

# MedReport

Organ für ärztliche Fortbildungskongresse



47. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie gemeinsam mit der 6. Jahrestagung der Deutschen Menopause Gesellschaft  
5. bis 8. März 2003 in Köln

Nr. 5 / 27. Jahrgang Berlin, im Februar 2003

ENDOKRINOLOGIE – DIABETOLOGIE – STOFFWECHSELERKRANKUNGEN

## Schwerpunktübergreifende Symposien

W. KRONE, KÖLN UND D. MÜLLER-WIELAND, DÜSSELDORF

Wir freuen uns, alle Teilnehmer – auch im Namen des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie und im Namen des Programmkomitees – zum 47. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) vom 5.–8. März 2003 in Köln begrüßen zu dürfen.

Ziel der Tagung ist, die gesamte Breite der Endokrinologie inklusive Diabetologie und Stoffwechselerkrankungen interaktiv darzustellen, d. h. von der Klinik bis zur Grundlagenforschung. Demzufolge sind im wissenschaftlichen Programmkomitee alle Sprecher der verschiedenen Sektionen der DGE vertreten gewesen, und dies ermöglichte u. a., dass verschiedene Sektionen gemeinsame schwerpunktübergreifende Symposien veranstalten.

Die Programmgestaltung hat Wert darauf gelegt, dass die wissenschaftlichen Vortragsveranstaltungen und Diskussionen der Posterbeiträge nicht parallel zu anderen Programmpunkten stattfinden. Im folgenden möchten wir auf verschiedene Programmpunkte hinweisen:

### Endokrinologie und Diabetologie im Umfeld gesundheits- und forschungspolitischer Herausforderungen

Herr Dr. Jörg Weidenhammer ist ein herausragender Experte auf diesem Gebiet und wird zu diesen aktuellen Entwicklungen und ihre Bedeutung für unsere tägliche Praxis in Klinik und



Prof. Dr. Wilhelm Krone



Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland

dass eine Östrogen-Gestagen-Substitution die kardiale Ereignisrate im ersten Jahr erhöhen kann. Vor wenigen Monaten wurden die überraschenden Ergebnisse der Women's Health Initiative (WHI) publiziert, bei der mehr als 16.000 Frauen eingeschlossen worden sind. Herr Professor Allolio wird u. a. diese Ergebnisse und ihre Konsequenzen für die Praxis allgemeinverständlich darlegen.

Forschung verschiedene Aspekte interaktiv darstellen. Er war u. a. viele Jahre Chefarzt an den Rheinischen Landeskliniken Langenfeld, Geschäftsführer des Herzzentrum Leipzig GmbH und Ärztlicher Direktor des Allgemeinen Krankenhauses St. Georgs in Hamburg, bis er 1998 geschäftsführender Gesellschafter der TCC (Trans Clinic Consultants GmbH) und 2001 des national vielbeachteten und renommierten Instituts für Gesundheits-System-Forschung GmbH (IGSF) wurde.

### Öffentlicher Vortrag (Mittwoch 18:15–19:00 Uhr)

Dieses Jahr wird Herr Professor Allolio aus Würzburg über das aktuelle Thema der Hormontherapie und Menopause berichten. Dies ist der „öffentliche Vortrag“ der DGE. Die Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS I und II) hat im vergangenen Jahr erstmals gezeigt,

### Berthold-Gedächtnis-Vorlesung

Am Donnerstag, den 6. März, wird von 12:15–13:00 Uhr die Berthold-Gedächtnis-Vorlesung von Herrn Professor Dr. Wieland B. Huttner gehalten. Professor Dr. Huttner hat in Hamburg Medizin studiert und war anschließend u. a. in der Arbeitsgruppe des Nobelpreisträgers Paul Greengard, in der er sich mit der posttranslationalen Modifikation von Proteinen beschäftigt hat. 1991 erhielt er einen Lehrstuhl für Neurobiologie der Mathematischen Naturwissenschaftlichen Fakultät an der Universität Heidelberg, wo er entscheidende Arbeiten zur Biogenese neurosekretorischer Vesikel geleistet hat. Seit 1998 ist er Gruppenleiter und Direktor am neuen Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden. Hier ist sein zentrales wissenschaftliches Thema die Neurogenese des zentralen Nervensystems, inklusive des viel diskutierten Themas Stammzellen.




Andy Warhol „Cologne Cathedral“

### Klinischer Fortbildungstag

Am Samstag, den 8. März, wird von 10:00h– 13:00 Uhr eine klinische Fortbildung stattfinden, die nicht nur für die Kongressteilnehmer, sondern auch für die Kollegen in der Region Rheinland gedacht ist. Sie soll aktuelle Querschnittsthemen und ihre klinische Relevanz praktisch zusammenfassen. Herr Professor Pfeilschifter aus Bochum wird die neue DVOO-Leitlinie für Osteoporose vorstellen. Herr Professor Lehnert aus Magdeburg bespricht die rationelle Diagnostik endokriner Hochdruckformen.

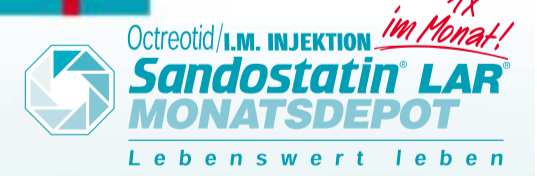
Herr Professor Mann aus Essen stellt dar, wie bei Schilddrüsenknoten zu verfahren ist. Herr Professor Habnfeld schließt den Vormittag mit aktuellsten Daten zur Prävention des Typ-2-Diabetes ab und wird die klinisch relevante Frage stellen: Wer – wann – wie?

Wir freuen uns, dass dieses Jahr die Tagung zusammen mit der Deutschen Menopause Gesellschaft stattfindet und möchten zu guter letzt unbedingt auf die Hot Topics am Freitag (6.3.) – dem EFES-Tag – sowie auf die Fortbildung für Assistenzberufe am Samstag hinweisen.



## Sandostatin® LAR bei Akromegalie – Biochemische Kontrolle und Tumorschrumpfung

*"All 27 tumors shrank after treatment with Octreotide. ... On the average, both microadenomas and macroadenomas regressed to almost half the pretreatment size after 24 weeks of Octreotide therapy."*



**Sandostatin® Wirkstoff:** Octreotidacetat. **Zusammensetzung:** Synthetisches Somatostatin-Analogon. Sandostatin® 50 µg/100 µg/500 µg: 1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält: Octreotidacetat 0,054–0,057/0,108–0,115/0,541–0,574 mg (entsprechend 0,050/0,100/0,500 mg Octreotid). Sandostatin® 1000 µg: 1 Mehrfachentnahmeflasche mit 5 ml Injektionslösung enthält: Octreotidacetat 1,082–1,147 mg (entsprechend 1,000 mg Octreotid). Sandostatin® 1500 µg/3 ml für Pen: 1 Karpule mit 3 ml Injektionslösung enthält: 1500–2055 µg Octreotidacetat (entsprechend 1500 µg Octreotid). Sonstige Bestandteile: D-Mannitol, Milchsäure, Natriumhydrogencarbonat, Wasser für Injektionszwecke. (Sandostatin 1000 µg und Sandostatin 1500 µg/3 ml für Pen zusätzlich Phenol). Sandostatin® LAR®-Monatsdepot 10/20/30 mg: 1 Durchstechflasche mit 241/482/723 mg Retardmikrokapseln enthält: 11,2/22,4/33,6 mg Octreotidacetat (entsprechend 10/20/30 mg Octreotid). Sonstige Bestandteile: D-Mannitol, Polyglykolsäure-co-milchsäure (45:55). 1 Ampulle mit 2 ml Suspensionsmittel enthält: Carmellose-Natrium, D-Mannitol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** 1. Zur symptomatischen Behandlung folgender endokriner Tumoren des Gastrointestinaltraktes: – metastasierende Karzinome mit den Merkmalen des Karzinoid-Syndroms wie Flush und schwere Durchfälle; – VIPome mit starken wässrigen Durchfällen; – Glukagonome mit entzündlicher Hauterkrankung durch das nekrotische, migratorische Erythem. Ein Einfluß des Arzneimittels auf das Tumor- oder Metastasenwachstum ist nicht nachgewiesen. 2. Zur Symptombehandlung und Senkung der Wachstumshormon-(GH) und Insulin-like-growth-factor-I-Plasmaspiegel bei Patienten mit Akromegalie, bei denen eine chirurgische Behandlung, Radiotherapie oder eine Behandlung mit einem Dopaminagonisten keinen Erfolg zeigte. Eine Sandostatin-Therapie ist ferner bei akromegalen Patienten angezeigt, die nicht bereit oder in der Lage sind, sich einem operativen Eingriff zu unterziehen, oder zur Überbrückung, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt. 3. Nur für Sandostatin 50 µg/100 µg/500 µg/1000 µg: Prophylaxe von postoperativen pankreatischen Komplikationen nach Pankreaschirurgie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Octreotidacetat und/oder gegen einen der sonstigen Bestandteile. Über die Anwendung von Sandostatin in der Schwangerschaft und in der Stillperiode liegen keine Erfahrungen vor. Sandostatin soll bei schwangeren oder stillenden Frauen nur aus zwingenden Gründen angewandt werden. **Nebenwirkungen:** Es können lokale Reaktionen wie Schmerz, ein Gefühl von Kribbeln, Stechen oder Brennen mit Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle auftreten. Solche Beschwerden dauern in der Regel nicht länger als 15 Minuten und sind weniger ausgeprägt, wenn Sandostatin vor der Injektion auf Zimmertemperatur gebracht wird. Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, krampfartige Bauchschmerzen, Flatulenz und zum Teil schwere Steatorrhoe. In seltenen Fällen können gastrointestinale Nebenwirkungen dem Bild eines akuten Darmverschlusses gleichen: starker epigastrischer Schmerz; druckempfindliches, gespanntes und geblähtes Abdomen. In seltenen Fällen wurde unter der Therapie mit Sandostatin über Haarausfall berichtet. In seltenen Fällen wurde über das Auftreten einer akuten Pankreatitis berichtet. Diese tritt im allgemeinen während der ersten Stunden oder Tage der Therapie mit Sandostatin auf und ist nach Absetzen von Sandostatin reversibel. Eine Pankreatitis kann auch bei Patienten auftreten, bei denen sich in der Langzeittherapie mit Sandostatin Gallensteine bildeten. Es liegen vereinzelte Meldungen vor über Leber- oder Gallenblasenfunktionsstörungen während einer Sandostatin-Behandlung. Die folgenden Beobachtungen wurden beschrieben: – Akute Hepatitis ohne Cholestase, wobei sich die Transaminasenwerte bei Absetzen der Medikation normalisierten. – Langsam zunehmende Hyperbilirubinämie, verbunden mit Erhöhung der alkalischen Phosphatase, der Gamma-Glutamyl-Transferase und, weniger ausgeprägt, der Transaminasen. – Gallensteinbildung durch Verminderung der Gallenblasenmotilität. Da bei Langzeitbehandlung mit Sandostatin in einigen Fällen über Gallensteinbildung berichtet wurde, empfiehlt es sich, vor und während der Sandostatin-Therapie in Abständen von 3 Monaten Ultraschalluntersuchungen der Gallenblase durchzuführen. Wegen seiner Hemmeffekte auf die Wachstumshormon-, Glukagon- und Insulinwirkung kann Sandostatin den Glukosestoffwechsel beeinflussen. Die postprandiale Glukosetoleranz kann durch Sandostatin verschlechtert werden. Dies kann in einigen Fällen zu postprandialer Hyperglykämie führen. In einigen Fällen kann bei chronischer Anwendung ein Zustand andauernder Hyperglykämie auftreten. Es liegen vereinzelte Meldungen über das Auftreten von Hypoglykämien unter Sandostatin vor. Sandostatin kann zu einer Verstärkung und Verlängerung hypoglykämischer Zustände führen, weil seine Hemmeffekte auf die Wachstumshormon- und Glukagon-Sekretion stärker ausgeprägt und von längerer Dauer sind als seine insulinsekretionshemmende Wirkung. Die Patienten müssen zu Beginn der Sandostatin-Behandlung und bei jeder Dosisänderung besonders sorgfältig überwacht werden. Nur für Sandostatin 50 µg/100 µg/500 µg/1000 µg und Sandostatin 1500 µg/3 ml für Pen: Sandostatin kann zu einer Verstärkung und Verlängerung hypoglykämischer Zustände führen, weil seine Hemmeffekte auf die Wachstumshormon- und Glukagon-Sekretion stärker ausgeprägt und von längerer Dauer sind als seine insulinsekretionshemmende Wirkung. Die Patienten müssen zu Beginn der Sandostatin-Behandlung und bei jeder Dosisänderung besonders sorgfältig überwacht werden. **Verschreibungspflichtig.** **Darreichungsformen und Packungsgrößen:** Sandostatin 50 µg/100 µg/500 µg: Ampullen zu je 1,0 ml Injektionslösung, OP mit 5 (N1) und 30 (N3) Ampullen. Sandostatin 1000 µg: Mehrfachentnahmeflasche zu 5 ml Injektionslösung, OP mit 1 (N1) und 10 (N2) Mehrfachentnahmeflasche(n). Sandostatin 1500 µg/3 ml für Pen: Karpulen zu je 3,0 ml Injektionslösung, OP mit 5 (N1) und 10 (N2) Karpulen. Sandostatin LAR-Monatsdepot 10/20/30 mg: Durchstechflasche mit 241/482/723 mg Retardmikrokapseln und Suspensionsmittel, OP mit 1 Durchstechflasche, 2 Ampullen mit je 2 ml Suspensionsmittel und 1 Injektionsset, bestehend aus einer 5 ml Spritze und 2 Nadeln (N1). Stand: Februar 2003 (MS 01/2). Novartis Pharma GmbH, 90327 Nürnberg. www.novartispharma.de

Quelle: "Primary Medical Therapy for Acromegaly" Bevan et al.; J Clin.Endocrinol.Metab. 2002; Vol.87:4554-4563  
"Guidelines for Acromegaly Management" Melmed et al.; J Clin.Endocrinol.Metab. 2002; Vol.87:4054-4058



Eine intakte Fortpflanzungsfähigkeit ist die essentielle Voraussetzung für den Erfolg jeder Säugetier-Spezies. Somit werden die natürlichen Vorgänge der Reproduktion schon seit mehreren Jahrzehnten durch assistierte Labortechniken zweckvoll unterstützt. Techniken wie die Insemination, die *In-vitro*-Fertilisation (IVF) und der Embryotransfer (ET) sind heute weit verbreitete Instrumente, um z. B. bei Nutztieren die Effizienz der Fortpflanzung zu steuern. Basierend auf empirischen Daten wurden erste praktische Durchbrüche erzielt, die heute die Grundlage einer zweckgerechten assistierten

## Die Reifung der Säugetier-Eizelle in vivo und in vitro

R. EINSPIANIER, FREISING

Reproduktionstechnologie darstellen. Momentan stellt die Molekularbiologie ein interessantes Spektrum von Techniken zur Verfügung, um die natürlich ablaufenden Prozesse während der Eizellreifung und Fertilisierung zu erfassen, hormonelle Zusammenhänge zu begreifen und nachfolgend auch für eine effiziente Verbes-

serung assistierter Reproduktionsmethoden nutzbar zu machen. Das Hormon LH initiiert bekanntlich bei den Säugern die finale Oozyten-Reifung durch die Weiterführung der Meiose bis zur Metaphase II, die zytoplasmatische Reifung und letztendlich die Auslösung der Ovulation, wobei die genauen Mechanismen noch nicht vollständig



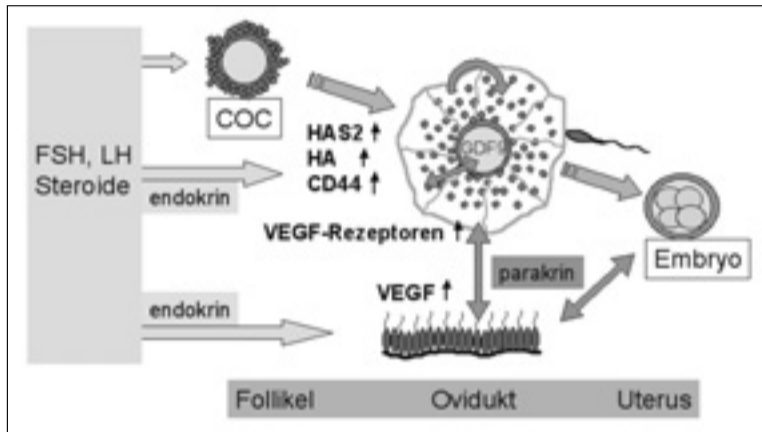
Priv.-Doz. Dr. Ralf Einspanier

verstanden werden. So wurden in den letzten Jahren diverse lokale Wachstumsfaktorsysteme bei verschiedenen Mammaliern charakterisiert und deren mögliche Beziehung zur Eizellreifung evaluiert. Eine komplexe zelluläre Kommunikation zwischen den an der Reproduktion beteiligten somatischen Zellen (Follikel-, Eileiter- und Uterus-Epithelien) und der Eizelle deutet sich bei der Aktion verschiedener Wachstumsfaktoren (z. B. FGF, VEGF) und deren Rezeptoren an, sowie bestimmten extrazellulären

Matrix-Bestandteilen (ECM). Einige der zwischen einer natürlichen Entwicklung (*in vivo*) und der *In-vitro*-Reifung erkannten divergierenden Synthese-Leistungen konnten am Beispiel des Vaskularendothel-Wachstumsfaktors VEGF im Rindermodell näher analysiert werden. Weiterhin konnte das Hyaluronsäure-produzierende System (HAS) um die reifende bovine Oozyte molekular detailliert charakterisiert und dessen hormon-abhängige Regulation typisiert werden. Erste praktische Umsetzungen unserer Ergebnisse führten durch z. B. exogene Zusätze von VEGF oder Hyaluronsäure während der finalen Eizellreifung *in vitro* zu praxisrelevanten Empfehlungen im Rahmen der *In-vitro*-Maturierung (IVM) von Rindereizellen. Daraus ergeben sich redundante Netzwerke von lokal (parakrin) interagierenden Wirkkaskaden, die zur

erfolgreichen Reifung der Eizelle führen und die Grundlage für eine gesicherte Fortpflanzung der Spezies legen (Abb.). Durch die Ergebnisse solcher zellbiologischen Forschungen an weiblichem Reproduktionsgewebe können physiologische Fragestellungen beantwortet und moderne assistierte Fortpflanzungsmethoden weiter optimiert werden. Dabei lässt sich schon jetzt erkennen, dass neben ähnlichen endokrinen Mechanismen aber für jede Tierart sehr differenzielle Ausprägungen solcher lokalen Wirkkaskaden vorhanden sind, die eine detaillierte Beschreibung für jede Spezies erforderlich macht. Erst das Verständnis dieser biologischen Systeme erlaubt eine gezielte metabolische Steuerung (*in vivo* versus *in vitro*). Wir erhoffen uns aus weiterführenden Forschungen sowohl zur Reifung der Säugereizelle als auch zur embryo-maternalen Interaktion wichtige Impulse für die Erforschung der Reproduktionsbiologie, was immer auch zur praktischen Nutzung im Rahmen der assistierten Reproduktion führen wird.

