

Endokrinologie der Entwicklung und Reifung

16. Symposion der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie
in Ulm vom 26.—28. Februar 1970

Schriftleitung: Prof. Dr. Joachim Kracht

Mit 179 Abbildungen



Springer-Verlag Berlin · Heidelberg · New York 1970

ISBN 3—540—05260—7 Springer-Verlag Berlin · Heidelberg · New York
ISBN 0—387—05260—7 Springer-Verlag New York · Heidelberg · Berlin

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 1970. 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.

Offsetdruck : J. Beltz, Weinheim.
Buchdruck und Buchbindearbeit : Brühlsche Universitätsdruckerei, Gießen

Der *Schoeller-Junkmann-Preis*, eine Stiftung der Schering AG Berlin, wurde von der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 1970 verliehen an:

Priv.-Doz. Dr. R. Knuppen
Abt. für Biochemische Endokrinologie
am Institut für Klinische Biochemie
der Universität Bonn

für die Arbeit :

„Wechselwirkungen zwischen Hormonen“
Wirkung von Östrogenen auf den Abbau und die
Methylierung von Adrenalin und Noradrenalin *in vitro*,
bei der Perfusion und *in vivo*.

Dr. H. P. G. Schneider
Dept. of Pathology, Endocrine Unit, University
of Michigan, Ann Arbor, Mich.

für die Arbeit

„Dopaminergische Mechanismen und Gonadotropin
Releasing Faktoren“

Priv.-Doz. Dr. D. Lommer
I. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

für die Arbeit

„*In vitro* Untersuchungen über die Biosynthese
der Corticosteroide und die Wirkung des ACTH“

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie

Präsident der Gesellschaft und Vorsitzender des 16. Symposions :

Prof. Dr. E. Tonutti, Ulm

Vorstand der Gesellschaft : Prof. Dr. J. R. Bierich, Tübingen

Prof. Dr. H. Breuer, Bonn

Prof. Dr. J. Kracht, Gießen

Dr. G. Raspé, Berlin

Prof. Dr. K. Schwarz, München

Prof. Dr. J. Tamm, Hamburg

Vorstand 1970/71

Präsident : Prof. Dr. J. Tamm, Hamburg

Vizepräsident : Prof. Dr. H. L. Kruskemper, Hannover

Sekretär : Prof. Dr. J. Kracht, Gießen

Mitglieder des Vorstands : Prof. Dr. G. Bettendorf, Hamburg

Prof. Dr. H. Breuer, Bonn

Prof. Dr. P. W. Jungblut, Wilhelmshaven

Prof. Dr. H.-J. Karl, München

Inhaltsverzeichnis

Eröffnungsansprache des Präsidenten. E. Tonutti	1
---	---

Schoeller-Junkmann-Preis 1970

Wechselwirkungen zwischen Hormonen. R. Knuppen	4
Dopaminergische Mechanismen und Gonadotropin Releasing Faktoren. H. P. G. Schneider	6
In vitro Untersuchungen über die Biosynthese der Corticosteroide und die Wirkung des ACTH. D. Lommer	8

Endokrinologie der fetalen Periode, Referate

Vergleichende Endokrinologie der Fetalzeit. K. Benirschke	11
Morphologie der Entwicklung und Reifung endokriner Organe. G. Dhom	21
A Modified Theory of Steroid Synthesis in the Human Foeto-Placental Unit. E. Diczfalusy	32
Anterior Pituitary Function in Human Fetal Life. F. Franchimont, J. J. Legros, B. Deconinck, P. Demeyts, M. Goulart, J. M. Ketelslegers and C. Schaub	47
Sexualdifferenzierung. F. Neumann, H. Steinbeck und W. Elger	58

Endokrinologie der perinatalen Periode, Referate

Wachstum und Wachstumshormon in der Perinatalperiode. H.-J. Quabbe	83
Thyroid Activity During the Perinatal Period. P. Malvaux	91
Besonderheiten des Steroidstoffwechsels beim menschlichen Fetus und Neugeborenen. W. M. Teller	95
Kohlenhydratstoffwechsel in der perinatalen Periode. E. Rossi, K. Zuppinger und R. Zurbrügg	108

