMEISTER, H.-J. BREUSTEDT . . . . .	331
Diskussion. F. NEUMANN — J. KRACHT . . . . .	335
Neurohypophysäre Hormone und Gonadenfunktion bei Wistar-Ratten. ANNEMARIE KÖNIG, D. BÖTTGER, O. EHLERS . . . . .	336

*Methoden*

Eine einfache, schnelle Methode zur Bestimmung von Insulin in kleinsten Gewebemengen (bis 10 mg). J.-M. MEIER, J. AMMON, UTE GRÖSCHEL-STEWART, F. MELANI, J.-E. YEBOAH, E. F. PFEIFFER . . . . .	339
Zur Frage der Differenzierung zwischen einfacher und metabolischer Adipositas. H. EGERT, S. RAPTIS . . . . .	342

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München  
(Direktor: Prof. Dr. Dr. G. BODECHTEL)

## **Fluorimetrische Bestimmung der sog. 11-Hydroxycorticosteroide im Plasma bei Hyperthyreose und bei Nebennierenrindeninsuffizienz\***

Von

W. HOCHHEUSER, M. MÜLLER-BARDORFF, K. SCHWARZ und P. C. SCRIBA

Mit 2 Abbildungen

Die fluorimetrische Bestimmung der sog. 11-OHCS in Plasma und Urin zur Beurteilung der NNR-Funktion gewinnt immer weitere Verbreitung. Sie ist im Vergleich zu früheren Methoden einfach auszuführen und besitzt doch eine relativ hohe Spezifität. Im wesentlichen werden mit dieser Methode, die wir in der von MATTINGLY [1] angegebenen Modifikation benützen, Cortisol und Corticosteron erfaßt. Vereinfachend nennen wir die sog. 11-OHCS im folgenden Cortisol.

Wir haben an dieser Stelle [2] über die Suppression der Corticosteroidinkretion durch synthetische Corticoide und ihre Fortdauer nach Absetzen der Corticoide berichtet. In Abb. 1 sind durch die untere Kurve Mittelwerte der Suppression bei 14 stoffwechselgesunden Patienten dargestellt. Der Zeitpunkt der letzten Prednisolongabe wurde dabei jeweils variiert, die Blutentnahme aber bei all diesen Punkten stets gegen 9 Uhr durchgeführt. Dadurch sollte vermieden werden, daß Schwankungen durch den physiologischen 24 Std-Rhythmus des Plasmacortisols in die Bestimmung eingehen [2].

Unter den wegen verschiedenartiger Erkrankungen mit Prednisolon behandelten Patienten befand sich seinerzeit auch eine Patientin mit schwerer Thyreotoxikose. Sie erhielt Prednisolon unter der Vorstellung, daß zumindest bei der thyreotoxischen Krise eine latente Nebennierenrindeninsuffizienz besteht [3]. Bei dieser Patientin zeigte sich nun eine erheblich kürzere Dauer der Suppression nach Absetzen des synthetischen Präparates als bei den euthyreoten Patienten. Wir sind diesem Befund nachgegangen und haben bei 12 Patienten mit Hyperthyreose die Dauer der Suppression der Corticosteroid-Inkretion geprüft. Die Hyperthyreose war in jedem Fall durch PBI-Bestimmung und Radiojodtest gesichert. Die PBI-Werte lagen zwischen 8 und 20, im Mittel bei 13,5  $\gamma$ -% (Normalbereich 3,2–7,2  $\gamma$ -%) [4].

Die hyperthyreoten Patienten erhielten ebenso wie die euthyreoten 25–30 mg Prednisolon per os gleichmäßig über den Tag verteilt für die Dauer von mehreren Wochen. Der 9-Uhr-Cortisolspiegel im Plasma vor Beginn der Behandlung, der für die hyperthyreoten Patienten mit 16,6  $\gamma$ -% im Mittel etwas höher lag als für die euthyreoten Patienten, wurde jeweils = 100% gesetzt (Abb. 1). Bei den Patienten mit normaler Schilddrüsenfunktion findet noch bis mindestens 18 Std nach Absetzen des Prednisolons keine meßbare Inkretion von Cortisol statt.

