

Kongreßbericht

Sechster Internationaler Kongreß für Endokrinologie Melbourne, 1980

An diesem Weltkongreß nahmen ca. 2000 Endokrinologen teil. Darunter waren 362 Australier, 437 Teilnehmer aus USA und 310 Japaner. Westdeutschland und Großbritannien waren mit je ca. 100 Teilnehmern vertreten. Die übrigen gehörten 23 anderen Nationen an. Hervorzuheben ist die ausgezeichnete Organisation und die Gastfreundschaft der Australier, die sich in vielen Veranstaltungen offizieller und privater Natur ausdrückte. Die wissenschaftlichen Ergebnisse des Kongresses sind in Form der Proceedings erschienen (in Europa erhältlich bei Elsevier/North-Holland, Biomedical Press, 335 Jan van Galenstraat, 1061 A2 Amsterdam, The Netherlands).

Der vermittelte Stand der Forschung auf dem Gebiet der Endokrinologie wird sicher für den Standort und die Routine der nächsten Jahre richtungsweisend sein. Aus diesem Grunde werden Vorträge der einzelnen Symposien, die zunächst in Form von Abstracts vorlagen, referiert und den Lesern der Zeitschrift „Laboratoriumsmedizin“ in mehreren Folgen vermittelt.

Teil II

I Hormonrezeptoren

Steroidhormonrezeptoren

Jensen und Mitarbeiter berichteten im Rahmen einer Rezeptorstudie über monoklonale Antikörper gegen Östrophilin.

Bei früheren Untersuchungen erhielten sie als Ergebnis einer Immunisierung von Kaninchen oder Ziegen mit gereinigten Östradiolrezeptorkomplexen aus Kalb-Uteruszellkernen Antikörper gegen das Rezeptorprotein (Östrophilin), die eine Kreuzreaktion mit nukleärem und extra-nukleärem Östrophilin aller ausgetesteten tierischen Gewebe zeigten, jedoch nicht mit Androgen- oder Progesteronrezeptoren kreuzreagierten. Das Ziel ihrer Untersuchungen war es, ein reines Antiöstrophilin zu erhalten, das nicht mit anderen Immunglobulinen verunreinigt war. Dies erreichten sie dadurch, daß sie Milz-immunocyten von zwei immunisierten Rattenstämmen mit Mäusemyelomzellen kreuzten. Aus dieser Kreuzung ergab sich ein hybridisierter Zellstamm, der in der Lage war, ein monoklonales Antiöstrophilin

zu sezernieren, das im Radio-Immuno-Assay für Östrogenrezeptoren bei menschlichem Brustkrebs angewandt werden kann.

Milgrom und Mitarbeiter untersuchten die Wirkung von Progesteron im Kaninchen-Endometrium; diese besteht u. a. in der Synthese von Uterogloblin. Eine mRNA für Uterogloblin konnte außer im Endometrium noch in der Lunge nachgewiesen werden, jedoch zeigte sich hier eine Unabhängigkeit von Progesteron oder Kombinationen aus Progesteron und Östradiol. Das Lungen-Uterogloblin konnte jedoch durch hochdosierte Dexamethasongaben, die die Konzentration seiner mRNA nicht beeinflussten, erhöht werden. Somit scheint sich das Uterogloblin als Untersuchungsmodell anzubieten, um eine unterschiedliche hormonelle Kontrolle ein und desselben Proteins in verschiedenen Geweben zu studieren.

In seiner Rezeptorstudie für Nebennierenrindensteroid stellte Funder einleitend fest, daß die Nebennierenrinde die Hauptquelle für Mineralocorticoide und Glukocorticoide sei, wobei eine der Hauptaufgaben der Mineralocorticoide darin bestehe, den Natriumfluß in Epithelgeweben zu steuern. In den