Endokrinologie der Präpubertät und Pubertät, Referate

Growth and Development at Adolescence. J. M. Tanner	117
Gonadotropine in der Präpubertät und Pubertät. Ch. Lauritzen	131
Testosteron und Pubertät. D. Knorr	151
Produktion und Stoffwechsel der übrigen Steroidhormone während der Präpubertät und Pubertät. W. Blunck	166
Die Schilddrüse und ihre Hormone in der Präpubertät und Pubertät. E. Klein	175
Pubertas praecox und Pubertas tarda. J. R. Bierich	183
Psychologie des Pubertätsalters. W. Züblin	195
Endokrinologische Aspekte der Jugendpsychiatrie. U. Laschet und H.-R. Fetzner	199
Podiumsgespräch. Endokrinologie der Präpubertät und Pubertät. A. Prader	202

Kurzvorträge zum Hauptthema

Catechol-O-Methyltransferase des Menschen. R. Gugler und H. Breuer	206
17 β -Hydroxysteroid-Oxydoreduktase-Enzymaktivität zum vergleichenden histochemischen Nachweis in der menschlichen Placenta und zur klinisch-biochemischen Bestimmungsmethode im Serum. S. Dadze, P. Baust, E. Kaiser, E. Wirsz, K. Dahhan und S. Potthoff	208
17 β -Hydroxysteroid-Oxydoreduktase-Enzymaktivität zur Funktionsprüfung der menschlichen Placentaleistung in der pränatalen Periode und sub partu. S. Dadze, E. Kaiser, E. Wirsz, Ch. Werner, J. Bokelmann und H. Albrecht	210
Einwirkung von Dehydroepiandrosteron und seinen Sulfokonjugaten auf die Aktivität der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase in menschlicher Placenta. G. W. Oertel, P. Menzel und Marita Gobbert	212
Histochemische und elektronenoptische Untersuchungen an den Riesenzellen der Rattenplacenta. S. Sanfilippo und L. Castrogiovanni	214
Die 11-Hydroxycorticosteroide im Plasma der Mutter und im Nabelschnurblut des Kindes R. Kaiser, H. J. Karl und S. Böckh	216
Cortisol- und Cortisonspiegel im Blut von Nabelvenen und Nabelarterien bei männlichen und weiblichen Neugeborenen. B. Runnebaum, K. Holzmann, A.-M. von Münstermann und J. Zander	218
Der Steroidgehalt des Fruchtwassers bei pathologischem Schwangerschaftsverlauf. A. E. Schindler	221
Wechselbeziehungen der Steroidprofile im Fruchtwasser, Nabelschnurblut und Neugeborenenurin. A. E. Schindler	223
Ausscheidung von Progesteron sowie Progesterol-20 α und -20 β im Harn von Neugeborenen. Ch. Lauritzen und H. Schaper	225
Vergleichende radio-immunologische Untersuchungen von GH, HPL und HCG aus kindlichem Nabelarterien- und Nabelvenen- und mütterlichem Cubitalvenenblut post partum. W. Geiger, R. Kaiser und P. Franchimont	229
Enzymaktivitäts- und Verteilungsmuster im Rattenovar während der infantilen und juvenilen Entwicklungsperiode. H. Brandau	231
Progesteron-4- ¹⁴ C Metaboliten in Organkulturen menschlicher fetaler Ovarien und Testes. K. Holzmann, B. Runnebaum und J. Zander	234
Geschlechtsunterschiede im Oestrogenstoffwechsel der menschlichen Leber bei Neugeborenen und Erwachsenen. W. D. Lehmann	237
Die Wirkung von FSH und LH auf die Proteinsynthese verschiedener Organe des weiblichen neugeborenen Meerschweinchens. K.-D. Schulz, H. Haarmann, A. Harland und F. Hölzel	239
Die Einlagerung von ³ H-Oestrogen in das hypothalamo-hypophysäre System und den Uterus der Ratte und ihre Veränderungen im Laufe der postnatalen Entwicklung J. Presl, S. Röhling, J. Pospíšil, J. Herzmann und J. Horský	244
Familiärer pränataler Wachstumshormon-Mangel mit erhöhter Bereitschaft zur Bildung von Wachstumshormon-Antikörpern. R. Illig, A. Prader, A. Ferrandez und M. Zachmann	246
Ruheumsatz und freies Serumthyroxin bei graviden Meerschweinchen und Feten. J. Herrmann, J. H. Kruskemper, W. Künzel, W. Moll und H. Müller	248