**Korrespondenzadresse:**  
Priv.-Doz. Dr. Ralf Einspanier  
Institut für Physiologie  
TUM Freising  
Weißenstephaner Berg 3  
85354 Freising  
einspani@wzw.tum.de



Biochemisches Netzwerk (VEGF und HA während der finalen Reifung boviner COC).

Dabei wäre dies alles sehr einfach, wenn man nur am späten Abend den Kortisolwert im Speichel messen würde. Reincke und Allolio, damals noch in Köln, hatten die Messung von Speichelprofilen frühzeitig in die Cushingdiagnostik einbezogen und bereits 1992 publiziert. Inzwischen wurde die Speichelprobengewinnung (es wird nicht gespuckt sondern in einem Watteröllchen gesammelt) und die Messung vereinfacht. So haben wir in Hamburg seit 1988 keinen Cushingpatienten mehr ohne diese Messung operiert. Wir haben damit weltweit die meisten Patientendaten bei Kindern und Erwachsenen gesammelt, an die nur noch das National Institute of Health (NIH) herankommt, das im Jahr 2002 eine Publikation zu diesem Thema im JCEM vorgelegt hat. Mit fast identischem Ergebnis, wie hier von uns auf einem Poster (P098) dargestellt, kommt dort Frau Dr. Niemann zu dem Ergebnis, dass eine Messung um 23.00 Uhr gegenüber einem großen Normalkollektiv die Diagnose Cushing bestätigt oder ausschließt. Wir haben aus praktischen Gesichtspunkten wegen unseres relativ großen Anteils von Kindern den Wert für 22.00 Uhr standardisiert. Ein besonderer Vorteil ist, dass das freie Kortisol im Speichel gemessen wird und somit auch die Einnahme der „Pille“ nicht stört.

Allerdings ist nicht jede der üblichen Kortisol-Messmethoden für den Speicheltest geeignet. Ist nun die Verdachtsdiagnose Cushingssyndrom durch eine weitere Kontrollmessung des Kortisols im Speichel um 22.00 Uhr erhärtet, erfolgt zur Einleitung der Differentialdiagnose nun auch eine Blutabnahme für Kortisol und ACTH parallel zu einer Speichelmessung vor dem Frühstück. Der Dexamethason Kurztest mit Einnahme von 2 mg um 23.00 Uhr sichert den Hyperkortizismus

DIFFERENTIALDIAGNOSE DES CUSHINGSYNDROMS:

## Welche Untersuchungen braucht der Neurochirurg wirklich?

D. K. LÜDECKE, HAMBURG

**Das Cushingssyndrom ist bekanntlich eine seltene Krankheit mit vielfältigen konsekutiven Begleiterkrankungen wie Hochdruck, Diabetes mellitus, Haut- und Knochen- und Muskelschwund, sowie der charakteristischen stammbetonten Adipositas, die eigentlich schnell zur Verdachtsdiagnose führen sollte. Leider wird in Deutschland nach Konsultierung eines Arztes wegen Cushingssymptomen erst im Mittel nach einer Latenz von fünf Jahren die Diagnose gestellt.**

zusätzlich ab. Findet sich schon in diesem Test eine partielle Senkung im Vergleich zum Kontrollwert um 8.00 Uhr, wird der hypophysäre Cushing schon sehr wahrscheinlich. Sonst wird noch der 8 mg Dexamethason-Test durchgeführt. Bei normalem und leicht erhöhtem ACTH-Plasmaspiegel handelt es sich wahrscheinlich um einen ACTH-abhängigen hypophysären Cushing. Steigt nun noch das ACTH oder einfacher und preiswerter das Speichelkortisol nach Injektion des Corticotropin Releasingfaktors (CRH) an, ist die Trias für den hypophysären Cushing erfüllt. Der primäre Nebennieren-Cushing (Adenom, Karzinom) wurde schon durch das ACTH im Blut ausgeschlossen. Nun ist auch die Möglichkeit einer ektopten ACTH-Bildung, meist aus einem semimaligen Tumor, äußerst unwahrscheinlich.

Erst jetzt erfolgt eine cranielle Magnetresonanztomographie (cMRT) mit Dünnschicht-Untersuchung des Hypophysenbereichs mit und ohne Kontrastmittel mindestens in koronarer und seitlicher Schnittführung. Auch bei bester Technik und sicher vorhandenem Mikroadenom zeigt sich nur bei etwa der Hälfte ein meist seitlich in der Hypophyse gelegene Raumforderung von 1–9 mm Durch-

messer. Winzige Adenome von weniger als 4 mm sind meist nicht zu erkennen und sie werden auch nach weiteren 3–5 Jahren kaum größer sein. Findet sich auf den Bildern für den erfahrenen Neurochirurgen ein Hinweis für ein Adenom, kann die Indikation zur transnasalen Hypophysenoperation gestellt werden. Hier sei nochmals betont: entscheidend sind die endokrinologischen Ergebnisse. Bleiben hier Unklarheiten und/oder ist kein bildlicher Hinweis für ein Hypophysenadenom gegeben, können eingreifendere Untersuchungen mit einer Katheteri-



Dr. Dieter K. Lüdecke

sierung der von der Hypophyse drainierenden Venen zur Messung der ACTH-Spiegel Klarheit schaffen. Hierbei sollten dann gleichzeitig zwei Ziele erreicht werden: der Ausschluss einer nicht von der Hypophyse ausgehenden ACTH-Quelle und im positiven Fall die genaue Lokalisierung des winzigen Adenoms in der Hypophyse. Zunächst erschien nach Publikationen aus dem NIH von der Gruppe um den Neurochirurgen E. Oldfield das „bilateral inferior petrosal sampling“ (IPSS) mit gleichzeitiger CRH-Stimulierung geeignet. Die erste Publikation 1985 kam auf

100 % Genauigkeit. Zehn Jahre später waren es, von derselben Gruppe publiziert, nur noch 60 %. Die Unterscheidung vom seltenen Cushing mit ektopter ACTH-Sekretion lag nach unseren Erfahrungen auch nicht bei 100 %. Bereits 1989 hatten wir wegen der schlechten Lokalisierung durch IPSS aufgrund unserer Erfahrung eine Methode zur direkten Blutabnahme während transnasalen Hypophysenoperationen aus dem direkt der Hypophyse benachbarten Sinus cavernosus entwickelt und in „Neurosurgery“ publiziert. Allerdings ist diese Methode technisch schwierig und nur zu 75 % sicher. Deshalb waren wir froh über die technischen Entwicklungen bei den Neuroradiologen, die in der Gruppe von Dr. Teramoto in Japan 1993 eine Katheterisierung des Sinus cavernosus mit beidseitiger ACTH-Bestimmung und guten Lokalisierungsergebnissen vorstellten. Wir nahmen mit dem Leiter der Neuroradiologie in Hamburg (Prof. Zeumer) diese Methode 1999 auf und kommen damit wie Dr. Teramoto auf eine Lokalisationsgenauigkeit der Mikroadenome von 91 %. Der Eingriff wird durch den Wegfall der CRH-Stimulation kürzer. Deshalb konnten wir bei Kindern in Narkose die Auswertung direkt bei liegendem Führungskatheter durchführen. Komplikationen sind bisher nicht zu beklagen.

Somit ergibt sich für uns für die Vorbereitung der Patienten mit Cushing für die Hypophysenoperation das Diagnoseschema wie in der Tabelle dargestellt.

**Korrespondenzadresse:**  
Dr. Dieter K. Lüdecke  
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf  
Neurochirurgische Klinik  
Leiter Bereich Hypophysenchirurgie  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg  
luedecke@plexus.uke.uni-hamburg.de

### Tab.: Diagnostik des M.Cushing

**Speichelkortisol um 22.00 Uhr erhöht = Cushing**

1. ACTH normal - erhöht
2. Dexamethason 8 mg partielle Suppression
3. CRH-Simulation von ACTH oder Speichelkortisol = Trias des hypophysären Cushing

**MRT der Hypophyse negativ - weitere Diagnostik:**

- Katheter des Sinus cavernosus bds. > 90 % Lokalisierung bei winzigen Adenomen oder Ausschluss ektopter Genese
- Bilaterale Katheter des Sinus petrosus inferior unsichere TU-Lokalisation, störanfällig bei Vorbehandlung, aufwendiger, Komplikationen beschrieben

## Blackwell Verlag: Zeitschriften online

Die meisten Fachzeitschriften des Blackwell Verlags stehen jetzt auch als Volltext-Online-Version zur Verfügung. Der neue Online-Service Blackwell Synergy ermöglicht den Zugang zu über 400 Zeitschriftentiteln als Volltext in HTML- und PDF-Format. Das System unterstützt die Recherche durch umfangreiche Suchfunktionen und Verlinkung der Artikel (auch zu MEDline, CrossRef). Dabei ist die Nutzung der Abstracts kostenfrei. Für weitere Informationen über Blackwell Synergy, einschließlich der Gebühren, besuchen Sie uns bitte unter

[www.blackwell-synergy.com](http://www.blackwell-synergy.com)

Blackwell Verlag GmbH  
Kurfürstendamm 57, 10707 Berlin  
Telefon (030) 32 79 06-24, Telefax (030) 32 79 06-44  
Internet: <http://www.blackwell.de>

Mit Blackwell Synergy können Sie:

- die Volltext Zusammenfassungen unserer Zeitschriften kostenlos einsehen. Abonnenten haben dann Zugang zum gesamten Artikel im Volltext-HTML-Format, der eingebaute Links zu Abbildungen, Tabellen und Literaturhinweisen enthält.

- eine Volltextsuche ausführen in einer bestimmten Zeitschriftenausgabe, einer Zeitschrift oder allen Zeitschriften. Eine komplexe Suche mit Hilfe der Operatoren AND, OR, NOT und NEAR ist ebenfalls möglich.
- Zugänge zu einzelnen Artikeln über unser Dokumentenlieferiesystem erhalten. Zahlungen erfolgen über ein Konto oder Kreditkarte.
- bibliographische Datenbanken wie MEDLINE® und ISI® besuchen. Diese können Sie nach verwandten Artikeln oder Artikeln des gleichen Autors durchsuchen.
- hochauflösende Abbildungen und Tabellen ansehen.
- eine PDF-Version des Artikels ausdrucken.
- Lesezeichen aufsuchen und gesicherte Suchergebnisse

erneut einsehen mit Hilfe einer individuellen Benutzeranpassung der Homepage.

- den Blackwell Synergy Mitteilungsdienst beauftragen, die aktuellen Inhaltsverzeichnisse mit Links zu den Online Zusammenfassungen per E-Mail zu schicken.

Blackwell Synergy gestattet auch Nichtabonnenten den Zugang zu einzelnen Artikeln über unser Dokumentenlieferiesystem.

**Blackwell Synergy**

Der erste Schritt des Estradiolabbaus stellt die Umwandlung von Östradiol zu Östron durch Oxidation in der C17-Position dar, ein Prozess der reversibel ist. Das Gleichgewicht begünstigt jedoch weitgehend die Östronbildung. Von Östron aus erfolgt der weitere Abbau auf zwei unterschiedlichen Wegen, nämlich durch Hydroxylierungen des A-Ringes einerseits und des D-Ringes andererseits.

**Wirkung unterschiedlicher Enzymsysteme**

Die Produkte der beiden Metabolisierungswege entstehen mit Hilfe zweier getrennter Enzymsysteme. Sie können, wenn einmal gebildet, nicht zu Östron zurückreduziert werden. Beim A-Ringabbau entstehen als Hauptmetabolite 2-Hydroxyöstron und 4-Hydroxyöstron, beim D-Ringabbau 16 $\alpha$ -Hydroxyöstron und 16-Östriol. Diese Metabolite nehmen im menschlichen Organismus den größten Anteil am Abbauprozess ein. Bei den meisten Östrogenmetaboliten erfolgt als zusätzlicher Abbauschritt die Konjugierung entweder durch Glucuronisierung, durch Sulfatierung oder durch Methylierung.

Einzelne Arbeiten wiesen schon in den 60iger Jahren des letzten Jahrhunderts daraufhin, dass den Metaboliten biologisch aktive Wirkungen zuzuschreiben sind, insbesondere beim Krebsgeschehen.

In der vorliegenden Studie wurde die Wirkung von 13 Estradiolmetaboliten auf die Proliferation einer Estrogenrezeptor-positiven und -negativen humanen Brustkrebszell-Linie untersucht und mit derjenigen der Mutter-

**HEMMUNG DER PROLIFERATION HUMANER BRUSTKREBSZELLEN:**

# Estradiolmetabolite vergleichbar mit Tamoxifen

H. SEEGER, D. WALLWIENER, A. O. MUECK, TÜBINGEN

| Substanz                | IC <sub>50</sub> -Wert | Substanz | IC <sub>50</sub> -Wert |
|-------------------------|------------------------|----------|------------------------|
| E2                      | > 100 $\mu$ M          |          |                        |
| Tamoxifen               | 27 $\mu$ M             |          |                        |
| <b>A-Ringmetabolite</b> |                        |          |                        |
| 2-OHE1                  | 90 $\mu$ M             | 2-MeOE1  | 33 $\mu$ M             |
| 2-OHE2                  | 70 $\mu$ M             | 2-MeOE2  | 95 $\mu$ M             |
| 4-OHE1                  | 30 $\mu$ M             | 4-MeOE1  | > 100 $\mu$ M          |
| 4-OHE2                  | 70 $\mu$ M             | 4-MeOE2  | 70 $\mu$ M             |
| 2-OHE3                  | > 100 $\mu$ M          | 2-MeOE3  | > 100 $\mu$ M          |
| <b>D-Ringmetabolite</b> |                        |          |                        |
| E1                      | > 100 $\mu$ M          |          |                        |
| E3                      | > 100 $\mu$ M          |          |                        |
| 16-OHE1                 | 95 $\mu$ M             |          |                        |

| Substanz                | IC <sub>50</sub> -Wert | Substanz | IC <sub>50</sub> -Wert |
|-------------------------|------------------------|----------|------------------------|
| E2                      | > 100 $\mu$ M          |          |                        |
| Tamoxifen               | 18 $\mu$ M             |          |                        |
| <b>A-Ringmetabolite</b> |                        |          |                        |
| 2-OHE1                  | > 100 $\mu$ M          | 2-MeOE1  | 46 $\mu$ M             |
| 2-OHE2                  | 16 $\mu$ M             | 2-MeOE2  | 50 $\mu$ M             |
| 4-OHE1                  | 38 $\mu$ M             | 4-MeOE1  | > 100 $\mu$ M          |
| 4-OHE2                  | 78 $\mu$ M             | 4-MeOE2  | > 100 $\mu$ M          |
| 2-OHE3                  | > 100 $\mu$ M          | 2-MeOE3  | > 100 $\mu$ M          |
| <b>D-Ringmetabolite</b> |                        |          |                        |
| E1                      | > 100 $\mu$ M          |          |                        |
| E3                      | > 100 $\mu$ M          |          |                        |
| 16-OHE1                 | > 100 $\mu$ M          |          |                        |

substanz und des Antiöstrogens Tamoxifen verglichen.

**Methodik**

4-Hydroxytamoxifen, Estradiol und die Metaboliten 2-Hydroxyöstron, 2-Hydroxyestradiol, 2-Hydroxyöstriol, 4-Hydroxyöstron, 4-Hydroxyestradiol, 2-Methoxyöstron, 2-Methoxyestradiol, 4-Methoxyöstron, 4-Methoxyestradiol, 2-Methoxyöstriol, Estron, Estriol und 16 $\alpha$ -Hydroxyöstron wurden getestet. MCF-7, eine estrogenrezeptor-positive Zell-Linie, und MDA-MB 231, eine rezeptor-negative Zell-Linie, wurden für die Versuche verwendet. Die Zellen wurden mit den Steroiden im Konzentrationsbereich von 3,1 bis 100  $\mu$ M für

vier Tage behandelt. Die Proliferationsrate wurde mittels des ATP-Chemosensitivitätsassays bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Logarithmierung mittels T-Test.