letzten 10 Jahren wurden Mineralocorticoidrezeptoren an einer Vielfalt von epithelialen Geweben – Niere, Parotis, Darm, Krötenblase – nachgewiesen, während sie in nicht-epithelialen Geweben – Herz, Leber – nicht nachgewiesen werden konnten. In jüngster Zeit konnten jedoch Aldosteronbindungsstrukturen im Gehirn, dem Endothel der Aorta und an Hypophysenzellen nachgewiesen werden. Anhand dieser Befunde scheint eine Neudefinition des Wortes „Mineralocorticoid“ unerlässlich, und man muß sowohl im physiologischen wie auch im patho-physiologischen Bereich eine Wirkung von Aldosteron an nicht-epithelialen Geweben annehmen. Die Glukocorticoidrezeptoren waren klassischerweise definiert als Bindungsstrukturen mit begrenzter Kapazität und hoher Affinität für Dexamethason und Triamcinolon und mit einer charakteristischen Wirkungshierarchie für andere Steroide. Sie sind ubiquitär vorhanden und in einem breiten Spektrum von Organen und Systemen wirksam. Abweichungen im biologischen Verhalten zwischen natürlichen und synthetischen Steroiden sind bekannt. Diese Wirkungsunterschiede verlangen nach einer klaren Definition des Wortes „Glukocorticoid“, wenn dieser holistische Begriff überhaupt noch angebracht ist. In jüngsten Studien an Rindergewebe konnten weitverbreitete Bindungsstellen mit hoher Affinität für Dexamethason bei gleichzeitig geringer Affinität für Triamcinolon nachgewiesen werden.

Diese Bindungsstellen entsprechen nicht den klassischen Glukocorticoidrezeptoren. Sie besitzen eine höhere Affinität für 17-Alpha-Hydroxy-Progesteron als für irgendein anderes natürlich vorkommendes Steroid. Bei Menschen und im Schafsgewebe besitzen diese Rezeptoren sowohl für Dexamethason wie auch für Triamcinolon eine geringe Affinität. Wenn diese Bindungsstellen physiologische Wirkungen vermitteln sollten, dann sind unter Umständen die Begriffe „Mineralocorticoid“ und „Glukocorticoid“ zu beschränkt, um die Nebennierenrindensteroiden zu klassifizieren.

Nebennierenrinden-ACTH-Rezeptoren

In biochemischen und genetischen Untersuchungen über die ACTH-Wirkung fanden Schulster und Bristow bei zwei Zellmutanten von Nebennierenrindentumoren, daß eine veränderte Ansprechbarkeit bei der Steroidproduktion veränderten Aktivitätsmustern der Adenylatcyklase oder cAMP-abhängigen Proteinkinase parallel läuft. Dieses spricht für eine zwangsläufige ACTH-Abhängigkeit dieser Enzyme. Diese Befunde waren bereits von Voruntersuchern erhoben worden. Bei ACTH-Bindungsstudien mit radioaktiv markiertem Hormon fand man zwei verschiedene Typen von *Nebennierenrinden ACTH-Rezeptoren*, von denen der eine mit der Ste-

roidproduktion in Verbindung zu bringen ist und der andere mit der cAMP-Produktion. Anhand der von diesen und anderen Untersuchern erhobenen Befunde nimmt man für die ACTH-Wirkung zwei verschiedene Modelle an, von denen nur eines die cAMP-Produktion beinhaltet.

Dieses Modell steht in Analogie zu der bekannten Wirkung der Katecholamine auf Alpha- und Beta-adrenerge Rezeptoren und dürfte wohl auch für andere Peptidhormone anwendbar sein.

In ihrer Studie über Peptidhormonrezeptoren und die Kontrolle der Steroidproduktion fanden Dufau und Mitarbeiter, daß die Wirkung der trophischen Hormone in steroidproduzierenden Geweben durch die Wechselwirkung von spezifischen Rezeptoren mit hoher Affinität, die an der Plasmamembran der Zielzelle lokalisiert sind, und den entsprechenden Hormonen vermittelt wird. Die Hormonrezeptoren für LH und HCG an Leydigzellen und Lutealzellen des Ovars konnten nachgewiesen werden, und es erwies sich, daß sie als eigenständige physikalische und funktionelle und von der Adenylatcyklase differenzierbare Funktionskomplexe an der Zellmembran nachweisbar waren. Die Steroidproduktion der Leydigzellen hängt von der Anzahl der LH-Rezeptoren ab, die wiederum von dem im Plasma vorhandenen LH-Spiegel abhängig sind. Zusammenfassend ergab sich, daß die Steroidbiosynthese durch die sukzessive Wirkung der cAMP, Proteinkinase und Phosphorylase aktiviert wird und daß sie durch die Steroide, die unter hormoneller Stimulation gebildet werden, moduliert wird.