Autoradiographische Untersuchungen zur Entwicklung der Nebennierenrinde der Ratte. G. Pappritz	250
Die postnatale Nebennieren-Entwicklung der Ratten nach Corticoid- und Oestrogenbe- handlung der Mutter. H. Seeliger, W. Ott, R. Weigand, H. Ueberberg und H. B. von Seebach	252
Zur Frage eines ultrastrukturellen Geschlechtsdimorphismus der Nebennierenrinde der Ratte. E. Mäusle	254
Elektronenmikroskopie zur Entwicklung der intestinalen endokrinen Zellen im Ratten- magen. J. Daldrup und W. G. Forssmann	256
Elektronenmikroskopische Autoradiographie von biogenen Amininen. W. G. Forssmann, J. Daldrup und Ph. Wacker	258
Histochemische Untersuchungen beim experimentellen Kryptorchismus der Ratte nach Behandlung mit HCG. J. G. Moormann und F. Städtler	260
Histochemische Befunde an retinierten und descendierten Hoden nach HCG-Behandlung. F. Städtler und J. G. Moormann	262
Die FSH- und LH-Ausscheidung im Verlaufe der Pubertät. P. J. Keller und A. Prader .	265
Die Ausscheidung von Gonadotropinen und Oestrogenen bei Mädchen in der Prae- und Postmenarche. R. Kaiser, W. Geiger und E. Kasper	268
Hormonanalytische Befunde bei verschiedenen Formen von Pubertas praecox. A. König und P. Stubbe	270
Isolierter Wachstumshormon-Mangel bei Kindern vor der Pubertät: Größe, Gewicht, Panniculusdicke, Knochenalter und Knochencortexdicke vor und unter Behandlung mit menschlichem Wachstumshormon. A. Ferrandez, A. Prader und M. Zachmann .	272
Arginin- und Glucose-induzierte Insulinsekretion bei Wachstumshormon-Mangel vor und nach Langzeittherapie mit Wachstumshormon (WH) bei 13 Kindern. W. von Petry- kowski, S. L. Kaplan und M. M. Grumbach	274
3 β -Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase-Mangel bei einem überlebenden Mädchen mit Salzverlust-Syndrom und normalem weiblichem Genitale. M. Zachmann, J. A. Völl- min, G. Mürset, H.-Ch. Curtius und A. Prader	276
Endogener männlicher und induzierter weiblicher Pseudohermaphroditismus. P. Göbel und K. Faber	278
Zum Einfluß des Thymus auf die Pubertät. I. Comsa	280

*Beiträge aus verschiedenen Gebieten der Endokrinologie
Hypophyseotrope Hormone, Hypophysenvorder- und -hinterlappen*

Die circadiane Rhythmik des hypothalamischen CRH von Ratten. F. Schulz, M. Kahl und K. Retiene	282
Klinisch-experimentelle Untersuchungen zur Stimulierbarkeit der ACTH-Sekretion unter Blockade mit Morphium. K. D. Morgner, J. Herrmann und H. L. Krüskemper	284
Hemmung der durch intrahypophysäre Infusion von Corticotropin-Releasing-Faktor (CRF) oder von Lysin-Vasopressin (LVP) stimulierten ACTH-Sekretion durch Dexamethason am nicht narkotisierten Hund. M. L'Age und A. Gonzales-Luque	286
Untersuchungen über die Wirkung von Äthinyl-Oestradiol auf die L-Cystin-Amino- peptidasen-Aktivität im Hypothalamus der weiblichen Ratte. H.-D. Taubert, H. Heil und H. Kuhl.	288