**Ergebnisse**

Der IC<sub>50</sub>-Wert für Estradiol war > 100  $\mu$ M für beide Zell-Linien. Für Tamoxifen lagen die Werte bei 27  $\mu$ M für MCF-7 und bei 18  $\mu$ M für MDA-MB 231 Zellen. Die hydroxylierten A-Ringmetaboliten und ihre methylierten Produkte zeigten IC<sub>50</sub>-Werte im Bereich von 30 bis 95  $\mu$ M für MCF-7 Zellen und im Bereich von 38 bis > 100  $\mu$ M für MDA-MB 231 Zellen. Die niedrigsten Werte fanden sich für 2-Methoxyöstron und 4-Hydroxyes-

tron. Die IC<sub>50</sub>-Werte der D-Ringmetaboliten Estron, Estriol und 16 $\alpha$ -Hydroxyöstron lagen im Bereich der Werte von Estradiol.

**Diskussion**

Verschiedene neuere Untersuchungen auf dem Gebiet des Krebsgeschehens zeigten auf, dass Estradiolmetabolite existieren, die proliferative, aber auch Estradiolmetabolite, die antiproliferative Eigenschaften aufweisen. In diesem Zusammenhang kristallisierte sich heraus, dass speziell ein Estradiolmetabolit, nämlich 2-Methoxyestradiol (2ME), von großem Interesse sein dürfte, da gezeigt werden konnte, dass 2ME über verschiedene Mechanismen das Wachstum von Brust-

krebszellen hemmen kann, unabhängig vom Rezeptorstatus.

Unsere Experimente zeigten für den Estradiolmetaboliten 2-Methoxyestradiol die bereits bekannte antiproliferative Eigenschaft unabhängig vom Rezeptorstatus. Auch für Tamoxifen konnte dies gezeigt werden; die Hemmung von rezeptornegativen Brustkrebszellen durch Tamoxifen *in vitro* ist bereits bekannt. Erstmals wurde nachgewiesen, dass die Proliferation von humanen rezeptorpositiven und -negativen Brustkrebszell-Linien durch bestimmte Estradiolmetabolite in ähnlicher Stärke gehemmt wird wie durch Tamoxifen. Dabei ist die Wirkstärke für die hydroxylierten A-Ringmetaboliten höher als für die D-Ringmetaboliten. Die Methylierung der A-Ringmetaboliten hatte keine negative Auswirkung.

Über den genauen Mechanismus der antiproliferativen Metabolitenwirkung ist noch wenig bekannt. Für 2ME werden unter anderem apoptotische Eigenschaften mit Stimulierung der p53-Expression diskutiert.

Diese Metaboliten sollten daher in der adjuvanten endokrinen Therapie des Mammakarzinoms getestet werden, da zu erwarten ist, dass sie besser verträglich sind als Zytostatika und Tamoxifen und gleichzeitig eine geringe estrogene Aktivität im reproduktiven Bereich aufweisen.

**Literatur beim Verfasser**

**Korrespondenzadresse:**  
**Priv.-Doz. Dr. Harald Seeger**  
**Schwerpunkt für Endokrinologie und Menopause, Universitäts-Frauenklinik Calwerstr. 7**  
**72076 Tübingen**  
**endo.meno@med.uni-tuebingen.de**

**DIE FUNKTIONELLE MUSKEL-KNOCHEN-EINHEIT IM KINDES- UND JUGENDALTER:**

# Konsequenzen für Prävention und Diagnostik der Osteoporose

E. SCHÖNAU, KÖLN

**Die Osteoporose ist die häufigste Knochenerkrankung in den industrialisierten Ländern. Mit dem Anstieg der Lebenserwartung lässt sich eine deutliche Zunahme der Osteoporoseerkrankungen und ihrer Folgen nachweisen. Im Vordergrund der bisherigen Strategien zur Osteoporoseprävention standen Maßnahmen zur Vermeidung des altersbedingten Knochenverlustes. Die osteologische Forschungsgruppe der Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde der Universität zu Köln beschäftigt sich seit zehn Jahren mit der Frage, ob ein optimaler Knochenaufbau im Kindes- und Jugendalter ein wesentlicher Beitrag zur Prävention der Altersosteoporose sein kann.**

Aufbauend auf den Arbeiten des deutschen Anatomen *Julius Wolff*, der bereits 1892 beschrieben hat, dass sich die Knochen den äußeren Belastungen bzw. Kraftinflüssen anpassen, und auf den Arbeiten von *Harold Frost*, der die Gesetze der Knochenregulation in den letzten 50 Jahren beschrieben hat, wurde von der Kölner Arbeitsgruppe der Einfluss der Muskulatur auf die Entwicklung der Knochenfestigkeit untersucht. In Zusammenarbeit mit dem Forschungsinstitut für Kinderernährung in Dortmund untersuchte die Arbeitsgruppe der Universitäts-Kinderklinik Köln unter der Leitung von *Prof. Dr. Eckhard Schönau* mit neuen computertomographischen Methoden die Knochen- und Muskelentwicklung von gesunden Kindern und Jugendlichen. Untersucht wurde die Entwicklung der Knochendichte, der Knochengeometrie, Knochenfestigkeit, Muskelmasse und Muskelkraft. Es konnte gezeigt werden, dass der Aufbau der Muskelmasse und der Muskelkraft den wichtigsten Einfluss auf die Zunahme der Knochenfestigkeit im Kindes- und Jugendalter hat. Die sogenannte Knochendichte wird nicht beeinflusst.

**Einfluss der Muskulatur**

Die Forschungsergebnisse haben wesentlich dazu beigetragen, dass die

bisherigen Vorstellungen über die sogenannte Knochendichte überarbeitet werden müssen. Die Knochendichte stellt eine Naturkonstante dar. Im Kindes- und Jugendalter zeigen sich gegenüber den Erwachsenenwerten keine Unterschiede. Unter dem Einfluss der Muskulatur verändert sich stattdessen die Knochengeometrie. Die Knochenwandung wird dicker und der Knochen gewinnt dadurch an Festigkeit. Die Ergebnisse zeigen, dass die Muskelmasse und die Muskelkraft den größten Einfluss auf die optimale Entwicklung der Knochenfestigkeit im Kindes- und Jugendalter haben. Ferner weisen die Daten darauf hin, dass die Entwicklung des Muskel- und Skelettsystems im wesentlichen nach der Pubertät abgeschlossen ist. Die neuartige kombinierte Untersuchung von Muskulatur und Skelettsystem im Sinne einer diagnostischen Einheit zeigt bei verschiedenen Patientengruppen mit chronischen Erkrankungen, dass der vorhandene „Knochenmangel“ bzw. die verminderte Knochenfestigkeit durch eine verminderte Muskelentwicklung bedingt ist. Durch die kombinierte Untersuchung der Einheit Muskel-Knochen ist es nun möglich, auch Aus-



**Prof. Dr. Eckhard Schönau**

sagen über Ursache und Wirkung durchzuführen. In den meisten Fällen mit Osteoporoseerkrankungen liegt ursächlich eine unzureichende Muskelentwicklung bzw. ein krankheitsbedingter Muskelverlust und nachfolgend Knochenverlust vor. Die Untersuchungsergebnisse bei den gesunden Kindern und bei Kindern und Jugendlichen mit verschiedenen chronischen Erkrankungen zeigen, dass die Diagnostik und Therapie von Muskelerkrankungen eine größere Rolle spielen sollte. Mit den beschriebenen Untersuchungsergebnissen der Kölner Arbeitsgruppe liegt jetzt eine umfangreiche Datengrundlage zur quantitativen Beurteilung der Entwicklung des Muskel- und Skelettsystems bei „gesunden“ und kranken Kindern und Jugendlichen vor.

**Fazit und Ausblick**

Die eingesetzten Messmethoden erlauben zukünftig eine exaktere Bestimmung der Knochenfestigkeit anhand der Knochengeometrie. Die isolierte Bestimmung der Knochendichte ist unzureichend zur Analyse des Zusammenspiels von Muskel und Knochen und zur Identifizierung der

Krankheitsursache bei Osteoporose (Muskelmangel versus metabolische Störung). Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigen eindeutig, dass die Bewertung der Muskulatur den gleichen Stellenwert haben muss wie die Analyse des Skelettsystems. Ein unzureichender Muskelaufbau bzw. Muskelverlust bei konsumierenden Erkrankungen oder körperliche Inaktivität führen zu Muskelmangel.

Ein optimaler Muskelaufbau im Kindes- und Jugendalter und Muskel-erhalt im Erwachsenenalter werden zukünftig eine herausragende Rolle in der Prävention von Skeletterkrankungen darstellen. Die Umsetzung dieser

Erkenntnisse wird in einer Zeit der zunehmenden körperlichen Inaktivität (Fernsehkonsument) in der Gesundheitserziehung in den Kindergärten und Schulen, aber auch Altenheimen, eine wichtige Rolle zum Aufbau und Erhalt eines leistungsfähigen Muskel- und Skelettsystems für unsere Bevölkerung spielen.

**Korrespondenzadresse:**  
**Prof. Dr. Eckhard Schönau**  
**Universitäts-Kinderklinik Joseph-Stelzmann-Str. 9**  
**50931 Köln**  
**Eckhard.Schoenau@medizin.uni-koeln.de**



Helmut Schatz (Hrsg.)  
**Diabetologie kompakt**  
**Grundlagen und Praxis**

2., aktualisierte und erweiterte Auflage mit Berücksichtigung der Evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft

2002. 414 Seiten mit 47 Abbildungen und 80 Tabellen. 17 x 24 cm. Gebunden.  
 € 54,95 / sFr 95,-  
 ISBN 3-89412-523-3

In der aktualisierten und erweiterten 2. Auflage dieses Buches sind alle wichtigen, neuen Resultate und Entwicklungen der vergangenen 12 Monate berücksichtigt. Es wurde an die inzwischen erschienenen neuen, Evidenzbasierten Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft angepasst.

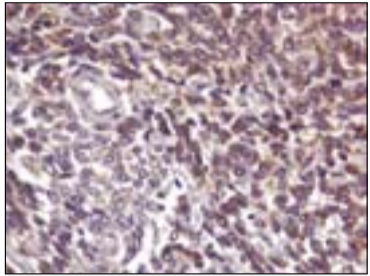
Preisstand: 3/2003

**In allen Buchhandlungen erhältlich!**  
 Blackwell Verlag GmbH · Kurfürstendamm 57, 10707 Berlin  
 Tel.: 030 / 32 79 06-27 · Fax: 030 / 32 79 06-944  
 e-mail: vertrieb@blackwell.de · http://www.blackwell.de



Die Entwicklung einer Hypoglykämie im Rahmen eines Tumorleidens ist entweder auf eine tumorbedingte Hypersekretion von Insulin oder auf insulinunabhängige Mechanismen zurückzuführen. Die Tumoren, die diesen zwei Formen der Hypoglykämie zugrunde liegen, lassen sich in vier Gruppen aufteilen:

- Insulin-seziernde Tumoren des Pankreas,
- maligne hämatologische Neoplasien (Myelom, Lymphom und Leukämie),
- ausgedehnt hepatisch metastasierende Tumoren und
- Tumoren mit der Produktion und Sekretion von Insulin-like Growth Factor II (IGF-II). Diese Entität wird heutzutage auch als Nicht-Inselzell-tumor-Hypoglykämie (NICTH) bezeichnet.



**Abb. 1: Solitär fibröser Tumor der Pleura mit immunhistologischer Expression von IGF-II.**

Insulin-seziernde Tumoren des Pankreas (Insulinome) sind die häufigste Ursache einer tumorbedingten Hypoglykämie. Ihre Inzidenz liegt bei 0,5–1 Patient pro Million Einwohner pro Jahr. Extrapancreatische Insulin-seziernde Tumoren sind Raritäten.

Die Pathogenese einer Hypoglykämie, die im Zusammenhang mit hämatologischen Neoplasien auftritt, ist bislang weitgehend ungeklärt und möglicherweise multifaktoriell. Es wurde sowohl die Sekretion einer großen

## HYPERSEKRETION VON INSULIN ODER INSULINUNABHÄNGIGE MECHANISMEN:

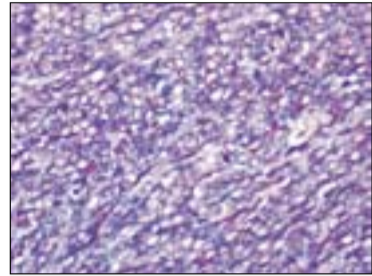
# Tumorspektrum bei tumorinduzierter Hypoglykämie

G. KLÖPPEL, KIEL

Variante des IGF-II als auch das Auftreten von Insulin-Rezeptorantikörpern diskutiert.

Hypoglykämien im Zusammenhang mit ausgedehnt metastasierenden Tumoren sind in den meisten Fällen auf ein Leberversagen bei massiver Lebermetastasierung zurückzuführen. Die Mechanismen, die in diesen Fällen im Einzelnen eine Rolle spielen, sind unbekannt.

Die Gruppe der Tumoren, die mit



**Abb. 2: Solitär fibröser Tumor der Pleura: In-situ-Hybridisierung für IGF-II mRNA.**

einer NICTH assoziiert sind, umfassen mesenchymale Tumoren sowie Karzinome. Die wichtigsten und häufigsten mesenchymalen Tumoren, die Ursache einer NICTH sein können, sind solitär fibröse Tumoren, Hämangioperizytome, Fibrosarkome und Leiomyosarkome. Unter den Karzinomen steht das hepatozelluläre Karzinom im Vordergrund.

Wegen ihrer relativ häufigen Assoziation mit einer NICTH sind die solitär fibrösen Tumoren von besonderem

Interesse. Diese Tumoren sind früher auch als benigne Mesotheliome bezeichnet worden, da sie überwiegend in Verbindung mit der Pleura entstehen. Im Nachhinein müssen viele Tumoren, die früher als mediastinale Leiomyosarkome, Fibrosarkome oder Hämangioperizytome angesehen wurden, wahrscheinlich

den solitär fibrösen Tumoren (SFT) zugerechnet werden. In drei großen Serien von pleuralen-mediastinalen SFTs liegt die Häufigkeit zwischen 4 und 8 %. Die meisten der Hypoglykämie-assoziierten Tumoren waren über 10 cm große Tumoren.

Pathophysiologisch spielt in den meisten Fällen von NICTH, seien es mesenchymale oder epitheliale Tumoren, die Produktion und Sekretion von IGF-II eine Rolle. Sowohl IGF-I als auch IGF-II ähneln strukturell dem Proinsulin. Sie zirkulieren im Blut gebunden an bestimmte Proteine, die den Namen IGFBP tragen. Sie bilden



Prof. Dr. Günter Klöppel

einen 150 kD schweren Komplex mit IGFBP. Im Serum von Patienten mit NICTH läßt sich in den meisten Fällen ein erhöhter Spiegel von IGF-II (meistens als „big“ IGF-II) nachweisen. Die IGF-I Spiegel sind dagegen erniedrigt.

IGF-II kann immunhistologisch in normalen Nebennierenrinden- und Leberzellen nachgewiesen werden. Dies ist auch in NICTH-assoziierten Tumoren möglich. Solitäre fibröse Tumoren und Hämangioperizytome enthalten in etwa 70 % immunhistologisch darstellbares IGF-II (Abb. 1). Die mRNA für IGF-II kann in 80 % durch In-situ-Hybridisierung nachgewiesen werden (Abb. 2). Generell sind Tumoren, die mehr als 10 cm groß sind, häufiger für IGF-II positiv als kleinere Tumoren. Leider korreliert jedoch die immunhistologische Expression von IGF-II nicht direkt mit der Entwicklung eines Hypoglykämie-Syndroms, da IGF-II auch in Tumoren

ohne Hypoglykämie darstellbar ist. Es ist jedoch damit möglich, bei klinisch bekanntem Hypoglykämie-Syndrom in Frage kommende Tumore funktionell zu charakterisieren. Die weitere Klassifikation der Tumoren richtet sich nach dem histologischen Phänotyp sowie seiner Einordnung als benign oder maligner Tumor.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Tumoren, die eine NICTH verursachen, sehr selten sind. Meistens handelt es sich bei diesen Tumoren um mesenchymale Neoplasien, unter denen der solitäre fibröse Tumor der Pleura besonders häufig vertreten ist. Unter den epithelialen Tumoren mit Tumorhypoglykämien sind vor allen Dingen die hepatozellulären Karzinome und gelegentlich Nebennierenrindentumoren zu nennen. Die Pathogenese der NICTH findet in den allermeisten Fällen ihre Erklärung durch eine Produktion und Sekretion von IGF-II durch den Tumor. IGF-II kann immunhistologisch und durch In-situ-Hybridisierung in den Tumorzellen nachgewiesen werden.

### Literatur beim Verfasser

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Günter Klöppel  
Institut für Allgemeine Pathologie  
und Pathologische Anatomie  
Univ.-Klinikum Schleswig-Holstein,  
Campus Kiel  
Michaelisstr. 11, 24105 Kiel  
gkloeppe@path.uni-kiel.de

## CORTICOTROPIN RELEASING HORMONE (CRH):

# An Autocrine Hormone that Promotes Lipogenesis in Human Sebocytes

CH. C. ZOUBOULIS, BERLIN, ET AL.