Prolactinrezeptoren

Falconer untersuchte die biochemischen Wirkungen des Prolactins auf die Brustdrüse.

Obwohl es seit ca. 40 Jahren bekannt ist, daß Prolactin die Laktation an den entsprechend vorbereiteten Säugetieren einleitet, fand man erst 1972, daß der Wirkungsangriffspunkt des Prolactins an der Oberfläche der Alveolarzelle der Brustdrüse liegt. Dort konnten spezifische Prolactinrezeptoren nachgewiesen werden. In jüngsten Studien konnten signifikante Unterschiede in Affinität und Anzahl der Prolactinrezeptoren der Brustdrüse während der Spätschwangerschaft und der frühen Laktationsphase sowie ein antagonistischer Progesteroneffekt nachgewiesen werden. Prolactin induziert an diesen Zellen die Mitose, DNA-Synthese, RNA-Synthese und die Bildung spezieller Milchkomponenten. Als „second messengers“ mit stimulierender Wirkung konnten Spermidin, Prostaglandin-F₂-Alpha, cGMP, Arachidonsäure und Phospholipase-A identifiziert werden. Ferner steigert Prolactin die intrazelluläre Kaliumaufnahme bei gleichzeitiger Natriumabnahme. Obwohl weitere Einzelheiten der Prolac-

tinwirkung auf die Laktogenese bisher unerforscht sind, scheint der Wirkungsmechanismus grundsätzlich in einer Stimulierung der Transcription von bis dahin nicht transkribierten Abschnitten von Zellgenomen, die spezifische Milchbestandteile kodieren, zu bestehen.

Im Fall einer langandauernden Amenorrhöe, die durch eine Hyperprolactinämie bedingt ist, scheint Prolactin die Nebennierenrindenandrogensekretion zu stimulieren. Im Falle des Hyperthyreoidismus wurde eine Abnahme der Dehydroepiandrosteron-sulfatsekretion beobachtet. In vitro konnte an menschlichem Nebennierenrindengewebe eine mögliche Kontrolle der Steroidproduktion durch endogene Steroide nachgewiesen werden; in vivo Untersuchungen stehen z. Z. noch aus.

Beta-Adrenerge Rezeptoren

Nach Untersuchungen von Exton ist die Wirkung des Glukagons beim Abbau des Leberglykogens mit einer Aktivierung der Adenylatzyklase verbunden, die wiederum eine intrazelluläre Anhäufung von cAMP nach sich zieht. Dies wiederum führt zu einer sukzessiven Aktivierung der cAMP-abhängigen Proteinkinase, Phosphorylase-B-Kinase und Phosphorylase. Die Wirkung der Katecholamine auf die Glykogenolyse innerhalb der Muskelzelle ist ausschließlich durch *Beta-adrenerge Rezeptoren* vermittelt und beinhaltet eine ähnliche cAMP-abhängige Kaskade von Phosphorylierungsreaktionen. Im Gegensatz hierzu läuft die Katecholamin-abhängige Stimulierung der Glykogenolyse der Leberzelle über zwei verschiedenen Mechanismen, die durch verschiedene Rezeptoren vermittelt sind. In den einen Weg sind Beta-adrenerge Rezeptoren und cAMP eingeschaltet, in den anderen Alpha-adrenerge Rezeptoren; der letzte Weg ist cAMP-abhängig. Die Wirkung von Glukagon und Alpha-adrenergen Substanzen auf die Glykogenolyse der Leber wird durch Insulin eingeschränkt. Diese Einschränkungen resultieren aus einer Abnahme des cAMP und des Kalziums innerhalb des Cytosols.