Das ACTH-bildende Zellpotential im experimentellen Hypophysentumor MtTF4. H.-J. Breustedt und J. Kracht	290
Antikörper gegen die biologisch aktive Aminosäuresequenz des ACTH bei einem mit β^1 - 24 -Corticotropin behandelten Kind. J. Girard, H. R. Hirt, U. Bühler und M. Vest	293
Probleme der radioimmunologischen Eiweißhormonbestimmung. J. Girard, J. B. Baumann, P. W. Nars und M. Vest	295
„Solid-Phase“-Antikörper-Methode. J. Girard, J. B. Baumann und M. Vest	297
Isolierung von hochgereinigtem LH aus menschlichen Hypophysen. D. Grässlin, Y. Yaoi, F. Lehmann, P. J. Czygan und G. Bettendorf	299
Prolactin-, LH- und Progesteronblutspiegel bei Kühen vor, während und nach der normalen bzw. corticoidinduzierten Geburt. H. Karg, D. Schams, B. Hoffmann und S. Böhm	301
Synthetic Corticosteroid Induction of Parturition in Cows. W. F. Brown, M. A. Hidalgo, J. S. Sickles and W. Jöchle	303
Metabolische Untersuchungen mit Gonadotropinen bei der Ratte. P. J. Keller und J. Brunner	305
Vergleich der Ergebnisse der HHG/HCG-Behandlungen mit denen verschiedener HMG-Präparate. Ch. Neale, K. D. Schulz, Z. Starcevic und G. Bettendorf.	307
Quantitative Bestimmung von menschlichem Choriongonadotropin an Methallibure-behandelten infantilen Ratten. F. Leidenberger	309
Untersuchungen zur Wirkungsweise von LTH bei hypophysektomierten Tauben, W. Höcker, S. Darda und D. Petutschnigk	311
Neutralisierung der biologischen Prolactinaktivität im Plasma mit einem Anti-Humanprolactin. P. Berle und M. Apostolakis	313
Lokalisation von Wachstumshormon und Prolactin in differenten acidophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens. W. Weidner, C. Gropp und U. Hachmeister	315
Untersuchungen zur subcellulären Hormonlokalisation. U. Hachmeister	317
Die circadiane Rhythmik von hypophysärem TSH in Ruhe, nach Ätherbelastung und Dexamethason-Blockade bei Ratten. K. Retiene, H. Holz und M. Schmitt	319
Funktionsanalytische Untersuchungen des Hypothalamus-Neurohypophysensystems bei Patienten mit zentralem Diabetes insipidus. K. Irmscher, H. Moosdorf, H. Bethge, H.G. Solbach, W. Wiegelmann und H. Zimmermann	321
Untersuchungen zur Hypophysenvorderlappenfunktion bei zentralem Diabetes insipidus. W. Wiegelmann, H. G. Solbach, K. Irmscher, P. Franchimont, H. Bethge und H. Zimmermann	323

Schilddrüse

Besonderheiten einer vorwiegend Trijodthyronin produzierenden Struma. K. Hackenberg, D. Reinwein und F. A. Horster	326
Untersuchungen über die renale Jodausscheidung bei euthyreoten Personen aus dem endemischen Kropfgebiet in Südbaden. M. Stelzer und D. P. Mertz	328
Enzymaktivitäten der menschlichen Leber bei Hyperthyreose und Hypothyreose. J. Nolte, B. Bachmaier, B. Bauer, P. Kiefhaber, D. Pette und P. C. Scriba.	330

Kombination von Schilddrüsenüberfunktion und primärer Nebennierenrindeninsuffizienz. H.-D. Zimmermann und J. Kracht	332
Die Amyloidosen der Schilddrüse. D. Müller, H.-D. Zimmermann und J. Kracht.	335

Calcitonin, Calciumstoffwechsel

Experimentelle Befunde zur Funktion der C-Zellen bei gestörtem Calciumstoffwechsel. H. Lietz und E. Altenähr	337
Der Einfluß von Calcitonin auf die experimentelle Osteoporose bei der Ratte. G. Delling, S. Bellwinkel und R. Ziegler	340
Histologisch-morphometrische Untersuchungen über die Wirkung von Calcitonin bei Skeleterkrankungen. A. J. Olah, M. A. Dambacher, J. Guncaga und H. G. Haas	343