The skin is strategically located as a barrier between the external and internal environments being permanently exposed to noxious stressors. To effectively deal with such damaging signals the skin exhibits a highly organized CRH / POMC system which is analogous to the hypothalamus / pituitary / adrenal axis. Activation of this pathway by stress-sensing cutaneous signals, mainly proinflammatory cytokines, proceeds through the production and release of CRH from keratinocytes, melanocytes, endothelial cells, and der-

mal nerves which stimulates skin cell CRH receptors in paracrine and autocrine manners. CRH synthesis in melanocytes is up-regulated by ultraviolet radiation B and down-regulated by dexamethasone. Interestingly, CRH receptors in human sebocytes can be regulated by several other downstream hormones, mainly by testosterone, estrogens, and GH. CRH enhances the production and secretion of the POMC peptides  $\alpha$ -MSH, ACTH, and  $\beta$ -endorphin, especially in keratinocytes, melanocytes, endothelial cells and cutaneous nerves

by a complex multistep process that requires POMC processing by prohormone convertases. These enzymes are expressed in keratinocytes, melanocytes, and endothelial cells.

### Correspondence:

Prof. Dr. Christos C. Zouboulis  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie  
Universitätsklinikum Benjamin Franklin  
Freie Universität Berlin  
Fabeckstr. 60-62  
14195 Berlin  
zouboulis@medizin.fu-berlin.de

## 47. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 6. Jahrestagung der Deutschen Menopause Gesellschaft Einladung Satellitensymposium „Hormone und Krebs“

Freitag, 7. März 2003, 16:00- 18:30 Uhr,  
Hörsaalgebäude der Chemischen Institute, Hörsaal Nr. 3

|             |  |
|-------------|--|
| Vorsitz:    | <b>Prof. Dr. Wilhelm Braendle, Hamburg</b><br><b>Prof. Dr. Andreas Pfeiffer, Berlin</b>  |
| 16:30-16:35 | Einleitung<br><b>Prof. Dr. Christian Wüster, Novo Nordisk, Mainz</b>   |
| 16:35-17:05 | New insight in the potential of IGFBP-3 and carcinogenesis during treatment with growth hormone<br><b>Prof. Dr. Pinchas Cohen, Los Angeles/USA</b> |
| 17:05-17:10 | Diskussion   |
| 17:10-17:40 | Die WHI Studie im Rückblick:<br>Die Bedeutung der Knochendichte für Patienten mit Brustkrebsrisiko<br><b>PD Dr. Peyman Hadji, Marburg</b>          |
| 17:40-17:45 | Diskussion   |
| 17:45-18:15 | Hormonal regulation of carcinogenesis – state of the art<br><b>Prof. Dr. Chris Gallagher, London/UK</b>  |
| 18:15-18:30 | Diskussion   |

\* Imbiss von 16:00 bis 16:30 Uhr

Besuchen Sie uns im Internet:

[www.novonordisk.com](http://www.novonordisk.com)



Novo Nordisk Pharma GmbH  
Brucknerstraße 1, 55127 Mainz  
Tel.: 06131/903-0  
Fax: 06131/903-250

## MED-REPORT-INFODIENST

### Bundesweite Ergebnisse von Papillon zeigen:

## Jeder Dritte hat eine kranke Schilddrüse

Die weltweit größte epidemiologische Erhebung, in Deutschland durchgeführt von der Schilddrüsen-Initiative Papillon, hat bei über 100.000 Berufstätigen ergeben:

- Jeder 3. erwachsene Bundesbürger hat krankhafte Veränderungen an der Schilddrüse, von denen er bisher nichts wusste.
- Jeder 4. erwachsene Bundesbürger hat Knoten in der Schilddrüse.
- Jeder 2. erwachsene Bundesbürger über 45 ist bereits an der Schilddrüse erkrankt.
- Frauen und Männer sind gleichermaßen betroffen.

Jährlich werden rund 100.000 Patienten an der Schilddrüse operiert und weitere 60.000 mit einer Radiojodtherapie behandelt, weil ihre Schilddrüsen-Erkrankung zu spät diagnostiziert wurde. Eine Ultraschall-Untersuchung der Schilddrüse ist eine wichtige präventive Maßnahme, wie die repräsentativen Ergebnisse für Deutschland eindrucksvoll belegen.

### Wie funktioniert die Schilddrüse?

Eine gesunde Schilddrüse ist wichtig – sie stellt aus Jod und Eiweißbausteinen lebenswichtige Hormone her. Diese sind mitverantwortlich für nahezu alle Stoffwechselfvorgänge und sorgen für die reibungslose Funktion von Nervensystem, Herz/Kreislauf und Muskulatur.

### Schilddrüsen-Erkrankungen sind eine Volkskrankheit

Ursache ist meist Jodmangel, der ein Wachstum der Schilddrüsenzellen verursacht, um das vorhandene Jod optimal nutzen zu können. Das unterschiedliche Wachstums- und Funktionsverhalten der Schilddrüsenzellen fördert neben der Größenzunahme der Schilddrüse (Struma) die Entstehung von knotigen Veränderungen und als Folge Funktionsstörungen. Schilddrüsenknoten treten mit zunehmenden Alter immer häufiger auf. Dies bedeutet, dass ab dem 45. Lebensjahr jede 2. Frau und meist jeder 3. Mann Knoten in seiner Schilddrüse hat. Schilddrüsenveränderungen sind

nach außen hin nicht sichtbar, deshalb sollte zur Abklärung immer eine Schilddrüsen-Sonographie erfolgen.

Eine rechtzeitig diagnostizierte Schilddrüsen-Erkrankung kann in vielen Fällen medikamentös mit einem Levothyroxin/Jod-Kombinationspräparat effektiv und kostengünstig therapiert werden. Viele Operationen und Radiojodtherapien könnten bei frühzeitiger Diagnose und rechtzeitiger Therapie vermieden werden.

### Informieren & vorsorgen

Die bundesweiten Ultraschall-Untersuchungen der Schilddrüse sind nur ein Teil der breit angelegten Kampagne der Schilddrüsen-Initiative Papillon. Diese soll Bewusstsein in der Bevölkerung für die Bedeutung von Schilddrüsen-Erkrankungen schaffen, Betroffene über Ursachen und Vorsorgemaßnahmen informieren und zur rechtzeitigen Vorsorge motivieren.

Träger der Schilddrüsen-Initiative Papillon sind neben Henning Berlin wissenschaftliche Fachgesellschaften und der Deutsche Apothekerverband. Umfassendes Informationsmaterial können Patienten per Coupon bei Henning Berlin anfordern oder direkt unter [www.schilddruese.de](http://www.schilddruese.de) bestellen.

DIAGNOSE EINES WACHSTUMSHORMONMANGELS BEI ERWACHSENEN:

# Vergleich der Ergebnisse von GHRH-Arginin- und Insulin-Hypoglykämie-Test

H. LAHNER ET AL.\*, ESSEN

Die Diagnose des substitutionsbedürftigen Wachstumshormonmangels (GHD) im Erwachsenenalter sollte bei entsprechender klinischer Symptomatik mittels eines Stimulationstests gestellt werden. Als „Goldstandard“ gilt der Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT). Wird hierbei ein Wachstumshormon-Maximalwert von weniger als 3 µg/L erreicht, ist eine Substitution mit rekombinantem Wachstumshormon (rhGH) indiziert. Der IHT ist jedoch aufwendig in der Durchführung, darüber hinaus wird er im Vergleich zu anderen Stimulationstests als sehr unangenehm empfunden. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, zerebrovaskulärer Erkrankung oder Epilepsie ist er kontraindiziert. Als alternatives Testverfahren wird insbesondere der GHRH-Arginin-Test (GARG) vorgeschlagen. Allerdings werden diskrepante Ergebnisse von IHT und GARG bei einem signifikantem Prozentsatz der untersuchten Kinder mit Verdacht auf GHD berichtet. Wir verglichen die Ergebnisse von IHT und GARG bei Patienten mit Verdacht auf einen GHD im Erwachsenenalter, um Sensitivität und Spezifität des GARG zu bestimmen und einen GARG-spezifischen Grenzwert für die Diagnose eines GHD zu definieren.

Wir untersuchten 66 erwachsene Patienten mit Verdacht auf eine hypothalamisch-hypophysäre Erkrankung (35 Männer, 31 Frauen, Alter 41,5 ± 2,1 Jahre) mittels IHT (0,15 IU Insulin/kg i.v.) und GARG (GHRH 100 µg i.v., anschließend 30g Arginin innerhalb 30 min i.v.). Ein manifester GHD war als GH-Spitzenwert von < 3 µg/L im IHT definiert. „Receiver-operating characteristic“ (ROC)-Kurven wurden zur Bestimmung der GARG-Grenzwerte herangezogen, um zwischen hoher Sensitivität und Spezifität zu balancieren.

Im IHT zeigten 40 Patienten einen signifikanten Wachstumshormonmangel mit einem mittleren Wachstumshormonspitzenwert von 0,6 ± 0,1 µg/L (Mittelwert ± Standardfehler). 26 Personen wurden als GH-suffizient beurteilt (GH 13,1 ± 1,6 µg/L). 88 % der GHD-Patienten und 27 % der suffizienten Patienten zeigten einen Ausfall mindestens einer weiteren Hypophysenachse. Die GH-Spitzenwerte bei IHT und GARG waren hochsignifikant positiv korreliert (r = 0,79, p < 0,0001). Die ROC-Analyse der GH-Spitzenwerte im GARG-Test ergab einen Grenzwert von ≤ 9,5 µg/L für die Diagnose einer GHD (Sensitivität 93 %, Spezifität 81 %, AUC 0,91). Im GARG wurden damit 42 Patienten als GHD getestet (GH 1,2 ± 0,1 µg/L), 24 Patienten als GH-suffizient (GH 23,3 ± 2,5 µg/L). 5 der im IHT als GH-suffizient getesteten Patienten zeigten im GARG insuffiziente GH-Spiegel (19 % falsch positiv), wohingegen 3 der 40 insuffizienten Patienten

im GARG als suffizient getestet wurden (7,5 % falsch negativ). Legt man den Grenzwert im GARG auf 3,3 µg/L fest, erreicht man eine Spezifität von 95 % bei gleichzeitig niedriger Sensitivität von 60 %.

Unsere Auswertung bestätigt die Notwendigkeit, Test-spezifische

Grenzwerte für die Diagnose eines GH-Mangels im Erwachsenenalter zu etablieren. Für den GARG fand sich ein optimaler Grenzwert von 9,5 µg/L. Auffällig ist, dass die Testung von Patienten mit hypothalamisch-hypophysärer Erkrankung mittels GARG allein bei etwa einem Fünftel der

Patienten zu einer Fehlklassifikation als substituierfähige Wachstumshormondefizienz führen kann. Inwieweit die bekannte unterschiedliche GHRH-Responsivität von Normalgewichtigen und adipösen Patienten die Durchführung des GARG signifikant beeinflusst, ist in nachfolgenden Studien zu klären.

Aufgrund der diskrepanten Ergebnisse empfehlen wir generell die Durchführung zweier Provokationstests mit entsprechend definierten Grenzwerten zur Diagnose eines Wachstumshor-



Dr. Harald Lahner

mon-Mangels im Erwachsenenalter.

\* weitere Autoren: Ingo Lopez Schmidt, Burkhard Herrmann, Klaus Mann und Stephan Petersenn

Literatur beim Verfasser

Korrespondenzadresse:  
Dr. Harald Lahner  
Klinik für Endokrinologie  
Zentrum für Innere  
Medizin  
Universität Essen  
Hufelandstr. 55  
45122 Essen

## hGH-Substitution bei Kindern und Erwachsenen

# Leben ist das Größte!



norditropin®  
simpleXx®  
hGH-Therapie auf höchstem Niveau

Norditropin® SimpleXx® 5 mg/1,5 ml Injektionslösung  
Norditropin® SimpleXx® 10 mg/1,5 ml Injektionslösung  
Norditropin® SimpleXx® 15 mg/1,5 ml Injektionslösung

Service-Telefonnummer 08 00 - 111 57 28 [www.wachstumshormon.de](http://www.wachstumshormon.de)

**Zusammensetzung:** Wirkstoff: Somatotropin, 1 ml Injektionslösung enthält: *Arzneilich wirksamer Bestandteil:* Somatotropin 3,3mg / 6,7 mg / 10 mg (humanes Wachstumshormon, Ursprung: rekombinante DNA, gentechnisch hergestellt aus E. coli MC 1061) 1 mg Somatotropin entspricht 3 I.E. Somatotropin. *Sonstige Bestandteile:* Mannitol, Histidin, Poloxamer 188, Phenol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** bei Kindern: Kleinwuchs aufgrund ungenügender oder fehlender Sekretion von Wachstumshormon, Ullrich-Turner-Syndrom, Kleinwuchs bei präpubertären Kindern aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung; bei Erwachsenen: Substitutionstherapie bei Erw. mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel infolge einer bekannten hypothalamisch-hypophysären Erkrankung. Mindestens eine weitere Hypothalamus-Hypophysenachse (ausgenommen Prolaktin) ist betroffen, nachgewiesen in zwei Stimulationstests. Eine angemessene Substitutionstherapie der anderen betroffenen Hormonachsen sollte zuvor eingeleitet worden sein. Wachstumshormonmangel seit der Kindheit, bestätigt durch zwei Stimulationstests. **Gegenanzeigen:** Aktiver bösartiger Tumor, intrakranielle Tumore müssen inaktiv und die antitumoröse Therapie vor Behandlungsbeginn abgeschlossen sein. Schwangerschaft und Stillzeit. Überempfindlichkeit gegen Somatotropin oder einen der Inhaltsstoffe. Die Behandlung von Kindern mit Kleinwuchs aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung sollte im Falle einer Nierentransplantation abgebrochen werden. **Nebenwirkungen:** Flüssigkeitsretention mit peripheren Ödemen, speziell bei Erwachsenen Karpaltunnelsyndrom, die Symptome sind in der Regel dosisabhängig und vorübergehend. Bei Erwachsenen: leichte Gelenk- und Muskelschmerzen sowie krankhafte Empfindungen wie z.B. Kribbeln, Prickeln und Taubsein (Parästhesie), diese Symptome klingen in der Regel von selbst ab. Nebenwirkungen bei Kindern sind selten, über Kopfschmerzen wurde mit einer Inzidenz von 0,04 pro Patientenjahr berichtet. Antikörperbildung gegen Somatotropin, lokale Hautreaktionen, in Einzelfällen benigne intrakranielle Hypertension mit schweren und wiederholten Kopfschmerzen, Sehstörungen, Übelkeit und/oder Erbrechen sowie Papillenödem, Glukose-Intoleranz, Entwicklung einer Schilddrüsenunterfunktion. Bei Patienten mit endokrinen Funktionsstörungen kann eine Lösung der Femoralepiphyse häufiger auftreten sowie bei kleinwüchsigen Patienten die Legg-Calvé-Perthes Krankheit, diese Krankheiten können sich durch die Entwicklung von Hinkbeschwerden oder Schmerzen im Bereich der Hüfte bzw. Knie zeigen. In seltenen Fällen wurde bei Patienten mit Wachstumshormonmangel über Leukämie berichtet; weltweite Untersuchungen während der letzten 10 Jahre haben gezeigt, dass durch eine Behandlung mit Somatotropin kein erhöhtes Risiko der Entstehung von Leukämie besteht. Es liegen wenig Erfahrungen zur Behandlung eines Wachstumshormonmangels bei Patienten vor, die älter als 60 sind bzw. bei Erwachsenen, die mehr als 5 Jahre mit Wachstumshormon therapiert werden. **Aufbewahrungshinweise:** Für Norditropin® SimpleXx® 5mg / 1,5ml und 10mg / 1,5ml: nach Anbruch im NordiPen® ist das Produkt entweder bei +2°C bis +8°C im Kühlschrank 4 Wochen lang haltbar oder 3 Wochen bei Temperaturen bis max.+25°C. **Verschreibungspflichtig.** Novo Nordisk Pharma GmbH, Brucknerstraße 1, 55127 Mainz Stand: 04 / 2002 **Handelsformen und Preise:** Norditropin® SimpleXx® 5mg / 1,5ml, 10mg / 1,5ml und 15mg / 1,5ml Injektionslösung als 1er (N1) und 5er (N1) Zylinderampullen mit 1,5 ml Injektionslösung. Preis auf Anfrage.

MedReport  
im Internet

[www.blackwell.de/mr.htm](http://www.blackwell.de/mr.htm)



## INTRAMUSKULÄRE APPLIKATION VON TESTOSTERON UNDECANOAT:

## Therapieerfahrungen nach 30 Monaten

T. MINNEMANN ET AL.\*, BRÜHL

Derzeit stehen für die Androgen-Substitutionstherapie bei hypogonadalen Männern Testosteron-Präparate für die orale, transdermale und intramuskuläre Applikation zur Verfügung. Letztere Applikationsform findet vornehmlich in Form von Testosteron-Estern (z. B. Testosteron Enanthat, TE) mit Injektionsintervallen von etwa drei Wochen Anwendung. Diese Applikationsform hat, abgesehen von den häufigen i.m.-Injektionen, den Nachteil, dass es bei den Patienten zu spürbaren Stimmungsschwankungen durch zu hohe Testosteron-Spiegel am Beginn des Intervalls und zu niedrige Spiegel zum Ende des Intervalls kommt.

In der vorliegenden Studie testeten wir Testosteron Undecanoat (TU) als Präparat für die i.m.-Applikation (Hergestellt durch Jenapharm GmbH & Co. KG, Jena, Deutschland) im Vergleich zur i.m.-Standardtherapie. Der Wirkstoff liegt in einer öligen Lösung vor und braucht alle 3 Monate appliziert zu werden. In einer offenen, kontrollierten, prospektiven Phase-III-Studie untersuchten wir die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik anhand einer Studie mit 40 hypogonadalen Männern, welche zunächst in zwei Gruppen randomisiert wurden (Abb. 1). Zwischen beiden Gruppen gab es zu Beginn keine signifikanten Unterschiede. Während der ersten 6 Monate erhielten 20 Patienten 250 mg

TE alle 3 Wochen i.m. und 20 Patienten 1000 mg TU alle 6 bis 9 Wochen i.m., danach erhielten alle Patienten TU alle 12 Wochen i.m. über einen Zeitraum von insgesamt bis zu 30 Monaten (Abb. 2).