T3-Rezeptorenkomplexe

Segal und Mitarbeiter beschäftigten sich in in-vitro-Experimenten mit den primären Angriffspunkten und Mechanismen der Schilddrüsenhormonwirkungen und stellten fest, daß der primäre Angriffspunkt dieser Hormone an der Zellmembran zu suchen ist, wobei T 4 und/oder T 3 im Tierexperiment folgende Wirkungen ausüben: Beschleunigung der Wasser- und Elektrolytbewegungen durch Haut und Membranen, Kumulierung freier Aminosäuren im embryonalen Gewebe, gesteigerte Glukoseaufnahme in Gewebekulturen von embryonalen Herzzellen und gesteigerter lipolytischer Effekt des Adre-

nalins in Adipozyten. Bezüglich des Glukosestoffwechsels kommen die Untersucher zu der Überzeugung, daß die Wirkung des T 3 primär in Zusammenhang mit der Wirkung einer calciumabhängigen Adenylatzyklase zu sehen ist, die zu einem intrazellulärem Anstieg des cAMP führt. Dies wiederum führt zu einer gesteigerten Glukoseaufnahme durch die Plasmamembran. Diese Wirkungen werden auf der Zellmembranebene vermittelt.

Bei ihren Studien über den Mechanismus der Schilddrüsenhormonwirkung auf den Zellkern kommen de Groot und Roe zu dem Ergebnis, daß ein an der Kernmembran lokalisierter T 3-Rezeptorkomplex zu einem frühen Anstieg der Polymerase-Funktion führen könnte, was in der Folge wiederum zu einem generalisierten Anstieg der RNA und Proteinsynthese führen könnte, wobei der T 3-Rezeptorkomplex von seiner Funktion her als ein Induktionsmolekül betrachtet werden könnte.

II Produktion und Sekretion von Hormonen

Aldosteron-Sekretion

Coghlan und Mitarbeiter kommen, wie schon andere Untersucher (1965) vor ihnen zu dem Ergebnis, daß bei der Aldosteron-Sekretion und der Kontrolle der Sekretion, Veränderungen der Ansprechbarkeit der Zona glomerulosa von großer Bedeutung sind. Diese wird, wie im Tierexperiment gezeigt werden konnte, beeinflußt von Natriummangelzuständen und von Angiotensin-II, wobei Coghlan den Natriummangelzuständen größere Bedeutung zuspricht. Außerdem wird noch ein weiterer, zusätzlicher Faktor vermutet.

Aguilera und Mitarbeiter untersuchten die Bedeutung von Angiotensin-II bei der Kontrolle der Aldosteron-Sekretion unter veränderter Natriumaufnahme in in-vivo und in-vitro Experimenten an der Ratte.

Dabei zeigte sich, daß unter Natriumrestriktion die Empfindlichkeit für Aldosteron zunahm, wobei gleichzeitig die Aktivität der Enzyme des Aldosteronsynthesewegs zunahm (18-, 21- und 11-Hydroxylase).

Nach diätetischer Natriumrestriktion konnten McCaa und Mitarbeiter im Tierexperiment eine deutliche Empfindlichkeitszunahme der Zona glomerulosa auf ACTH feststellen. Nach ihren Untersuchungen kommt dem Kalium eine wichtige Rolle bei der Kontrolle der Aldosteron-Sekretion bei normaler und verminderter Natriumaufnahme zu; ferner scheinen einige Hypophysenhormone (nicht ACTH) eine Rolle als konditionierende Faktoren für normales Aldosteronansprechen auf Angiotensin-II zu spielen.

Beim ruhenden Menschen scheinen nach Untersuchung von Oelkers und Mitarbeitern kurzzeitige Wechsel des Plasma-Aldosteron abhängig von pulsartigen Veränderungen des Plasma-ACTH-Spiegels zu sein.

Die Verabreichung von hohen Dosen von ACTH über einen langen Zeitraum führt zu einem vorübergehenden Anstieg der Aldosteron-Sekretion. In Übereinstimmung mit anderen Untersuchern kommen die Autoren zu dem Schluß, daß einige bisher nicht identifizierte Hypophysenfaktoren außer ACTH in den Regulationsmechanismus der Aldosteron-Sekretion eingreifen. Diese Mechanismen müssen jedoch noch genauer studiert werden. Auch nach den Untersuchungen der oben genannten Autoren scheint dem Kalium in diesem Zusammenhang insofern besondere Bedeutung zuzukommen, als daß sehr niedrig dosierte Infusionen von Kalium-Chlorid Plasma-Aldosteron stimulieren, ohne daß es dabei zu auffälligen Veränderungen der Plasma-Kaliumkonzentration kommt.