Inselorgan, Kohlenhydratstoffwechsel

Elektronen- und lichtmikroskopische Befunde an den Langerhans'schen Inseln nach Teilpankreatektomie. M. Marx, W. Schmidt, R. Goberna und M. Herrmann	345
Zur Beurteilung der endokrinen Zellen des Pankreas im elektronenmikroskopischen Bild. M. Marx, W. Schmidt, M. Herrmann und R. Goberna	347
Latenter Diabetes mellitus bei Meerschweinchen während der aktiven Immunisierung gegen Fremddinsulin. G. Freytag und B. Menke	349
Arginin-induzierte Sekretion von Insulin und Glucagon bei verschiedenen Diätformen. H. Laube, R. Fussgänger, R. Goberna, K. Schröder, M. Hinz, K. Straub und E. F. Pfeiffer	352
Kindliche Hypoglykämie Typ „Zetterström“. I. Hormonelle Befunde. H. U. Tietze, R. P. Zurbrügg, K. A. Zuppinger, E. E. Joss und H. Käser	354
Kindliche Hypoglykämie Typ „Zetterström“. II. Hinweise für eine hypothalamische Dysregulation. R. P. Zurbrügg, H. U. Tietze, K. A. Zuppinger, E. E. Joss und H. Käser	356

Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-System, Nebennierenrindenhormone

Stimuliert die artefizielle Senkung der freien Fettsäuren des Plasmas das Hypophysen-Nebennierenrinden-System ? G. Geyer und B. Sokopp	358
Klinische Beobachtungen zur Corticosteroidblockade der hypophysären ACTH-Ausschüttung. A. Espinoza-Roman, S. Pal, E. F. Pfeiffer, K. H. Voigt und G. Winkler	361
Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von 6-Dehydro-16-methylen-hydrocortison (StC 407) und Dexamethason auf das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System von Ratten. K. Berthold, A. Arimura, A. V. Schally und J. G. Rausch-Stroomann	364
Untersuchungen über die zentralen und peripheren glucocorticoiden Eigenschaften von StC 407 an Ratten. J. Harting und H.-G. Kraft	366
Suppressionswirkung von Corticoiden beim Menschen. N. Boss, F. Kluge, A. C. Gerb, H. Hofmann und P. C. Scriba	368
Suppressionseffekt von Dexamethason auf die Cortisol- und Corticosteronsekretion bei Normalpersonen und Patienten mit alimentärer Adipositas. W. Winkelmann, E. Schomburg, D. Heesen und R. Mies.	371
Prä- und postoperative Untersuchungen der Funktion des Hypothalamus, des Hypophysenvorderlappens und der Nebennierenrinde bei Patienten mit cortisolbildendem Nebennierenrindenadenom. H. Bethge, J. M. Bayer und W. Winkelmann	374

Dexamethason-Kurztest unter Ovulationshemmern. K. H. Gillich und H. L. Krüskemper	377
Freies Cortisol im Harn als Parameter für die adrenale Funktion. H. Stolecke	379
Einfluß der Nebennierendurchblutung auf die Cortisolsekretion des nicht narkotisierten Hundes. M. L'Age und A. Gonzales-Luque	382
Cholestenon in Rattennebennieren. D. Lommer	384
Wirkung von ACTH auf die „in vivo“ Umwandlung von Progesteron in Corticosteron bei der Ratte. H. Kessler und P. Vecsei	389
„In vivo“ Konversion von Corticosteron in Aldosteron bei Ratten mit Nebennierenhypertrophie verschiedenen Ursprungs. P. Vecsei und H. Kessler	391