In beiden Gruppen wurde eine signifikante Erhöhung des Testosteron-Spiegels erreicht (Abb. 3). Während die 6- bis 9monatige Applikation von TU zu einer Akkumulation des Wirkstoffes führte, lagen die Testosteron-Spiegel bei der 12monatigen Applikation durchgehend im Normbereich. Eine signifi-



Dr. Timo Minnemann

kante Suppression der Gonadotropine (LH und FSH) war in beiden Gruppen messbar. Als Effizienz-Parameter wurden Hämoglobin, Hämatokrit und Leptin bestimmt. TU zeigte eine effiziente Steigerung der Hämatopoese-Parameter (Hämoglobin: TE-Gruppe:  $14,7 \pm 0,81$  g/dl, n = 20; TU-Gruppe:  $14,3 \pm 1,04$  g/dl, n = 20. Nach 6 Monaten: TE-Gruppe:  $15,9 \pm 1,05$  g/dl, p < 0,01, n = 16; TU Gruppe:  $15,7 \pm 1,24$  g/dl, p < 0,001, n = 20. Nach 30 Monaten:  $15,9 \pm 1,12$  g/dl, n = 34). Unter Langzeit-Therapie über 30 Monate blieben die hämatologischen Parameter konstant, so dass hierin auch die Sicherheit von TU dokumentiert ist. Als weiterer Effizienz-Parameter wurde die Suppression der Serum-Leptin-Spiegel bestimmt (Leptin: TE-Gruppe:  $15,24 \pm 13,17$  ng/ml, n = 20; TU-Gruppe:  $12,98 \pm 9,25$  ng/ml, n = 20. Nach 6 Monaten: TE-Gruppe:  $7,32 \pm 6,42$  ng/ml, n = 16, p < 0,05; TU-Gruppe:  $6,35 \pm 4,18$  ng/ml, n = 18, p < 0,005. Nach 30 Monaten:  $6,61 \pm 4,67$  ng/ml, n = 34).

Auch eine Verbesserung der Knochendichte war in der TU-Gruppe messbar (nach 30 Monaten Behandlung lag die Zunahme bei 5 %). Darüber hinaus zeigte sich unter der Behandlung mit TU eine Normalisie-

40 Männer zwischen 18 und 65 Jahren mit primärem oder sekundärem Hypogonadismus (Testosteron < 5 nmol/l), ansonsten gesund. Vorhergehende Medikation wurde für mindestens 3 Monate ausgesetzt.

|                          | T-Enanthat     | T-Undecanoat   |
|--------------------------|----------------|----------------|
| Nummer                   | 19             | 21             |
| Alter (Jahre)            | $35,8 \pm 3,1$ | $39,2 \pm 3,3$ |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | $26,8 \pm 1,1$ | $27,8 \pm 0,9$ |
| Primärer Hypog.          | 9              | 6              |
| Sekundärer Hypog.        | 10             | 15             |
| Testosteron (nmol/l)     | $2,7 \pm 0,4$  | $3,6 \pm 0,7$  |
| Drop outs                | 3              | 1              |

4 Drop-outs, 3 aus persönlichen Gründen, 1 wegen Protokollverletzung

Abb. 1: Patientenkollektiv

Die Mechanismen der Aktivierung und intramolekularen Signaltransduktion des TSH-Rezeptors (TSHR) sind trotz zahlreicher identifizierter *In-vivo*-TSHR-Mutationen unbekannt. In der inaktiven Konformation des TSHRs wird eine inhibierende Interaktion zwischen der extrazellulären Domäne (EZD) und den extrazellulären Loops (EZLs) angenommen. Die Bindung von TSH oder stimulierenden Antikörpern könnte eine Unterbrechung dieser Wechselwirkungen bewirken und damit die Bildung der aktiven Rezeptorkonformation induzieren, welche die Interaktion mit den G-Proteinen G<sub>s</sub> und G<sub>q</sub> erlaubt (Abb.). Diese Hypothese der intramolekularen Selbstinhibierung basiert auf der Arbeit von Zhang et al., in welcher gezeigt wurde, daß eine 98%ige Deletion der EZD zur konstitutiven Aktivierung des TSHRs führt (Zhang et al. 2000. Endocrinology). Aufgrund der räumlichen Nähe sind in erster Linie Interaktionen zwischen der EZD und den EZLs naheliegend, aber eine Wechselwirkung mit den transmembranen Domänen (TMD) kann nicht ausgeschlossen werden.

Um zu untersuchen, ob inaktive Mutationen in der EZD die Bindung und Signaltransduktion von konstitutiv aktiven Mutanten in den EZLs beeinflussen können, beziehungsweise ob und welche Art von Interaktionen zwischen der EZD und den EZLs existieren, wurden Doppelmутanten zwischen der EZD und allen drei EZLs sowie TMD 6 generiert. Diese Doppelmутationsstudien sollten auch die Frage beantworten, ob dieser Einfluß von der Lage und der Art der konstitutiv aktivierenden Mutation abhängig ist. Die Frage der Interaktion sollte zudem auch durch eine umgekehrte

## PROZESS DER TSH-REZEPTOR-AKTIVIERUNG:

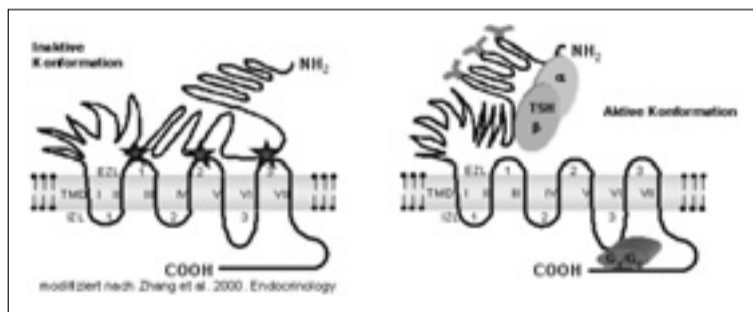
## Untersuchung von potentiellen Wechselwirkungen zwischen der extrazellulären Domäne und den extrazellulären Loops sowie der 6. transmembranen Domäne

MAREN CLAUS, S. NEUMANN, R. PASCHKE, LEIPZIG

Strategie beantwortet werden: Kann eine aktivierende Mutation in der EZD die Wirkung einer inaktivierenden Mutation in den EZLs oder der TMD 6 aufheben?

Die Konstruktion der Doppelmутanten erfolgte auf der Grundlage natürlich auftretender Mutationen des TSHR. In einem ersten Ansatz kombinierten wir die zwar konstitutiv aktive, aber kaum durch TSH stimulierbare Mutante S281D in der EZD mit den konstitutiv aktivierenden Mutationen I486F (1. EZL), I568T (2. EZL), V656F (3. EZL) und D633K (6. TMD). Für die entgegengesetzte Konstellation generierten wir Doppelmутanten zwischen der konstitutiv aktivierenden und durch TSH stimulierbaren Mutation S281N (EZD) und einer der inaktiven Mutanten D474E, T477I (1. EZL) und D633K (6. TMD). COS-7 Zellen wurden mit dem wt TSHR und den mutierten Konstrukten transient transfiziert. Die Rezeptor-Aktivität wurde durch die Messung der basalen und TSH-stimulierten cAMP- und Inositol-Phosphat (IP)-Akkumulation bestimmt. Darüberhinaus wurden die Zelloberflächen-Expression und die Fähigkeit zur TSH-Bindung untersucht.

Die konstitutiv aktiven Einzelmутanten zeigten basal eine 4- bis 7fach



**Modell der TSHR-Aktivierung.** In der inaktiven Konformation des TSHRs wurden selbstinhibitorische Interaktionen zwischen der EZD und den EZLs postuliert. Die Bindung von TSH oder stimulierenden Antikörpern könnte eine Unterbrechung dieser Wechselwirkungen bewirken und damit die Bildung der aktiven Rezeptorkonformation induzieren, welche die Interaktion mit den G-Proteinen G<sub>s</sub> und G<sub>q</sub> erlaubt.

und nach TSH-Stimulation eine 6- bis 15-fach über wt basal erhöhte cAMP-Akkumulation. Die IP-Produktion war vergleichbar mit dem wt TSHR. Die inaktivierenden Mutanten zeigten keine cAMP- oder IP-Akkumulation. Die Doppelmутanten mit S281D zeigten eine den Einzelmутanten vergleichbare konstitutive cAMP-Produktion. Jedoch erfolgte keine weitere cAMP-Akkumulation nach Stimulation mit TSH, was dem Phänotyp von S281D entspricht. Zudem wiesen die Doppelmутanten eine verringerte Zelloberflächen-Expression und

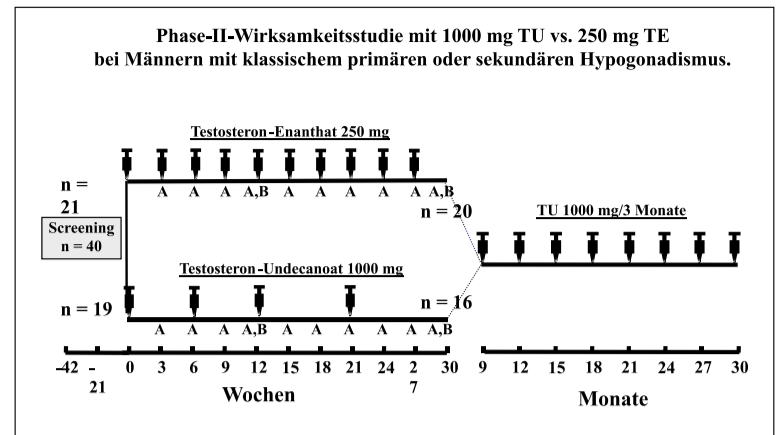


Abb. 2: Evaluierung der Studie

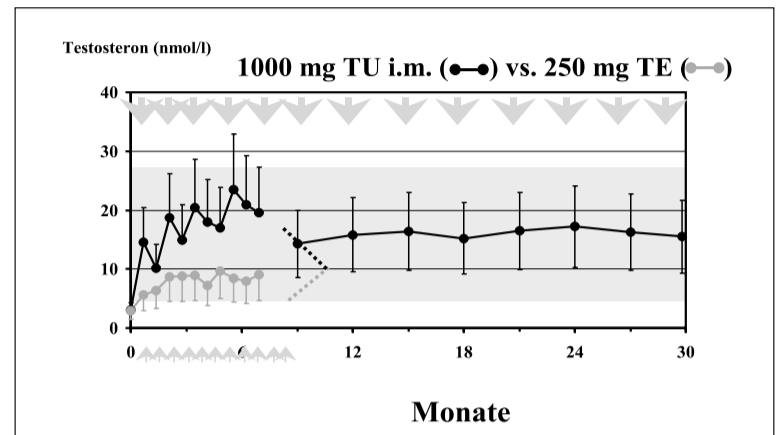


Abb. 3: Pharmakokinetik von Testosteron-Undecanoat nach intramuskulärer Applikation

Die Konstante der initial erniedrigten Prostataparameter (PSA und sonographisch bestimmte Prostatagröße) auf das Niveau eugonadaler Männer. Diese Parameter blieben unter der Langzeitbehandlung im Weiteren konstant. Die intramuskuläre Behandlung mit Testosteron-Undecanoat wurde von allen Studienpatienten gut vertragen. Es waren keine lokalen oder systemischen Nebenwirkungen zu verzeichnen. Wir folgern aus den vorliegenden Daten, dass die intramuskuläre Applikation von Testosteron Undecanoat

eine sichere und effiziente Methode der Androgen-Substitution ist, welche bei vergleichbarer Wirksamkeit signifikant weniger Injektionen für den Patienten mit sich bringt.

\* weitere Autoren: M. Schubert, A. Christoph, D. Hübler, M. Oettel, W. Krone, F. Jockenhövel

## Korrespondenzadresse:

Dr. Timo Minnemann

Eichweg 22

50321 Brühl

zeigten keine stimulierte cAMP-Akkumulation. In den Doppelmутanten S281N/D474E und S281N/T477I waren Zelloberflächen-Expression und TSH-Bindung stark verringert. Zudem wurde keine Rezeptoraktivität gemessen. Die mutierten Rezeptoren konnten jedoch durch FACS-Analysen im Inneren der permeabilisierten Zellen nachgewiesen werden. Das lässt auf starke Veränderungen in der Molekülstruktur durch beide inaktive Mutanten im 1. EZL schließen.

Die Dominanz des Phänotyps der partiell inaktiven Mutante S281D in den entsprechenden Doppelmутanten lässt vermuten, daß für die konstitutive Aktivität und die Stimulation durch TSH unterschiedliche Rezeptorkonformationen verantwortlich sind. Der Verlust der Stimulierbarkeit durch die inaktive S281D Mutation läßt sich durch die aktivierenden Mutationen in den EZLs nicht aufheben. Wenn die Signalisierung in der EZD blockiert ist, kann sie auch durch weiter downstream lokalisierte konstitutiv aktivierende Mutationen nicht wieder gerettet werden. Die Dominanz der inaktivierenden Mutation in allen Doppelmутanten läßt auf eine Abhängigkeit der aktivierenden Mutanten in den EZLs von der Konformation der EZD schließen und spricht für intramolekulare Wechselwirkungen zwischen der EZD und den EZLs im Prozeß der Rezeptoraktivierung.

## Korrespondenzadresse:

Dr. Maren Claus

Zentrum für Innere Medizin

Medizinische Klinik und Poliklinik III

Universität Leipzig

Philipp-Rosenthal-Str. 27

04103 Leipzig

becma@medizin.uni-leipzig.de

# PROGRAMMÜBERSICHT

## Mittwoch, 5. März 2003

15.00–16.00 Uhr  
**Plenar-Vortrag**  
Ambulante und stationäre Endokrinologie und Diabetologie im gesundheits- und forschungspolitischen Umfeld

16.00–18.00 Uhr  
**Freie Vorträge**  
Schilddrüsenkarzinom  
Nebenniere I

18.15–19.00 Uhr  
**Öffentlicher Vortrag**  
Hormontherapie und Menopause  
B. Allolio

19.30 Uhr  
**Eröffnung im Schokoladen-Museum**

## Donnerstag, 6. März 2003

8.00–9.45 Uhr  
**Freie Vorträge**  
Reproduktionsendokrinologie  
Schilddrüse  
Tumore und Wachstumsfaktoren  
Adipositas

10.00–11.45 Uhr  
**Symposium 1**  
Sektion Angewandte Endokrinologie

12.00–12.15 Uhr  
**Rede des Präsidenten**

12.15–13.00 Uhr  
**Berthold-Vorlesung**  
Neurale Stammzellen und neuroendokrine Sekretion – Ansichten eines Zellbiologen

13.00–15.00 Uhr  
**Posterbegehung**  
Reproduktionsendokrinologie  
Schilddrüse  
Diabetes und Stoffwechsel

15.00–16.30 Uhr  
**Symposien 2–4**  
Sektion Reproduktionsmedizin  
Sektion Neuroendokrinologie und Komm. Hormontoxikologie  
Sektion Molekulare und Zelluläre Endokrinologie

16.45–18.15 Uhr  
**Industrie-Symposium**  
MSD  
Novartis

18.30–20.00 Uhr  
**Mitgliederversammlung DGE**

ab 20.00 Uhr  
**Posterparty**

## Freitag, 7. März 2003

8.00–9.45 Uhr  
**Freie Vorträge**  
Diabetes und Stoffwechsel  
Nebenniere II  
Hypothalamus/Hypophyse  
Kalzium- und Knochenstoffwechsel

10.00–11.45 Uhr  
**Symposien 5–8**  
Haut und Hormone  
Sektionen Kalzium-regulierende Hormone und Knochenstoffwechsel/Pädiatrische Endokrinologie  
Sektionen Diabetologie/Stoffwechsel  
Sektion Schilddrüse

10.00–12.30 Uhr  
**DMG Hormonsubstitution und Mammakarzinom**

11.45–12.15 Uhr  
**EFES-Address**

12.15–13.00 Uhr  
**Hot topics**  
Klassifikation des Phaeochromozytom Sniffing neuropeptides

13.00–14.00 Uhr  
**DGE-Preisverleihungen**

14.00–16.00 Uhr  
**DMG Hormonsubstitution und kardiovaskuläre Erkrankungen**

14.00–16.00 Uhr  
**Poster**  
Nebenniere/Immunendokrinologie  
Hypophyse/Hypothalamus/  
Neuro-Psychoendokrinologie  
Kalzium- und Knochenstoffwechsel  
Tumore/Wachstumsfaktoren/  
Adipositas

16.00–17.00 Uhr  
**Meet the experts**  
Leitlinien  
Fettzelle  
Cushing  
Molekularbiol.

17.00–18.00 Uhr  
**Meet the experts**  
Schilddrüse  
Diabetes II

Erektile Dysfunktion  
Molekularbiol.