Regulation der FSH-Sekretion

Die Regulation der FSH-Sekretion im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarachse beim Primaten untersuchte Hodgen.

Es ist bekannt, daß die Regulation der FSH-Sekretion beim Primaten durch zahlreiche positive und negative Feedback-Mechanismen gesteuert wird und durch Rezeptoren sowohl im Hodengewebe wie auch im Hypothalamus-, Hypophysengewebe beeinflußt wird. Nach neueren Befunden beeinflussen neben ovariellen Steroiden auch Nicht-Steroidsubstanzen des Ovarialgewebes die Regulation der Gonadotropinsekretion, besonders die Regulation der FSH-Sekretion. Dies konnte im Tierexperiment bewiesen werden. Die Bedeutung des ovariellen Inhibins im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarienachse konnte nicht eindeutig geklärt werden, jedoch ist es wahrscheinlich, daß außer Östradiol und Progesteron andere Faktoren des Ovarialgewebes die FSH-Spiegel beeinflussen. Allerdings bleibt die Frage offen, ob die Ovarien diese nicht-steroidale, inhibinähnliche Substanz in den Blutkreislauf einbringen, wo sie dann an der Regulation der FSH-Sekretion im Bereich der Hypothalamus-Hypophysenachse teilnimmt.

Photoperiodizität und LH-FSH-Sekretion

Follet untersuchte die photoperiodische Kontrolle der Vermehrung bei Vögeln und fand dabei heraus, daß der hauptsächliche Effekt der „langen Tage“ in einer Zunahme der LH- und FSH-Sekretion liegt. Nach Ausreifung der Gonaden kommt es dann zu einem Abfall des FSH, während die LH-Spiegel

konstant hoch bleiben. Da die Gonadotropinspiegel auch bei Vögeln, denen die Gonaden entfernt wurden, durch die Tageslänge kontrolliert werden, darf man annehmen, daß die Photoperiodizität nicht wie bei einigen Säugetieren primär dadurch wirkt, daß sie die Ansprechbarkeit auf Sexualsteroiden ändert. Ferner wurde festgestellt, daß die Vögel einen extraretinalen Lichtrezeptor besitzen, der möglicherweise in der medio-basalen Hypothalamusgegend lokalisiert ist. Für einige Vogelarten konnte nachgewiesen werden, daß lichtsensible Bezirke in dieser Gegend das testikuläre Wachstum stimulieren. Die Tageslänge wird mit einer „zirkadianen Uhr“ gemessen, wobei es unklar ist, ob die Schlüsselkomponenten in der suprachiasmatischen Region liegen. Durch Läsionsexperimente konnte nachgewiesen werden, daß die letzten Stationen bei der Lichtdetektion im Hypothalamus liegen, daß lange Tage eine Gn-RH-Sekretion stimulieren, möglicherweise über einen adrenergischen Stoffwechselweg. Der Epiphyse der Vögel scheint in diesem Gesamtrahmen keine besonders wichtige Rolle, wie z. B. beim Goldhamster, zuzukommen.

Melatoninfreisetzung und Photokontrolle der Fortpflanzung

Klein und Tamarkin untersuchten die Rolle der Epiphyse bei der jahreszeitenabhängigen Fortpflanzung.