Steroidhormone, Steroidstoffwechsel

Zur Biosynthese von Steroidhormonen; Cholesterin kein obligates Zwischenprodukt. W. Dirscherl und B. Kadib-Elban	393
In vivo-Perfusion der menschlichen Leber mit 7α - ^3H -Testosteron. W. Wortmann, P. Knapstein, G. Mappes und G. W. Oertel	396
Enzyme des Steroidhormonstoffwechsels bei Hemmung der sexuellen Entwicklung. H. Schriefers, I. Disse und D. Mayer	399
Kinetische Untersuchungen von 7-Hydroxysteroid-Oxidoreduktasen der Schweineleber. B. Fillmann und H. Breuer	401
Eigenschaften der 17β -Hydroxy- C_{19} -Steroiddehydrogenase aus menschlicher Leber. K. P. Littmann, H. Gerdes und G. Winter	403
Beeinflussung der Oestradiol-Rezeptorbindung durch nichtsteroidale Oestrogene und deren biologische Wirkung. Ch. Seyfried, H. Kieser, J. Harting und H. G. Kraft	405
Schnellbestimmung der extranuklearen Transportfaktoren für Oestradiol in Erfolgsorganextrakten. R. K. Wagner	407
Origin and Properties of the Estradiol "Cytosol-Receptor". G. C. Rosenfeld, S. McCann, L. Goerlich, R. K. Wagner und P. W. Jungblut	410
Gewinnung, Charakterisierung und Anwendung von oestrogen-bindenden Antikörpern. P. W. Jungblut, I. Fischer, J. Gaues und P. Tykal	412
Bestimmung von Progesteron und 17α -Hydroxyprogesteron im Plasma mit Hilfe der Proteinverdrängungsmethode. Z. Starcevic, J. Darup und G. Bettendorf	415
17α -Hydroxyprogesteron im Nebennieren-Venenblut Jugendlicher und Erwachsener. B. Weinheimer, G. W. Oertel, W. Leppda, H. Blaise und L. Bette	418
Stoffwechsel und 17α -Hydroxyprogesteron in der Nebennierenrinde, im Phäochromocytom und im Paraganliom des Menschen. G. S. Rao, M. L. Rao und H. Breuer	420
Oestrogenproduzierender Leistenhoden in einem Fall von Pseudohermaphroditismus masculinus. P. Menzel, A. Jonas, H.-J. Gilfrich und G. W. Oertel	422
Inhibierung von Enzymen der Steroidhormon-Biosynthese aus Nebennieren und Testes durch Cyproteron und einige anabole Steroide. W. Ewald	426
Über den Einfluß von Cyproteronacetat, Norethisteronönanthrat und Gestonoroncapronat auf die Hypophysen-Gonadenachse beim Mann. R. Petry, J. Mauss, Th. Senge, J. G. Rausch-Stroomann	428

Klinische und endokrinologische Untersuchungen unter dem Depot-Kontrazeptivum Norethisteronönanthat. D. Tenhaeff, R. Petry, Th. Senge und J.-G. Rausch-Stroomann	431
Biotransformation von Androgenen in Explantatkulturen von Rattenovarien. H. K. Kley und H. Schriefers.	434
Über den Metabolismus von Androgenen in vivo und in vitro bei überzähligem Y-Chromosom. H. J. Karl, D. Engelhardt, M. Wiedemann und L. Raith	436
Untersuchungen über den Steroidgehalt in Organen und der Muskulatur männlicher und weiblicher Ratten. A. T. A. Fazekas	438
Über die Altersabhängigkeit der Testosteronausscheidung im Harn im Vergleich zur Ausscheidung der Einzelmetabolite der 17-Ketosteroide und Pregnane. H. Gleispach, P. Heidemann und H. Berger	440
Änderung des Verhältnisses der 5- α -H zu den 5- β -H 17-Ketosteroiden im Harn in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. H. Gleispach, P. Heidemann und H. Berger .	442

Suppressionswirkung von Corticoiden beim Menschen

Suppressive Action of Corticosteroids in Man

N. BOSS, F. KLUGE, A. C. GERB, H. HOFMANN und P. C. SCRIBA

II. Medizinische Klinik, Universität München und Klinik Höhenried

Mit 2 Abbildungen

Summary

The suppressive action of corticosteroids in man was determined by analysing the difference in the integrals of diurnal variation of serum cortisol from control persons and from patients receiving a single dose of fluocortolone or prednisolone. Linear log dose response curves were obtained.

Unsere klinisch-pharmakologischen Untersuchungen gelten der Frage, mit welchem Modell sich beim Menschen die suppressive Wirkung oraler Corticoidgaben quantitativ erfassen läßt (1, 2). Schematisch zeigt Abb. 1a mit der oberen Kurve den normalen 24-Std.-Rhythmus des Serumcortisols von Kontrollpersonen. Die untere Kurve entspricht den Cortisolwerten nach einmaliger oraler Corticoidgabe. Schraffiert ist die Differenz der Integrale dieser beiden Kurven bis zum Schnittpunkt wiedergegeben, die uns als Maß der Suppressionswirkung dient.