16.00–17.30 Uhr  
**Industriesymposium**  
Pharmacia

16.30–18.00 Uhr  
**Industriesymposium**  
NovoNordisk

ab 20.30 Uhr  
**Festabend im Gürzenich**

## Samstag, 8. März 2003

8.30–9.30 Uhr  
**DMG**  
Freie Vorträge

10.00–13.00 Uhr  
**Fortbildungsveranstaltungen**  
DGE-Fortbildung  
DMG Mammakarzinom  
Round-Table  
DGE-Assistenzberufe

13.00 Uhr  
**Schlußwort und Einladung nach Dresden**

## MED-REPORT-INFO DIENST

### „Volkskrankheit Schilddrüse“:

## Aufmerksamkeit gegenüber einer latenten Hyperthyreose

Symptome wie chronische Müdigkeit, Schlafstörungen und depressive Verstimmungen, aber auch eine schlechende Gewichtsabnahme weisen nicht unbedingt als erstes auf eine Unterfunktion der Schilddrüse hin. Jedoch bestehen hierbei häufiger Zusammenhänge, als allgemein angenommen wird: In Deutschland liegt die Prävalenz hyperthyreoter Stoffwechselerkrankungen bei 5–10 %, wobei mit steigendem Alter ein kontinuierlicher Anstieg beobachtet wird; ein Auftreten wird außerdem verstärkt in Zusammenhang mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems festgestellt.

### TSH-Wert bestimmen

Die latente Hyperthyreose ist durch einen erniedrigten basalen Spiegel des Thyreoidea-stimulierenden Hormo-

nes TSH bei gleichzeitig normalen Werten der peripheren Schilddrüsenhormone fT3 und fT4 definiert. Der TSH-Wert sollte somit beim Check-Up „als Gold-Standard der Schilddrüsendiagnostik“ mit einbezogen werden, wie *Dr. habil. Peter Müller*, praktizierender Endokrinologe aus Leipzig, auf dem Quedlinburger Kassenarztforum erwähnte. Bei einem Preis von etwa drei Euro pro Bestimmung ist diese Messung eine kostensparende Vorbeugemaßnahme – bedenkt man, dass eine unerkannte Schilddrüsenüberfunktion schwere sekundären Erkrankungen mit hohen Folgekosten nach sich ziehen kann. *Professor Wieland Meng*, Leiter der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen an der Klinik für Innere Medizin B der Universität Greifswald, hat anhand einjähriger Beobachtun-

gen an Koronarangiographie-Patienten feststellen können, dass 13,5 % der Patienten eine subklinische Hyperthyreose aufwies. Wenn diese längerfristig nicht therapiert wird, kommt es zu einer Zunahme der linksventrikulären Wanddicke, einer diastolischen Dysfunktion sowie unter Belastung zu einer eingeschränkten systolischen Funktion.

### Auf unspezifische Begleitsymptome achten

Bestimmte Risikogruppen neigen besonders dazu, an einer subklinischen Hyperthyreose zu erkranken, weshalb der behandelnde Arzt auf diese Patienten ein besonderes Augenmerk hinsichtlich TSH-Wert und Begleitsymptomatik richten sollte. Hierzu gehören zum einen instabile, relativ immobile Diabetiker, zum

anderen Patienten, die unter Therapie mit dem jodhaltigen Antiarrhythmikum Amiodaron stehen, die jodhaltige Kontrastmittel erhalten oder Kuraufenthalte in jodreichen Gebieten verbringen.

### Präventive Thyreostase

Häufig ist es deshalb notwendig, mit Schilddrüsenautonomen belastete Risikopatienten eventuell schon vorab thyreostatisch zu behandeln, beispielsweise vor einer geplanten Koronarangiographie oder medikamentösen Jodbelastung. Eine TSH-suppressive Therapie mit L-Thyroxin ist bei latenter Hyperthyreose nicht indiziert, sind doch die TSH-Werte bei diesem Erkrankungsstadium erniedrigt. Doch selbst bei manifest hyperthyreotischen Patienten, die unter Vorhofflimmern litten, konnte mit einer thyreostatischen Therapie bei 60 % ein physiologischer Herzrhythmus erreicht werden, wie aus einer japanischen Studie hervorging.

### Geringdosierte Monotherapien

Eine Langzeittherapie mit einem gering dosierten Thyreostatikum ist somit bei einer großen Patientengruppe eine echte Alternative zu einer Schilddrüsenoperation oder Radiojodtherapie. Die früher hochdosierten Kombinationstherapien sind in den letzten Jahren zugunsten von geringdosierte Monotherapien verdrängt worden. So kann das kompetitiv zum Jod wirkende Thyreostatikum Thiamazol zur Therapie einer latenten Hyperthyreose in folgender Dosierung wirksam eingesetzt werden:

Initialdosis 5–10 mg Thiamazol pro Tag, Erhaltungsdosis mittel- bis längerfristig 2,5–5 mg Thiamazol pro Tag (entspricht pro Tag einer halben bis einer Tablette Methizol® SD 5, Philo-pharm). Die Dokumentation der Dosis anhand eines Schilddrüsenpasses ist unbedingt anzuraten, da auf diese Weise Kontinuität und Transparenz in das Therapieschema gebracht werden.

### Physiologische Osteoporosetherapie mit Raloxifen:

## Schnelle Fraktursenkung bei Frauen mit manifester Osteoporose

Von einer Osteoporosetherapie mit Raloxifen profitieren sowohl Frauen nach den Wechseljahren mit manifester Osteoporose und bereits bestehenden Frakturen als auch Frauen mit verminderter Knochendichte ohne Frakturen. Dies berichtete *Priv.-Doz. Dr. Walter J. Faßbender*, Frankfurt am Main, auf einem Symposium der Firma Lilly anlässlich des deutschen Orthopädenkongresses in Berlin.

*Prof. Dr. Johann Diederich Ringe*, Leverkusen, betonte, dass das entscheidende Therapieziel bei allen Osteoporoseformen die Vermeidung erster oder erneuter Knochenbrüche ist. Dieses Ziel werde heute am ehesten durch eine konsequente und möglichst frühzeitig einsetzende antiresorptive Therapie erreicht. Für Raloxifen wurde ein schneller und anhaltender fraktursenkender Effekt in der plazebokontrollierten, doppelblinden und randomisierten MORE-Studie (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) nachgewiesen. An dieser

Studie nahmen über 7.700 Frauen nach den Wechseljahren teil, bei denen entweder eine manifeste Osteoporose mit einer oder mehreren radiologisch festgestellten Wirbelkörperfrakturen vorlag oder die eine verminderte Knochendichte (T-Score SD ≤ -2,5) aufwies.

Faßbender verwies auf eine kürzlich publizierte Analyse der MORE-Studie von *Maricic et al.* (*Maricic, Michael et al., Arch Intern Med 2002; 162: 1140-1143*). Danach sank bereits nach zwölf Monaten Therapie mit täglich 60 mg Raloxifen das Risiko neuer klinischer vertebraler Frakturen bei allen Teilnehmerinnen im Vergleich zu Placebo um 68 %. Betrachtete man nur die Frauen mit bereits vorbestehenden Frakturen – ihr Anteil an der Gesamtpopulation der Studie lag bei rund 37 % – konnte das Risiko für weitere Frakturen um 66 % gesenkt werden. „Sowohl Frauen ohne vorbestehende Frakturen als auch Frauen, die bereits Frakturen aufweisen, profitieren von

der Behandlung mit Raloxifen“, kommentiert Faßbender die Ergebnisse der neuen Studienauswertung.

Auch nach drei Jahren Behandlung hat Raloxifen einen starken fraktursenkenden Effekt: Das Risiko für erste Wirbelkörperbrüche sank in der MORE-Studie um 55 %, das Risiko für multiple Wirbelkörperfrakturen sogar um 93 %. Da der Knochenstoffwechsel bei einer Therapie mit Raloxifen auf seinem natürlichen Niveau erhalten bleibt, kommt die physiologische Osteoporosetherapie mit dem SERM sogar im vierten Behandlungsjahr zum Tragen. Diesen effektiven und anhaltenden Frakturschutz von Raloxifen bestätigt die Auswertung der Vierjahresdaten der MORE-Studie.

Ringe betonte, dass sich die in klinischen Studien gut belegte Wirksamkeit und Verträglichkeit von Raloxifen auch unter Praxisbedingungen bestätigt. In einer Anwendungsbeobachtung bei über 5.900 Patientinnen bestätigte sich die gute Compliance unter einer Therapie mit Raloxifen auch in der Praxisrealität. Besondere Bedeutung maß Ringe dem raschen und ausgeprägten Rückgang von Knochen- und Gelenkschmerzen bei: Der Anteil der Patientinnen mit starken

Skelettschmerzen sank von 46 % bei Beginn der Untersuchung nach sechs Monaten auf 3 % bei Beobachtungsende. Insgesamt berichteten 87 % der Teilnehmerinnen von einer „hohen“ bzw. „sehr hohen“ Therapiezufriedenheit. Die hervorragende Datenlage rechtfertigt eine breite Anwendung dieses nach evidenzbasierter Medizin A-klassifizierten Osteoporosether-

apeutikums, lautete das Fazit von Ringe.

### Quelle:

Symposium „Physiologische Konzepte in der Osteoporosetherapie – Vision & Mission“ anlässlich des Deutschen Orthopädenkongresses, 27. September 2002, Berlin

### ALLGEMEINE HINWEISE

## 47. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie gemeinsam mit der 6. Jahrestagung der Deutschen Menopausegesellschaft

**Tagungspräsidenten DGE:**  
Prof. Dr. Wilhelm Krone, Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland

**Präsident Dt. Menopause Gesellschaft:**  
Prof. Dr. Wilhelm Braendle

**Tagungspräsident Dt. Menopause Gesellschaft:**  
Prof. Dr. Thomas Römer

**Termine:** DGE: 5.–8. März 2003 · DMG: 7.–8. März 2003

**Tagungsort:**  
Hörsaalgebäude der Physikalischen und Chemischen Institute der Universität Köln  
Luxemburger Str. 116, 50939 Köln

Steroidhormone steuern zahlreiche physiologische Prozesse.

Gemäß der herrschenden Vorstellung regeln sie mittels spezifischer Nuklearrezeptoren die Expression steroidabhängiger Gene. Manifest werden solche Effekte erst nach Stunden, manchmal nach Tagen. Hans Selye beschrieb aber schon 1942 erstmals die minutenschnelle anästhetisierende Wirkung von Steroidhormonen. Seitdem und besonders intensiv in der letzten Dekade hat man viele und sehr unterschiedliche von Steroiden ausgelöste Prozesse, die sich innerhalb von Sekunden bis Minuten abspielen, erforscht. Diese lassen sich durch Inhibitoren der mRNA- und Proteinsynthese nicht blockieren und sind folglich unabhängig davon. Sie wurden deshalb als „rapid non-genomic steroid responses“ bezeichnet. Solche Effekte beobachtet man in verschiedenen Geweben, z. B. des kardiovaskulären und des Nervensystems, der Brust und im Knochen. Überraschenderweise zeigte sich, dass Interaktionen von Steroidhormonen mit der Plasmamembran (PM) *second messenger* Signalkaskaden auslösen, gleich denen, die man von Peptidhormonen und ihren Rezeptoren kennt. Diese sind mannigfaltig, z. B. Veränderung von Ionenflüssen, des Membranpotentials, Beeinflussung von G-Proteinen und G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR), Aktivierung/Inhibition von diversen Proteinkinasen und der Adenyl- und Guanylcyclase. Für derartige nicht-genomische Effekte, die von sämtlichen Mitgliedern der Steroidhormonklassen induziert werden können, macht man spezifische PM-lokalisierete „steroid recognition and effector sites“, inzwischen kurz als PM-Rezeptoren bezeichnet, verantwortlich. Diese Parallelität der Signaltransduktion durch Peptid- oder Steroidhormone wurde schon vor über 25 Jahren von Clara M. Szego postuliert. Sie und Richard J. Pietras wiesen als erste Bindungsstellen für Östrogene auf der Oberfläche isolierter Endothelzellen nach, und schon 1967 beschrieb sie einen durch Östradiol ausgelösten raschen Anstieg von cAMP im Rattenuterus.

Das Wissen von den vielfältigen durch PM-Rezeptoren vermittelten Steroidwirkungen ist inzwischen sehr detailliert. Beispielhaft sei dies für Östrogene an verschiedenen Zielzellen skizziert:

1. In Endothelzellen bewirkt 17 $\beta$ -Östradiol (E2) eine sequentielle Aktivierung von Ras, Raf und Mitogenaktivierter Proteinkinase (MAPK) Kinasen (MEK), welche wiederum die MAPK stimuliert; Stickstoffmonoxid-

## STEROIDHORMON-REZEPTOREN AUF DER ZELLOBERFLÄCHE

# Ohne Plasmamembran kein Steroideffekt?

A. ALLÉRA, SABINE DAUFELDT, BONN

**Gemäß herrschender Lehrmeinung der Endokrinologie wirken Steroidhormone nicht wie Peptidhormone über Rezeptoren in der Plasmamembran (PM) von Zielzellen, sondern passieren als lipophile Moleküle passiv die Membran und binden im Zellinneren an ihre innerzellulären Rezeptoren. Diese induzieren als Transkriptionsmodulatoren genomische Effekte, die nach Stunden bis Tagen manifest werden. Es mehren sich jedoch die Befunde, daß Steroidhormone auch andere, innerhalb von Minuten nachweisbare, sogenannte „rapid non-genomic responses“ auslösen. Diese werden über spezifische PM-ständige Steroidrezeptoren und diverse, von den Peptidhormonen her bekannte second messenger vermittelt. Nachdem zunächst diese beiden Wirkungsweisen der Steroide als getrennte Signalwege angesehen wurden, wird nun zunehmend deutlich, dass sie beide interagieren und auch genomische Effekte von einer Ligandenbindung an der PM ausgehen können. Für dieses komplexe Geschehen wurde jüngst eine neue Bezeichnung „Membrane-Initiated Steroid Signaling“ (MISS) geprägt. Diese neuen Einsichten sind auch von klinischer Bedeutung, z. B. bei endokrinen Therapien.**

synthase (eNOS) wird dann durch einen Heterokomplex zwischen MAPK und bestimmten Proteinen, z. B. Hsp90, aktiviert, was zur Freisetzung von NO führt mit der Konsequenz einer vasodilatatorischen Wirkung. Eine wichtige Schnittstelle ist dabei das MAPK-Familienmitglied „extracellular signal related“ Kinase (ERK), das außerzelluläre Signale von diversen PM-Rezeptoren, inklusive Peptidhormon-Rezeptoren, auf intrazelluläre Ziele überträgt, z. B. Transkriptionsfaktoren, Zytoskelettproteine etc. Interessanterweise stimuliert auch Dehydroepiandrosteron (DHEA) in Endothelzellen die NOS innerhalb von 5 Minuten unter Beteiligung von G-Proteinen. Das ist insofern bemerkenswert, da für das viel diskutierte DHEA im Gegensatz zu den Mitgliedern der konventionellen Steroidfamilien ein Nuklearrezeptor bislang noch nicht nachgewiesen wurde, wohl aber ein PM-Rezeptor.

2. In primären Kortexneuronen triggert E2 die Aktivierung von c-Src und Ras, phosphoryliert dadurch MEK und erhöht den zellulären Gehalt an MAPK, was insgesamt zu einem neuroprotektiven Effekt führt.

3. In MCF-7 Zellen, einer humanen Brustkrebszelllinie, bewirkt E2 einen intrazellulären Ca<sup>2+</sup>-Anstieg; das wiederum führt zu einer interessanterweise geschlechtsspezifischen Aktivierung der c-Src-Ras-Raf-MAPK (ERK1 und ERK2) Signalkette mit erheblichem Einfluss auf den Zellzyklus. In diesem Fall agiert E2 ähnlich wie ein Wachstumsfaktor, also wie ein Peptidhormon. Dieser Signalweg wird auch von Progesteron ausgelöst. In all diesen Beispielen wird als gesichert angenommen, dass das initiale Ereignis eine Interaktion des Östrogens mit einem PM-Rezeptor ist, inzwischen als mER $\alpha$  oder mER $\beta$  bezeichnet.



Dr. Axel Alléra



Dr. Sabine Daufeldt

Schon seit vielen Jahren sind nicht-genomische Progesteroneffekte bekannt, z. B. der Reifungsprozess von Eizellen des Krallenfrosches *Xenopus laevis* oder die Einleitung der Akrosomenreaktion von Spermien, die durch die Hemmung der Adenylatcyclase bzw. Veränderung der innerzellulären Ca<sup>2+</sup>-Konzentration ausgelöst werden. Aldosteron verändert Ca<sup>2+</sup>- und cAMP-Spiegel sogar in Mineralocorticoid-Rezeptor-knockout-Mäusen.

Sehr umfangreiche Literatur gibt es über die raschen endokrinen Effekte von Vitamin D, insbesondere seiner aktiven Form, 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Die auffälligste Wirkung schon bei subnanomolarer Konzentration ist die Stimulation der intestinalen Ca<sup>2+</sup>-Aufnahme. Die durch Vitamin D an der PM ausgelösten Effekte sind sehr vielfältig und umfassen die verschiedenen Signalwege der MAPK-Kaskade. Beteiligt sind daran u. a. die Phosphatidylinositol 3 Kinase (IP3), Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP2), Diacylglycerol (DAG), Phospholipase C, Proteinkinase C und G-Proteine. Derartige Signalketten werden bekanntlich auch von Peptidhormonen mittels ihrer PM-Rezeptoren initiiert.

Die Natur dieser PM-Steroidrezeptoren sowie die Kenntnis darüber ist sehr heterogen. Zum einen schloss man auf ihre Existenz indirekt aus kinetischen und elektrophysiologi-

schen Experimenten oder Nachweisen mittels Antikörpern. Zum anderen gelang der Arbeitsgruppe um Martin Wehling schon die teilweise bzw. vollständige Sequenzierung des Gens für Progesteronrezeptoren in der Mikrosomenfraktion von Hepatozyten bzw. den Gefäßzellen der glatten Muskulatur (VSMC) des Schweins.