Die Untersuchungen gehen von der bekannten Tatsache aus, daß die Epiphyse beim Hamster das Mittlerorgan der Photokontrolle der Vermehrung ist. Diese Funktion besteht in einer antagonotropen Wirkung und ist von einer intakten Innervierung abhängig. Diese antagonotropen Effekte der Epiphyse sind sehr wahrscheinlich durch das Melatonin bedingt. Beim Hamster wird dieses Melatonin nur während einer kurzen Zeitspanne in der Nacht freigesetzt. Diese exakte zyklische Freisetzung bei Säugetieren scheint durch den Nukleus suprachiasmaticus, der wie eine autonome 24-Stunden-Uhr funktioniert, kontrolliert zu werden. Diese Kernregion, die durch Neurone mit der Epiphyse in Verbindung steht, erhält Photoimpulse von den Augen. Es zeigte sich im Experiment, daß die Melatoninausschüttung von dem Funktionszustand der Gonaden unabhängig funktionierte. Diese Befunde lassen vermuten, daß ein Zusammenbruch der Fortpflanzungsfunktionen möglicherweise durch maximale Melatoninsekretion bei gleichzeitig maximaler Melatoninempfindlichkeit bedingt sein kann. Möglicherweise wirkt sich dieser Effekt auf die Epiphyse aus, von der bekannt ist, daß niedrige Melatoninkonzentrationen die LH-RH-Wirkung verhindern kann.

Produktion von Nebennierensteroiden

Hochberg und Liebermann untersuchten natürlich vorkommende Lipidderivate von Delta 5-3 Betaol-Steroiden in der Nebenniere und identifizierten eine neue Klasse apolarer Steroide, die sie „lipoidale Steroide“ nannten.

Durch Behandlung mit Alkali können sie in freie „Steroide“ umgewandelt werden. Durch gaschromatographisch/massenspektroskopische Untersuchungen konnten diese Steroide als Pregnenolon-Palmitat, Pregnenolon-Oleat, Pregnenolon-Stearat, Pregnenolon-Linoleat und Pregnenolon-Arachidonat identifiziert werden. Untersuchungen über Struktur und Funktion dieser bislang noch nicht bekannten apolaren Steroidderivate stehen z. Z. noch aus.

Die Steroidproduktion der menschlichen Fetalnebeniere studierten Simpson und Mitarbeiter an Gewebekulturen, und fanden, daß gerade zum Zeitpunkt der Geburt große Mengen an Steroidhormonen produziert werden.

In diesem Zusammenhang wurde speziell die Bedeutung des Cholesterols und seiner Lipoproteine untersucht. Die Sekretion von Dehydroisoandrosteronsulfat, Pregnenolonsulfat und Cortisol konnte gemessen werden, wenn verschiedene Lipoproteine im Kulturmedium vorhanden waren. Ferner wurde die Aufnahme und der Abbau radioaktiver Lipoproteine gemessen wie auch die Denovosynthese von Cholesterol. Für die Steroidhormonbiosynthese war die Zugabe von ACTH unerlässlich. Es zeigte sich unter diesen Versuchsbedingungen, daß die Sekretion aller drei Steroide durch Low-Density-Lipoprotein (LDL) deutlich stimuliert wurde. High-Density-Lipoprotein (HDL) erwies sich als weniger effektiv und Very-Low-Density-Lipoprotein hatte fast keinen Einfluß. Für jodmarkierte LDL konnte im menschlichen Fetalnebeniengewebe Aufnahme und Umsatz nachgewiesen werden. Die Umsatzrate wurde durch ACTH stimuliert, was vermuten läßt, daß dieses Hormon ein wichtiger Regulator für den Cholesterolstoffwechsel zu sein scheint. Auf den HDL-Umsatz konnte kein ACTH-Einfluß nachgewiesen werden; somit scheint LDL-Cholesterol eine im Gegensatz zu HDL-Cholesterol wichtige Quelle für die Steroidproduktion der Fetalnebeniennierenrinde zu sein. In Übereinstimmung mit diesen Befunden fand man im Nabelschnurblut im Vergleich zu Erwachsenenblut relativ geringe LDL-Spiegel. Die Untersucher schließen daraus, daß unter Einwirkung des ACTH, das im Fetalplasma in großer Menge nachgewiesen werden konnte, die Nebennierenrinde LDL-Cholesterol in sehr hohem Maße verstoffwechselt. So darf die Versorgung mit Cholesterol als der limitierende Faktor für die Steroidproduktion betrachtet werden und ebenso läßt sich

auch die hohe endogene Cholesterolsyntheserate im Fall eines Cholesteroldefizits im Plasma erklären. Folglich kann man schließen, daß Faktoren, die die LDL-Synthese beim menschlichen Fetus regulieren, ebenfalls bei der Steroidproduktion der Fetalnebeniennierenrinde eine bedeutende Rolle spielen.