Methode

Die fluorimetrische Cortisolbestimmung nach SPENCER-PEET (3) wurde durch Verwendung einer Xenon-Hochdrucklampe und zweier Gittermonochromatoren und durch blasenfreie Füllung einer Spezialküvette bezüglich Empfindlichkeit, Genauigkeit und unterer Nachweisgrenze verbessert (4). Für jede Corticoiddosis (Fluocortolon, Prednisolon) wurde Gruppen von jeweils 5-9 Patienten (Abb. 1,2) um 6 Uhr und nach der Corticoidgabe um 9, 12 Uhr usw. 2 Tage lang Blut für die Serumcortisolbestimmung abgenommen. Um die supprimierten Profile auf ein einheitliches Ausgangsniveau zu bringen, wurde jeder Cortisolwert jedes Patienten mit dem Faktor $f = 6 \text{ Uhr-Wert des I. Tages} + 6 \text{ Uhr-Wert III. Tag der Kontrollgruppe}$ geteilt durch $6 \text{ Uhr-Wert I. Tag} + 6 \text{ Uhr-Wert III. Tag der Corticoidgruppe}$ korrigiert (Abb. 1a,b). Mittels eines programmierten Rechenablaufes wurde nun für jeden Patienten die Fläche zwischen Kontrollkurve und Corticoidkurve bis zum Schnittpunkt beider Kurven berechnet.

Ergebnisse

Um die Dosis-Wirkungsbeziehung zu analysieren, wurden die Flächen der Integraldifferenzen (Abb. 1b) mit dem Logarithmus der Dosis in Beziehung gebracht (Abb. 2) und die Dosiswirkungsgeraden für Fluocortolon und Prednisolon berechnet. Das absolute Glied a stellt die Suppressionswirkung für die fiktive Dosis 1 mg dar (Abb. 2). Der Genauigkeitsindex $\lambda = 0,142$ ist für eine biologische Bestimmung am Menschen erstaunlich gut. Bereits 2,5 mg Prednisolon oder Fluocortolon ergeben eine signifikante Integraldifferenz ($p < 0,0125$) der Cortisolkurven und damit Suppressionswirkung.

Abb. 2 zeigt, daß für die Präparate Fluocortolon und Prednisolon sich ein

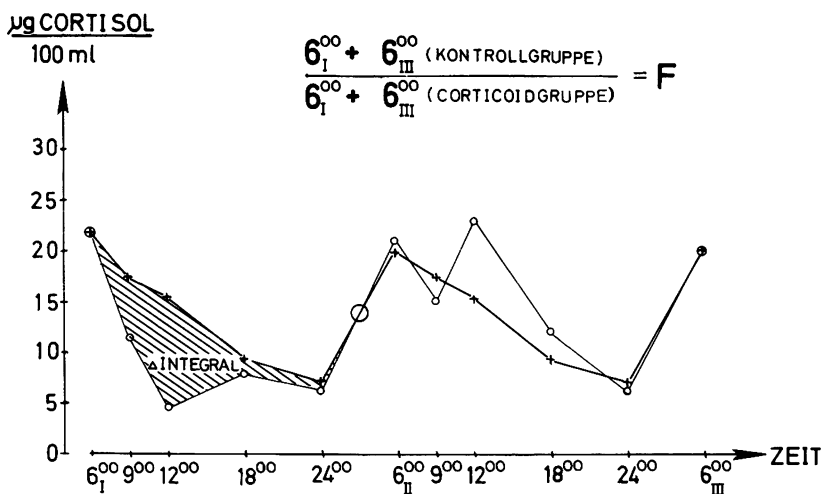
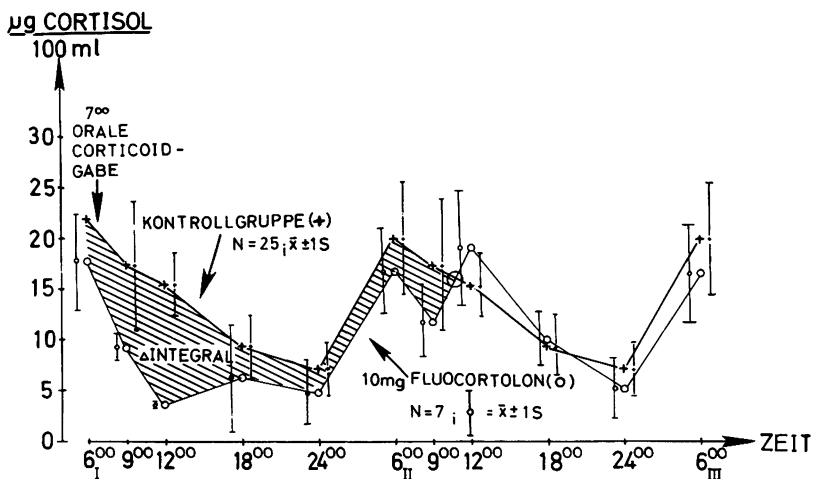


Abb. 1a+b. Integraldifferenz des Serumcortisols als Maß der suppressiven Wirkung einer einmaligen oralen Corticoidgabe.