PM-Rezeptoren für Glukokortikoiden (GC) sind präsent z. B. in Leberzellen der Ratte und des Menschen sowie in lymphoiden Krebszelllinien der Maus (S-49) und des Menschen (CCRF-CEM), ebenso in leukämischen Zellen von Patienten. Im ersten Fall handelt es sich sehr wahrscheinlich um ein Protein, das sich hinsichtlich seiner Eigenschaft und Funktion vom innerzellulären GC-Rezeptor (GR) deutlich unterscheidet. Im zweiten Fall ist es offenbar eine Splicingvariante des GR und wird als mGR bezeichnet. Ähnliches gilt für die PM-Varianten der Nuklearrezeptoren ER $\alpha$  und ER $\beta$  in der Tumorzelllinie GH3/B6 aus dem Hypophysenvorderlappen der Ratte sowie in MCF-7 Zellen. Umgekehrt zeigt die bislang bekannte Sequenz eines PM-Rezeptors für Östrogene in Nervenzellen des Gehirns weiblicher Ratten keinerlei Übereinstimmung mit seinem innerzellulären Gegenstück.

Bis vor wenigen Jahren wurden die „rapid non-genomic responses“ und die „nuclear receptor-mediated effects“ überwiegend als voneinander unabhängige Wirkmechanismen angesehen. Es mehren sich jedoch die Befunde und auch die Einsicht, dass eine Integration beider Signalketten am ehesten die komplette und komplexe Reaktion einer Zelle auf einen Steroidstimulus widerspiegelt. Das an der PM initiierte Signal ist die erste Antwort der Zelle und sehr wahrscheinlich auch die Voraussetzung für die genomische Wirkung des jeweiligen Steroids. Das bedeutet jedoch nicht, dass jeder rasche Steroideffekt in einem genomischen Ereignis endet.

Im letzten Jahr wurde für diese Gesamtsicht der Steroidwirkung ein neuer Ausdruck geprägt: *Membrane-Initiated Steroid Signaling* (MISS). „Es

gibt offenbar keinen Steroidhormoneffekt, der ohne Beteiligung der PM vonstatten geht“ ist gegenwärtiger Wissenstand und somit die „taking home message“. Daraus lässt sich folgern, dass viele dieser MISS-Effekte erhebliche Bedeutung in klinischen und allgemein therapeutischen Situationen haben, z. B. bei endokrin-abhängigen Tumoren, neurodegenerativen und kardiovaskulären Erkrankungen, Entwicklungsstörungen, Osteoporose, leukämischen Formen (ALL), Non-Hodgkin etc. Das sei an folgenden Beispielen verdeutlicht:

1. *Bahiru Gamtchu* ermittelte eine hoch signifikante Korrelation zwischen der Menge der mGR in CCRF-CEM Zellen sowie in Lymphozyten von Leukämiepatienten und dem lympholytischen Erfolg bei der Therapie mit GC und deren synthetischen Analoga. Eine derartige Beziehung zwischen Lympholyse und dem Gehalt und der Funktionsfähigkeit des innerzellulären GR wurde dagegen nicht beobachtet.

2. Die prädiktive Aussage des *zytoplasmatischen* ER/PR-Rezeptorstatus für erfolgreiche Therapie bei endokrinen Tumoren, z. B. mit Antiöstrogenen beim Mammakarzinom, ist insgesamt unbefriedigend. Wie oben erwähnt, sind die mER an der Proliferation in MCF-7 Zellen beteiligt. *Diana Marquez* konnte mit anti-mER-Antikörpern ( $\alpha$ -mER) das Zellwachstum blockieren. Die Arbeitsgruppe von *Cheryl Watson* beobachtete eine strenge Beziehung zwischen dem Ausmaß des mER-Besatzes in MCF-7 Zellen und der durch Östrogene regulierten Zellproliferation; in GH3/B6-Zellen blockiert  $\alpha$ -mER die gesamte durch E2 aktivierbare MAPK-Kaskade. Die Entwicklung von neuen, spezifisch auf mER und nuklear-ER abgestimmten selektiven ER-Modulatoren (SERM) eröffnet neue Möglichkeiten für zielgenaue Antihormontherapiekonzepte.

3. Es gilt heute als gesichert, daß hinsichtlich des Risikos kardiovaskulärer Erkrankungen neben dem *langfristigen* Schutzeffekt der Östrogene der positive Einfluss *kurzfristiger* E2-induzierter eNOS über eine nicht-genomische Interaktion des Östrogens mit dem mER erreicht wird.

Die Bedeutung der als MISS bezeichneten Steroideffekte für die Endokrinologie allgemein und klinische Anwendung im besonderen ist bisher trotz der überwältigenden Zahl entsprechender Veröffentlichungen nur unzureichend wahrgenommen und insofern unterschätzt worden. Das dürfte sich in Zukunft ändern.

#### Korrespondenzadresse:

Dr. Axel Alléra  
Institut für Klinische Biochemie  
Rhein. Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn  
Sigmund-Freud-Str. 25  
53105 Bonn  
allera@uni-bonn.de

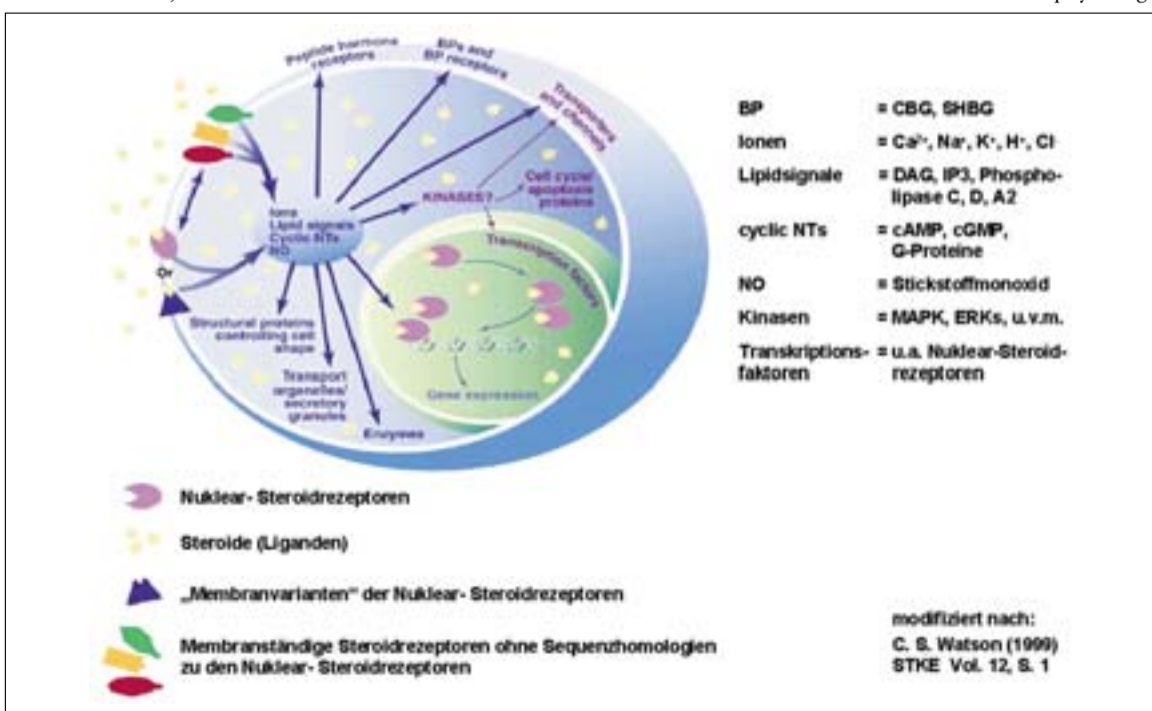


Abb.: Steroide können über Rezeptoren in der Plasmamembran (PM) viele verschiedene innerzelluläre Signale auslösen mit der Folge nicht-genomischer und genomischer Effekte. Die PM-Rezeptoren können entweder modifizierte Formen der lange bekannten Nuklearrezeptoren oder damit nicht verwandte Proteine sein. Weitere Membranproteine können mit diesen Membranrezeptoren interagieren, um auf die eine oder andere Weise das Steroidsignal in der Zielzelle weiterzuleiten je nach hormonellem und zellulärem Kontext.

#### VORANKÜNDIGUNG

## 48. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

3. bis 6. März 2004 in Dresden

Organisation:  
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie

Auskunft:  
C&P Congress & Promotion  
Frau Bock-Schildbach  
Amselweg 7  
61462 Königstein  
Tel.: 06174/933595  
Fax.: 06174/933596

<http://www.endokrinologie.net>

Trotz moderner Insulinpräparationen und der Einführung der intensivierten Insulintherapie, lässt sich die physiologische endogene Insulinsekretion bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 durch eine exogene Insulinsubstitution nur unzureichend imitieren, so dass eine kontinuierliche Kontrolle der Blutglukosespiegel nur eingeschränkt gelingt. Dies führt langfristig bei bis zu 50 % der Patienten zur Entwicklung chronischer Folgeerkrankungen und ernster Komplikationen, wie koronare Herzkrankung, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit, sowie chronische Niereninsuffizienz, diabetische Retinopathie und Neuro-pathie.

**Zelltherapie als Alternative zur Insulinbehandlung**

Vor dem Hintergrund der Limitationen der bisherigen Therapie wird intensiv nach Möglichkeiten gesucht, die endogene Insulinsekretion durch den Ersatz der zerstörten  $\beta$ -Zellen bei Typ-1-Diabetikern wieder herzustellen. Ein klinisch bereits eingeführtes zelltherapeutisches Verfahren stellt die Transplantation von isolierten Langerhans'schen Inseln dar. In den letzten Jahren wurde dieses Verfahren klinisch derart verfeinert, dass eine langdauernde Transplantatfunktion und Unabhängigkeit der Patienten von

**NEUE HEILUNGSCHANCEN FÜR DIABETES MELLITUS?**

**Gewinnung Insulin-produzierender  $\beta$ -Zellen aus Stammzellen**

J. SEUFERT, WÜRZBURG

exogener Insulinsubstitution erreicht werden konnte.

Limitierend für den breiten Einsatz dieser Zellersatztherapie ist ein Mangel an Spenderorganen. Aus diesem Grunde wird weltweit intensiv an Verfahren gearbeitet, transplantationsfähige Insulin-produzierende Zellen in vitro zu generieren. Einen attraktiven Ansatz stellt hier die Gewinnung Insulin-produzierender  $\beta$ -Zellen aus Stammzellen dar.

Der neuen Strategie des Zellersatzes für verschiedene endokrinologische Erkrankungen widmet die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) auf ihrer diesjährigen Jahrestagung in Köln einen besonderen Schwerpunkt (Symposium 4, „Tissue Engineering of Endocrine Organs“).

**Anforderungen an Insulin-produzierende Zellen für die Zell-Ersatztherapie bei Typ-1-Diabetikern**

Die Insulin-produzierende  $\beta$ -Zelle des

endokrinen Pankreas stellt eine hoch spezialisierte Zelle dar, welche die aktuellen Blutglukosewerte detektieren kann und hierauf adäquat mit einer fein abgestimmten Insulinsekretion reagiert. Diese Anforderung ist auch an Insulin-produzierende Zellen zu stellen, welche aus Stammzellen in vitro generiert wurden und welche zur Transplantation bei Diabetikern eingesetzt werden sollen. Insbesondere ist hierbei die Glukose-abhängige Insulinsekretion im physiologischen Bereich der Serum-Glukosespiegel eines Gesunden von besonderer Bedeutung. Darüber hinaus stellt das tumorogene Potenzial von Stammzellpräparationen, welche für die Generation von Insulin-produzierenden Zellen verwendet werden, ein besonderes Pro-



Priv.-Doz. Dr. Jochen Seufert

blem dar. Schließlich sind im Rahmen Stammzelltherapeutischer Strategien spezifische immunologische Probleme hinsichtlich der Transplantatabstoßung und der Wiederverkehr der autoimmunen Insulinitis im Transplantat zu berücksichtigen.

**Generierung von Insulin-produzierenden Zellen aus Stammzellen**

Stammzellen stellen Vorläuferzellen für hochdifferenzierte Gewebe dar und besitzen eine hohe Selbsterneuerungstendenz. Stammzellen werden im wesentlichen aus zwei Quellen gewonnen; pluripotente embryonale Stammzellen aus der inneren Zellmasse der Blastozyste und gewebsspezifische Stammzellen aus adulten Organen. Für embryonale Stammzellen wurde gezeigt, dass diese in vitro zu Insulin-

produzierenden Zellen differenzieren können.

Eine Alternative stellen gewebsspezifische Stammzellen aus dem Pankreas selbst dar. Diese wurden im Epithel der kleinen Pankreasgänge im exokrinen Anteil des Organs (duktale Stammzellen), sowie in den Langerhans'schen Inseln selbst (intra-insuläre Stammzellen) identifiziert. Auch diese Stammzellen können in vitro zu Insulin-produzierenden Zellen differenziert werden.

**Klinische Perspektive**

Neue Stammzelltherapeutische Strategien bieten für Patienten mit Typ-1-Diabetes die langfristige Perspektive, von exogener Insulinsubstitution dauerhaft unabhängig zu werden. Dies insbesondere, da in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte bei der In-vitro-Generation von Insulin-produzierenden Zellen aus Stammzellen gewonnen wurden, so dass der klinische Einsatz in Zukunft möglich erscheint.

**Korrespondenzadresse:**

Priv.-Doz. Dr. Jochen Seufert  
Bereich Stoffwechsel, Endokrinologie und Molekulare Medizin  
Medizinische Poliklinik der Universität  
Klinikstraße 6-8  
97070 Würzburg  
j.seufert@mail.uni-wuerzburg.de

**MED-REPORT-INFO DIENST**

**Octreotid in der Primärtherapie der Akromegalie: Englische Studie zeigt Tumorverkleinerung**

Die klassische Therapie der Akromegalie besteht in einem chirurgischen Eingriff oder einer Strahlenbehandlung. Beide sollen das krankheitsauslösende Hypophysenadenom verkleinern und den Wachstumshormonspiegel normalisieren. Das Somatostatin-Analogon Octreotid wird oft erst dann eingesetzt, wenn diese Techniken nicht den gewünschten Erfolg bringen.

**Bessere Voraussetzungen für eine Operation**

Zunehmend gewinnt Octreotid jedoch auch in der Primärtherapie an

Bedeutung. Nicht nur allein für Akromegalie-Patienten, die sich keinem operativen Eingriff unterziehen wollen oder können, ist das Medikament geeignet.

Octreotid kann auch bei Patienten, die der chirurgischen Therapie zugeführt werden sollen, die Voraussetzungen für eine Operation und damit die Heilungschancen verbessern.

Beispielsweise, indem ein schlechter Allgemeinzustand infolge bereits länger entgleister Wachstumshormon-Freisetzung verbessert wird. Des weiteren kann man durch Gabe eines Somatostatin-Analogons präoperativ einen Tumor verkleinern. Denn die

Chance auf eine dauerhafte Heilung durch organerhaltende Operation ist bei kleineren Adenomen höher.

Jüngst untersuchte eine englische Studie (J Clin Endocrinol Metab 87: 4554-4563, 2002) die Wirkung von Octreotid in der Primärtherapie der Akromegalie und kam zu dem Ergebnis, dass eine Normalisierung der Wachstumshormonspiegel zusammen mit einer ausgeprägten Tumorverkleinerung erreicht werden kann. Die besten Ergebnisse erreichten Patienten, deren Ausgangswerte für das Wachstumshormon unterhalb von 50 mU/l (20 µg/l) lagen.

**Wirksame Langzeit-Behandlung mit Depot-Präparat**

Eingesetzt wurde Octreotid s.c. und als i.m.-Monatsdepot (Sandostatin®, Sandostatin®LAR®-Monatsdepot, Novartis). Die 27 unvorbehandelten Patienten erhielten zunächst über 24 Wochen dreimal täglich Octreotid s.c. Alle 27 Tumore, 7 Mikro- und 20 Makroadenome, schrumpften in den ersten 24 Wochen. Die Mittelwerte für die Volumenreduktion lagen bei 43 % (Makroadenome) bzw. 49 % (Mikroadenome). Lediglich bei einem Patienten betrug die Tumorreduktion weniger als 10 %. Parallel fielen die Wachstumshormonwerte signifikant, im Mittel von 30,7 mU/l auf 6,4 mU/l. Bei 9 von 24 Patienten sank die mittlere Serum-Wachstumshormonkonzentra-

tion sogar auf Normwerte unter 5 mU/l.

15 Patienten setzten die Studie nach 24 Wochen fort und erhielten einmal monatlich eine Depot-Injektion Octreotid. In dieser Phase der Studie reduzierte sich das Tumolvolumen im Durchschnitt weiter (-24 %), ebenso die Wachstumshormonspiegel.

Die Erfolgsaussichten scheinen um so größer zu sein, je niedriger die prätherapeutischen Wachstumshormonspiegel liegen. Alle Patienten mit initialen Werten für Wachstumshormon unter 25 mU/l erreichten nach 48 Wochen normale Serumspegel. Im Vergleich dazu zeigten 75 % der Patienten mit Ausgangswerten zwischen 25 und 50 mU/l, und lediglich 33 % der Patienten mit Levels über 50 mU/l eine Normalisierung.

**Osteoporosetherapie mit Teriparatid: Deutlicher Anstieg der trabekulären Vernetzung und Zunahme der Kortikalisdicke**

**Mikro CT-Aufnahmen zeigen Verbesserung der Knochenstruktur**

Teriparatid (Parathormon 1-34) verbessert die Mikroarchitektur des spongiösen und kortikalen Knochens. Dies zeigen neue dreidimensionale Computertomografien von Patientinnen aus der Zulassungsstudie<sup>1</sup>, die Dr. Yebin Jiang, San Francisco, auf dem diesjährigen Kongress der American Society of Bone and Mineral Research in San Antonio präsentierte<sup>2</sup>.