Nach Untersuchungen von Serio und Mitarbeitern über die Kontrolle der Androgenproduktion der Nebennierenrindenhormone werden die Glukocorticoide hauptsächlich durch ACTH kontrolliert, während Aldosteron- und Androgenproduktion der Nebennierenrinde durch andere Faktoren stimuliert werden.

Nach neuesten Untersuchungen im Tierexperiment scheint die Hypophyse einen stimulierenden Faktor für die Androgene der Nebennierenrinde zu produzieren. Genauere Untersuchungen stehen z. Z. noch aus.

Hemmung der FSH-Sekretion und -Ausschüttung durch Inhibin

Baker und Mitarbeiter untersuchten im Tierexperiment mit einem Bioassay die inhibinähnliche Aktivität einer Proteinpräparation aus Hodenextrakten und -flüssigkeit.

Diesen Proteinpräparationen kommt eine hemmende Wirkung auf die FSH-Sekretion zu. Beim kastrierten Schaf konnte die FSH-Ausschüttung ebenfalls dadurch unterdrückt werden, daß man den Tieren eine Inhibinstandardpräparation aus testikulärer Schafslymphe infundierte. Dabei zeigte sich, daß die spezifische Aktivität der Proteinpräparationen aus der Retetestisflüssigkeit vom Schaf um ein vielfaches größer war als die von Vergleichspräparationen, die aus Hoden oder Ovarextrakten, Samenflüssigkeit oder ovarieller Follikelflüssigkeit gewonnen wurde. Im Verlauf der Untersuchung gelang es Baker und Mitarbeitern, die Molekülstruktur des Inhibins in der Retetestisflüssigkeit mit physikalischen und chemischen Methoden eingehender zu analysieren.

Mit Hilfe eines Bioassays wiesen de Yong und Mitarbeiter im Tierexperiment in der follikulären Ovarialflüssigkeit ebenfalls Inhibinaktivitäten nach.

Dabei zeigte sich, daß die Follikulärflüssigkeit im Gegensatz zu Steroiden einen FSH-Anstieg verhindern konnte. Diese FSH-Unterdrückung nahm bei weiblichen Ratten mit zunehmendem Alter zu, während sie bei männlichen konstant blieb. Das läßt die Vermutung zu, daß die Hypophyse bei weiblichen Ratten mit zunehmendem Alter sensibler auf Inhibinaktivität reagiert. Somit scheint dem endogenen Inhibin bei der weiblichen Ratte in der postpubertären Phase eine größere Bedeutung zuzukommen.

während der Inhibineinfluß auf das FSH bei der männlichen Ratte während der präpubertären Phase von größerer Bedeutung zu sein scheint.

Steinberger untersuchte die Inhibinsekretion von isolierten Sertolizellen.

Nachdem sie schon in früheren Experimenten nachgewiesen hatte, daß die Sertolizellen der Ratten in Kultur den Sertolizellfaktor (SCF), eine inhibinähnliche Substanz, produzieren, die selektiv die Freisetzung und die Denovosynthese von FSH in der Rattehypophyse unterdrückt, vermutet sie anhand ihrer neuesten Untersuchungen, daß die Inhibin-

sekretion der Sertolizellen in vivo von anderen Hodenzellen unabhängig ist, jedoch durch die Gonadotropine und Androgene reguliert wird. Fernerhin scheint die Inhibinsekretion durch höhere Temperaturen als sie im Hoden vorkommen, beeinträchtigt zu werden.