Geradenschnittpunkt bei genau 40,0 mg ergibt. Dieser Schnittpunkt muß bestehen, da zwischen den Steigungen (b) ein Unterschied ($p < 0,1$) besteht. Wie kann man diesen Schnittpunkt und damit die Umkehr des Verhältnisses der Suppressionswirksamkeiten beider Präparate im höheren Dosisbereich verstehen? Prednisolon zeigt zunächst einen schnelleren Wirkungseintritt und eine stärkere Suppression im Vergleich zu Fluocortolon, dessen Wirkung dafür länger anhält. Bei höherer Dosis spielt der unterschiedliche Wirkungseintritt eine geringere Rolle, während die längere Wirkungsdauer des Fluocortolons effektiv bleibt.

Die vorliegende Untersuchung zeigt, daß der Vergleich mehrerer Corticoidpräparate einen Parameter verlangt, welcher sowohl die Zeit als auch den Serumgehalt berücksichtigt.

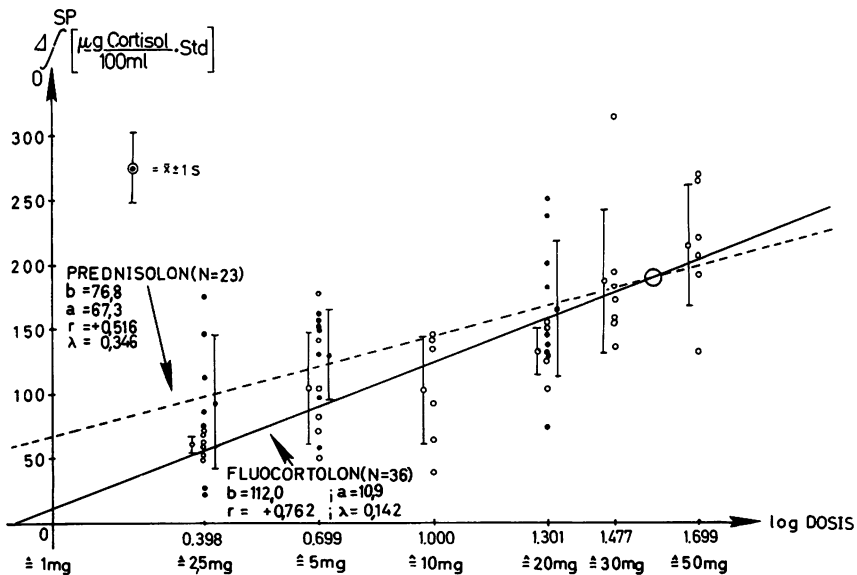


Abb. 2. Beziehung zwischen log Dosis von Prednisolon und Fluocortolon und Wirkung, d.h. Integraldifferenz des Serumcortisols (Abb. 1)

Literatur

1. Hedner, L. P.: Quantitative assay of the acute hypothalamo-pituitary depressing effect of corticosteroids in man. *J. Endocr.* 37, 57 (1967).
2. Radvila, A., Dettwiler, W., Rohner, R., Studer, H.: Die Bremswirkung anti-inflammatorischer aequipotenter Dosen von Dexamethason und Triamcinolon auf den Sekretionsrhythmus der Nebennierenrindensteroiden. *Schweiz. med. Wschr.* 99, 709 (1969).
3. Spencer-Peet, J., Daly, J. R., Smith, V.: A simple method for improving the specificity of the fluorimetric determination of adrenal corticosteroids in human plasma. *J. Endocr.* 31, 235 (1965).
4. Kluge, F., Gerb, A. C., Boss, N., Fahlbusch, R., Scriba, P. C.: Eine verbesserte fluorimetrische Cortisolbestimmung im Serum: Diagnostische Bedeutung und therapeutische Folgerungen bei NNR-Insuffizienz. *Klin. Wschr.* 48, 929 (1970).