---

\* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

Dagegen ist bei den Patienten mit Hyperthyreose (obere Kurve, Abb. 1) bereits nach 12 Std ein deutlicher Wiederanstieg der Plasmafluoreszenz auf über 50% des Ausgangswertes zu sehen, nach 18 Std schon auf etwa 70%. Die Differenz der

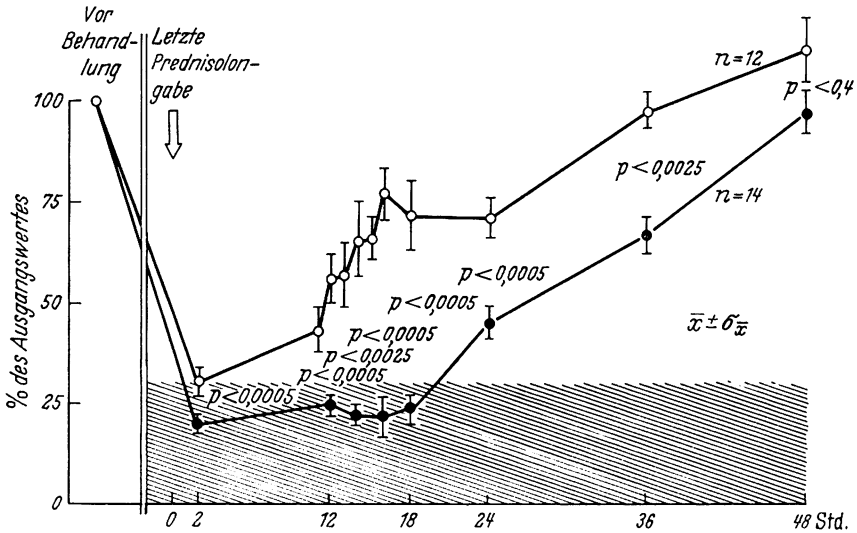


Abb. 1. Suppression der Cortisolinkretion bei hyperthyreoten ( $n = 12$ ,  $\circ-\circ$ ) und euthyreoten ( $n = 14$ ,  $\bullet-\bullet$ ) Patienten. Angegeben sind die Mittelwerte ( $\bar{x}$ ) und die Standardabweichungen der Mittelwerte ( $s_x$ ). Der getönte Bereich unten entspricht der unspezifischen Basisfluoreszenz in Höhe von 3–5  $\gamma\%$ , die bei der angewandten Methode beobachtet wird

Mittelwerte der beiden Gruppen ist bis zu 36 Std nach Absetzen des Prednisolons signifikant ( $p$ -Wert). Dieser Unterschied der Suppressionsdauer fand sich auch bei einer Patientin, die vor und nach Behandlung ihrer Hyperthyreose untersucht wurde. Bei einer praktisch athyreoten Patientin (kleine Zungengrundstruma) stieg das Plasmacortisol nach Absetzen einer entsprechenden Corticoidbehandlung auf folgende Werte: nach 24 Std = 47%, nach 48 Std = 58% und nach 72 Std = 66% des Ausgangswertes. Die Erklärung dieser Beobachtung liegt vermutlich darin, daß der Corticoidabbau wie auch der Abbau von Cortisol bei der Hyperthyreose beschleunigt ist [5].

Ein zweites klinisches Problem, das uns besonders interessiert hat, ist die optimale Substitution von Patienten mit Morbus Addison. Warum werden bei Addison-Kranken oder bei Patienten nach beiderseitiger totaler Adrenalektomie trotz mengenmäßig scheinbar ausreichender Substitution mit Cortisol so hohe ACTH-Spiegel im Plasma [6, 7] beobachtet? Die Sekretionsrate [8] von Cortisol wird je nach Autor mit 18–30 mg pro 24 Std angegeben. Demnach sollte eine Behandlung mit täglich 30 mg Cortisol zur Substitution vollauf genügen. Das könnte man auch aus der Ausscheidung der sog. 11-OHCS im 24 Std-Urin [9] schließen, die bei 3 Addison-Kranken unter einer solchen Substitution zwischen 390 und 450  $\gamma$  pro 24 Std betrug. Damit lag sie oberhalb der oberen Grenze unseres Normalbereichs von 350  $\gamma$  pro 24 Std.

Die fluorimetrische Methode erfaßt auch das exogen zugeführte Cortisol und erlaubt uns, den 24 Std-Ablauf des Plasmacortisolspiegels unter Substitutions-

behandlung zu beobachten. 7 Patienten mit primärer und 1 Patient mit sekundärer NNR-Insuffizienz sowie 3 totaladrenalektomierte Patienten erhielten nach dem Vorschlag von THORN [10] um 7 Uhr 20 mg und um 17 Uhr 10 mg Cortisol per os (Abb. 2) als Versuch, den physiologischen Rhythmus des Plasmacortisols in etwa