Anschrift der Verfasser:

Dr. M. Ernst

Prof. Rausch-Stroomann
Kreiskrankenhaus Lemgo
Abteilung für Laboratoriumsmedizin
D - 4920 Lemgo



Kurzreferate

Fortschritte der Laboratoriumsmedizin – Freie Vorträge

Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin e. V., Berlin, 5.–9. Mai 1981

Das aktuelle Spektrum der Schilddrüsendiagnostik

Das aktuelle Spektrum der Schilddrüsendiagnostik zur ärztlichen und klinischen Aufgabe

P. C. Scriba, Lübeck
Klinik für Innere Medizin, Medizinische Hochschule Lübeck

Mit der verbesserten Zugänglichkeit und der konsekutiv verbreiteten Anwendung der Methoden der Schilddrüsendiagnostik ergibt sich die Notwendigkeit, auch differenzierte Interpretationsprobleme für den nicht speziell Erfahrenen lösbar zu machen. Die Referenten dieser Veranstaltung werden die Brennpunkte des gesicherten Fortschritts der Analytik und der Diagnostik darstellen. In der Erfahrung des Kliniklers bestehen heute Schwierigkeiten besonders bei der oft übersehenen Altershyperthyreose, bei der Interpretation von Schilddrüsenbefunden in Gegenwart zusätzlicher schwerer Erkrankungen, bei der differenzierenden medikamentösen Therapie und bei der Steuerung der Behandlung mit Schilddrüsenhormonen und mit antithyreoidalen Substanzen. Diese Schwierigkeiten sind durch allzu mechanistische diagnostische Stufenprogramme nur schwer zu beseitigen. Pathophysiologisches Verständnis und Kenntnis der Fehlermöglichkeiten ermöglichen es besser, der Situation des einzelnen Patienten gerecht zu werden.

TRH-Stimulationstest und schilddrüsenstimulierende Antikörper

C. R. Pickardt
Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München 1.

Die radioimmunologische Bestimmung des thyretropen Hypophysenvorderlappenhormons TSH gibt eine komplementäre Information zu den peripheren Schilddrüsenhormonspiegeln. Ein

empfindlicher TSH-Radioimmunoassay muß in TSH-freiem „Null“-Serum mit kalter Vorinkubation durchgeführt werden; die spezifische Aktivität des ¹²⁵Jod-markierten TSH sollte möglichst niedrig sein. Die untere Nachweisgrenze sollte unter 1 µE TSH/ml Serum liegen. Mit einer so definierten Methode deutet ein basaler TSH-Spiegel von $\geq 3,0$ µE/ml einen Schilddrüsenhormonmangel an. Da mehr als 10% aller Gesunden einen basalen TSH-Spiegel von $< 1,0$ µE/ml haben, wird zum Nachweis einer normalen Schilddrüsenfunktion bzw. der Suppression der TSH-Sekretion der Stimulationstest mit thyretropin releasing hormone (TRH) durchgeführt. Die Standardtests werden mit 200 oder 400 µg TRH i. v. durchgeführt, der TSH-Anstieg wird zur 30. Minute post inject. gemessen. Der normale Anstieg beträgt 2,7 bis 22 µE/ml und dokumentiert eine normale Schilddrüsenfunktion. Der protrahierte Stimulationstest mit 40 mg TRH per os mit Entnahme der zweiten Blutprobe nach 3–4 Stunden hat u. E. eine eingeschränkte Praktikabilität im ambulanten Routinebetrieb. Darüber hinaus steht zu erwarten, daß die verminderte Stimulierbarkeit der TSH-Spiegel z. B. bei dekompensierenden autonomen Adenomen verschleiert wird. Dieser Test bedeutet eine Vergrößerung in der Diagnostik.

Die fehlende Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion bedeutet nicht, daß eine floride Hyperthyreose vorliegt. Zustände mit fehlender Stimulierbarkeit ohne aktuelle Hyperthyreose sind

- a) mit Hyperthyreoserisiko: die „euthyreote Autonomie“, die behandelte Hyperthyreose,
- b) die Schilddrüsenhormontherapie,
- c) die vollständige thyretrope Hypophysenvorderlappeninsuffizienz,
- d) schwere internistische Allgemeinerkrankungen.

Schilddrüsenstimulierende Antikörper der IgG-Klasse kommen bei Patienten mit sogenannter immunogener Hyperthyreose/Morbus Basedow vor. Die Nachweismethoden arbeiten mit humanen Schilddrüsenmaterial. Mit dem Radiorezeptorassay wird TSH-verdrängende Aktivität der Gamma-Globulinfraction von