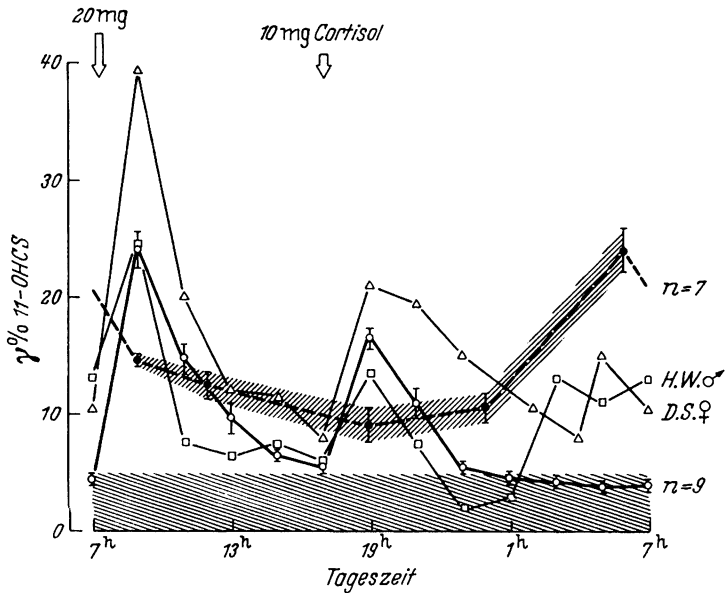


Abb. 2. 11-OHCS im Plasma von NNR-insuffizienten Patienten unter Cortisolsubstitution. Stark ausgezogene Kurve: 9 Patienten unter Substitution. H. W. und D. S.: 2 substituierte Patienten mit unvollständiger NNR-Insuffizienz. Zum Vergleich der normale Tagesrhythmus von 7 stoffwechselgesunden Patienten. Mittelwerte und Standardabweichung der Mittelwerte ( $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ )

nachzuahmen. Die Plasmafluoreszenz der Addisonpatienten um 9 Uhr liegt beim Vergleich mit dem normalen 24 Std.-Profil beträchtlich über unserem Normalwert. Dagegen ist sie vor der zweiten Cortisolgabe, also 10 Std nach der Einnahme von 20 mg, auf Basiswerte abgesunken. Noch wesentlich unzureichender ist aber die Substitution in den Nachtstunden. Bereits 6 Std nach der zweiten Cortisolgabe von 10 mg ist praktisch kein Cortisol mehr im Plasma nachweisbar, und dieser Mangel bleibt 8 Std lang bestehen (Abb. 2). In den frühen Morgenstunden sind aber normalerweise ACTH-Inkretion und Cortisolspiegel am höchsten. Der fehlende Anstieg des Plasmacortisols beim nebennierenrindeninsuffizienten Patienten dürfte von der Hypophyse mit noch verstärkter ACTH-Produktion beantwortet werden.

Bei 2 Patienten mit unvollständiger Nebennierenrindeninsuffizienz (H. W., D. S.) war in den frühen Morgenstunden ein spontanes, aber subnormales Ansteigen des Plasmacortisols nachweisbar, ohne daß Cortisol zugeführt wurde.

Aus diesen Beobachtungen haben wir für die Substitution der 51 Patienten mit primärer NNR-Insuffizienz, die wir betreuen, folgende Konsequenz gezogen: Die Patienten erhalten beim Aufstehen 15–20 mg Cortisol, mittags 5 mg und am Abend weitere 10 mg. In einigen Fällen hat sich bei den AddisonKranken die

alleinige Therapie mit Cortisol als ausreichend erwiesen. Sie wird besonders bei Hypotension und Hyperkaliämie durch zusätzliche Gabe von 0,05–0,15 mg 9 $\alpha$ -Fluorohydrocortison ergänzt.

Die Autoren danken Frl. M. KLEIBÖMER für ihre ausgezeichnete technische Assistenz.

### Literatur

1. MATTINGLY, D.: *J. clin. Path.* **15**, 374 (1962).
2. HOCHHEUSER, W., M. MÜLLER-BARDORFF, P. C. SCRIBA u. K. SCHWARZ: 12. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, Wiesbaden 1966. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1967, S. 255.
3. SCHWARZ, K.: *Klin. Wschr.* **37**, 654 (1959).
4. SCRIBA, P. C., R. LANDGRAF, H. G. HEINZE u. K. SCHWARZ: *Klin. Wschr.* **44**, 69 (1966).
5. BEISEL, W. R., V. C. DI RAIMONDO, and P. H. FORSHAM: *Ann. intern. Med.* **60**, 641 (1964).
6. SCRIBA, P. C., R. HACKER, P. DIETERLE, F. KLUGE, W. HOCHHEUSER u. K. SCHWARZ: *Klin. Wschr.* **44**, 1393 (1966).
7. SCHWARZ, K., P. DIETERLE, W. HOCHHEUSER, A. KOLLMANNBERGER, M. MÜLLER-BARDORFF u. P. C. SCRIBA: *Med. Klinik* **62**, 551 (1967).
8. COPE, C. L., and E. G. BLACK: *Clin. Sci.* **17**, 147 (1958).
9. MATTINGLY, D., P. M. DENNIS, J. PEARSON, and C. L. COPE: *Lancet* **1964II**, 1046.
10. THORN, G. W.: *Nebennierenrindeninsuffizienz, Diagnose und Behandlung*. Bern und Stuttgart: Huber 1953.