Jiang analysierte gepaarte Knochenbiopsien mittels dreidimensionaler Mikro-Computertomografien von 51 Teilnehmerinnen der Zulassungsstudie zu Teriparatid, die vor Beginn der Behandlung und nach durchschnittlich 18 Monaten Therapie mit Teriparatid (n = 32) oder Placebo (n = 19) aufgenommen worden waren. Anhand der Aufnahmen der Biopsien aus dem Beckenkamm zog er Rückschlüsse auf die biometrischen Eigenschaften und die mechanische Belastbarkeit des Knochens. Die Analyse der verblindeten Proben vor und nach der Behandlung ergab folgende Ergebnisse für die Therapie mit Teriparatid im Vergleich zu Placebo:

- die Trabekeldicke nahm unter The-

rapie mit Teriparatid signifikant zu (60 % ± 26 % vs. - 2 % ± 10 %)

- die trabekuläre Vernetzung nahm signifikant zu (40 % ± 13 % vs. - 5 % ± 9 %)

- das Volumen der Kortikalis nahm signifikant zu, ohne porösen Knochen zu bilden (29 ± 9 % vs. - 2 % ± 7 %).

„Die Behandlung mit Teriparatid führt zu einer deutlichen Zunahme der spongiösen Vernetzung und zur Zunahme der Dicke des kortikalen Knochens“, lautete die zusammenfassende Analyse von Jiang. Dies führe zu einer höheren biomechanischen Belastbarkeit des Knochens und sei eine Erklärung für den starken Frakturschutz durch Teriparatid, so sein Fazit.

Bei dem neuen Osteoporosemedikament Teriparatid handelt es sich um ein biotechnologisch hergestelltes, 34 Aminosäuren langes Fragment des endogenen Parathormons. Anders als Antiresorptiva, wie beispielsweise die Bisphosphonate, die über Hemmung der Osteoklasten lediglich einen Knochenabbau verhindern, stimuliert Teri-

paratid direkt die Knochenneubildung. Die Knochenwirksamkeit von Teriparatid war Endpunkt der multinationalen, prospektiven, randomisierten, doppelblinden Zulassungsstudie mit 1.637 postmenopausalen Frauen. Dabei zeigte sich, dass die osteoanabole Wirkung zu einem starken Frakturschutz führt: So traten beispielsweise die besonders schmerzhaften schweren vertebrealen Frakturen bei den mit Teriparatid behandelten Frauen gegenüber Placebo um 90 % seltener auf.

Teriparatid ist eine Entwicklung des Unternehmens Eli Lilly. Die US-Zulassung der Substanz zur Therapie der Osteoporose bei Frauen und Männern wurde am 26. November 2002 von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) erteilt. Die Zulassung von Teriparatid in Deutschland für die Therapie der manifesten Osteoporose bei Frauen und Männern ist bei der Europäischen Zulassungsbehörde EMEA beantragt. In Deutschland soll Teriparatid unter dem Markennamen Forsteo® vertrieben werden.

Eli Lilly and Company, eines der



weltweit führenden pharmazeutischen Unternehmen mit vier Standorten in Deutschland, setzt auf Forschung und Innovation. Das Unternehmen hat in den eigenen Forschungslaboratorien und in Zusammenarbeit mit internationalen Forschungsorganisationen neue Behandlungsansätze und Technologien entwickelt, die in den Kernbereichen Zentrales Nervensystem, Endokrinologie, Herz/Kreislaufkrankungen, Onkologie, Osteoporose und Infektionskrankheiten eingesetzt werden. Die intensive wissenschaftliche Forschung

und die sich daraus ergebenden Erkenntnisse sind der Grund dafür, dass die meisten Medikamente des Unternehmens zu den führenden ihrer Klasse gehören. Lilly gibt Antworten – in Form von Arzneimitteln, Informationen und Aufklärung – auf einige der dringlichsten Fragen in der Medizin.

<sup>1</sup> Neer et al., NEJM 2001, 344: 1434 – 1441

<sup>2</sup> Jiang et al., ASBMR 2002, Presentation 1041

Die klinische Diagnostik basiert auf Anamnese und körperlichem Untersuchungsbefund. Wichtig sind hierfür Angaben zur Jodexposition, Rauchgewohnheiten und ggf. Medikamente, wie Amiodaron, Zytokine oder Interferon.

Bei jungen Patienten dominieren die klassischen Symptome (Ruhetachykardie, Tremor, Schweißneigung, Wärmeintoleranz, Nervosität, Gewichtsverlust, Muskelschwäche, Müdigkeit, Zyklusstörungen), bei älteren Patienten finden sich häufig oligo- oder monosymptomatische Formen mit schleichendem Gewichtsverlust, Adynamie, Apathie, depressiven Verstimmungen, Tachyarrhythmia absoluta oder Verwirrtheit. Bei gleichzeitig bestehender endokriner Orbitopathie (Lidschwellungen, Chemosis, Konjunktivitis, Exophthalmus, Doppelbilder, selten Visusbeeinträchtigung und Hornhautläsionen) ist die Ursache der Hyperthyreose gesichert. Sehr selten besteht eine Koinzidenz von fokaler Schilddrüsenautonomie und Morbus Basedow (Marine-Lenhart-Syndrom). Übergänge in eine Immunthyreoiditis mit passagerer oder permanenter Hypothyreose (Hashitoxiose) sind beschrieben. Die geschätzte Lebenszeitprävalenz der endokrinen Orbitopathie beträgt 1:10.000, das prätibiale Myxödem und die Akropachie sind selten (0,5–4 %). In der Schwangerschaft muß die Basedowhyperthyreose von der meist nicht behandlungsbedürftigen Schwangerschaftshyperthyreose (HCG-assoziierte Hyperthyreose) abgegrenzt werden. Der differentialdiagnostisch entscheidende Parameter ist der Nachweis von TSH-Rezeptor-Antikörpern. Bei fehlender endokriner Orbitopa-

## IMMUNTHYREOPATHIEN: WIE DIAGNOSTIZIEREN, WIE BEHANDELN?

# Morbus Basedow

K. MANN, ESSEN

thie ist die Bestimmung von TSH-Rezeptor-Antikörpern (TRAK) obligater Bestandteil der Primärdiagnostik. Hierzu steht heute ein hochsensitiver (98 %) und spezifischer (95 %) humaner TRAK-Assay zur Verfügung. Im Verlauf der Erkrankung kann es zu einer raschen Normalisierung von TRAK kommen. Dann ist die Bestimmung von TPO-Antikörpern (Sensitivität 85 %) für die Differentialdiagnose zur diffusen Schilddrüsenautonomie hilfreich. Deutlich erhöhte TRAK-Werte am Ende der thyreostatischen Therapie gelten als relevanter Risikofaktor für ein Rezidiv. Eine stärkere Aussagekraft hat jedoch die Bestimmung von TSH vier Wochen nach Absetzen der antithyreoidalen Medikation. Bei einer TSH-Suppression besteht eine signifikante Rezidivgefährdung. Bei der Erstdiagnose müssen folgende Parameter bestimmt werden:  $fT_4$ ,  $TT_3$  ( $fT_3$ ), TSH, Blutbild, Gamma-GT, GPT. Unter antithyreoidaler Medikation kann es selten zu Blutbildveränderungen bis hin zur Agranulozytose und Erhöhung der Leberwerte kommen. Eine sich entwickelnde Angina tonsillaris muß als Warnsyndrom einer Granulozytopenie gewertet werden.



Prof. Dr. Klaus Mann

Die Diagnostik der endokrinen Orbitopathie bedarf neben der einfachen Exophthalmometrie nach Hertel und der orientierenden Prüfung der Augenmuskelmotilität durch Fingertest einer spezifischen ophthalmologischen Untersuchung.

Rauchen gilt als wesentlicher Risikofaktor

für die Entwicklung einer Immunhyperthyreose und insbesondere der endokrinen Orbitopathie. In einer Studie von *Glinoe* et al. hatten Nichtraucher mit negativem TRAK-Test am Ende der antithyreoidalen Therapie ein signifikant niedrigeres Rezidivrisiko (18 %) als Raucher (57 %). Nichtraucher mit positivem TRAK-Test hatten ein Rezidivrisiko von 86 %. Die Multizenterstudie der Sektion Schilddrüse bestätigte den negativen Einfluß des Rauchens für die Entwicklung eines Rezidivs an einer hohen Fallzahl ( $n = 263$ ,  $p < 0,042$ ).

Die antithyreoidale Therapie stellt eine symptomatische Behandlung mit Berücksichtigung des natürlichen Verlaufs dar. Auf der Basis prospektiv randomisierter Studien (Evidenzgrad II) hat sich ein Niedrigdosiskonzept mit initial 10–20 mg Thiamazol durchgesetzt. Innerhalb von 4–6 Wochen erreichen über 90 % der Patienten eine Euthyreose. Die Langzeitergebnisse mit Rezidivraten von 30–50 % sind jedoch weiterhin unbefriedigend. Die Wirksamkeit der Therapie ist von der alimentären Jodversorgung abhängig, da Thionamide mit Jod kompetitiv um die Schilddrüsenperoxidase, das Schlüsselenzym der Hormonsynthese, konkurrieren. Im Regelfall beträgt die Therapiedauer 12–18 Monate, Kurzzeittherapien von 1–2 Monaten sind durch hohe Rezidivraten belastet. Eine laufende prospektive Studie (MoBa Tho-Studie, Leipzig) vergleicht derzeit den Erfolg einer Kurzzeittherapie von sechs Monaten im Vergleich zu 12 und



Klassisches Bild einer Orbitopathie bei Morbus Basedow.

Seit vielen Jahren werden die klinische Relevanz und vor allem die Behandlungsbedürftigkeit einer solchen subklinischen, latenten Hypothyreose kontrovers diskutiert. Zur optimalen Lösung dieser Fragestellung müssen neuere Befunde berücksichtigt werden, die zum einen zeigen, dass klinische Symptome trotz im Normalbereich liegender peripherer Hormonwerte auftreten können. Von Bedeutung ist hier, dass die Normalbereiche der Schilddrüsenfunktionswerte relativ weit und mit größter Wahrscheinlichkeit individuell unterschiedlich sind, so dass Werte, die im absoluten Normalbereich liegen, für den individuellen Patienten bereits erniedrigt sein können und schließlich Veränderungen an peripheren Organsystemen resultieren. Zum anderen belegen die Daten aktueller Studien ein deutlich höheres Risiko für den Übergang einer subklinischen in eine manifeste Hypothyreose und verändern damit die Bedeutung einer therapeutischen Intervention dieses Krankheitsbildes.

### Empfehlungen zur Therapie der manifesten und subklinischen Hypothyreose

#### Manifeste Hypothyreose

Die medikamentöse Substitution mit Schilddrüsenhormon ist bei der manifesten Hypothyreose obligatorisch

## Therapie der Immunthyreoiditis

PETRA-MARIA SCHUMM-DRAEGER, MÜNCHEN

**Obwohl ein breites klinisches Spektrum der Hypothyreosen bekannt ist, werden Patienten mit schweren Veränderungen der manifesten Hypothyreose eher selten gesehen. Hingegen steht in der klinischen täglichen Praxis der Patient mit einer milden Schilddrüsenfunktionsstörung ganz im Vordergrund, bei dem oft zufällig ein mäßig erhöhter Serum-TSH-Wert und allenfalls milde, eher unspezifische klinische Symptome und/oder eine Hypercholesterinämie gefunden wurden.**

und hat zum Ziel, eine Normalisierung der Schilddrüsenfunktion zu erreichen, die mit einer Normalisierung des Serum-TSH-Wertes kontrolliert wird.

#### Subklinische Hypothyreose

Verschiedene internationale Fachgremien empfehlen die Substitutionstherapie der subklinischen Hypothyreose mit Schilddrüsenhormon, vor allem im Falle eines positiven Nachweises von Anti-TPO-Antikörpern. Mögliche Ausnahmen sind ältere Patienten mit koronarer Herzerkrankung, minimal erhöhtem Serum-TSH-Wert sowie nach *Cooper* auch Patienten mit einem Serum-TSH-Wert  $< 10 \mu E/l$  und negativem Antikörper-Test. Der modifizierte Algorithmus der Leitlinie von *Cooper*, bei der berücksichtigt wird, dass die Entscheidungsgrenze des Serum-TSH-Wertes mit  $10 \mu E/l$  deutlich höher als die obere Normgrenze der Bestimmungsmethode angesetzt wurde. Wenngleich prospektive randomisierte klinische Studien fehlen,

die die Effektivität der Schilddrüsenhormontherapie bei subklinischer Hypothyreose und Serum-TSH-Werten zwischen 4 und  $10 \mu E/l$  eindeutig nachweisen, sollte die Therapieentscheidung ab einem Serum-TSH-Wert von  $4 \mu E/l$  gefällt werden.

Für eine eher frühzeitige Schilddrüsenhormontherapie sprechen auch präliminäre Daten klinischer Untersuchungen, die zeigen konnten, dass durch eine Schilddrüsenhormontherapie bei noch euthyreoten Patienten mit Autoimmunthyreoiditis nach einjähriger Behandlung die Anti-TPO-Antikörper-Titer sowie die intrathyreoidalen B-lymphozytären Elemente signifikant abnehmen.

#### Durchführung der Schilddrüsenhormontherapie

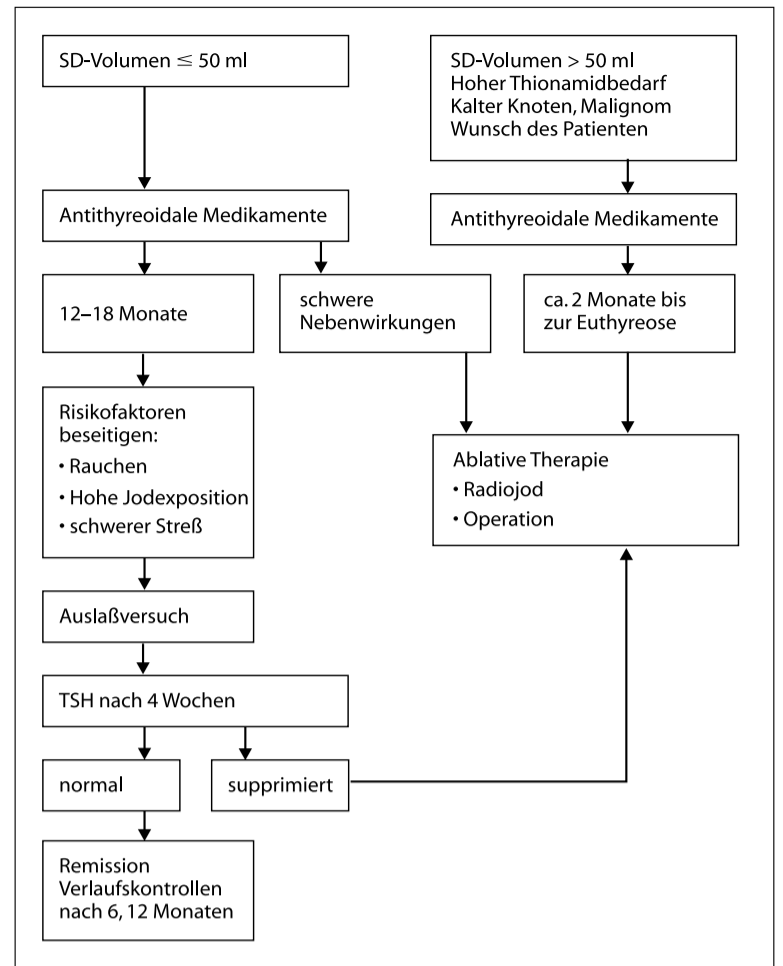


Prof. Dr. Petra-Maria Schumm-Draeger

Die Schilddrüsenhormon-Substitution wird initial mit  $50-75 \mu g$  täglich begonnen. Eine Normalisierung des Serum-TSH-Wertes ist Ziel der Therapie. Patienten mit koronarer Herzerkrankung sollten langsam einschleichend dosiert werden. Die Schilddrüsenhormon-Dosis steigt in der Regel bei Patienten mit Autoimmunthyreoiditis im Laufe der Jahre an. Im Hinblick auf die Frage, inwieweit eine relativ früh einsetzende Schilddrüsenhormon-Behandlung bei der Autoimmunthyreoiditis langfristig den Autoimmunprozess verlangsamen kann, ist nicht geklärt und muss in prospektiven, lang angelegten klinischen Studien überprüft werden.

#### Zusammenfassung

Zusammenfassend ist zu sagen, dass



Aus: Quadbeck B, Hörmann R, O.E. Janssen, Mann K. Medikamentöse Behandlung der Immunhyperthyreose (Typ Morbus Basedow). Internist 2003, in press

18 Monaten. Eine Kombinationstherapie von Thiamazol und Levothyroxin kann die Patientenüberwachung erleichtern, hat jedoch keinen Einfluß auf die Remission. Die alleinige Gabe von Levothyroxin zur Prophylaxe eines Rezidivs ist nicht wirksam. In der Schwangerschaft ist eine Kombinationstherapie wegen der Gefahr einer potenziellen Überdosierung von Thionamiden kontraindiziert. Bei großen Schilddrüsenvolumina über 50 ml und hohem Thionamidbedarf wird eine kurzfristige medikamentöse Therapie über ca. zwei Monate und dann eine ablative Therapie empfohlen. Ein Flußdiagramm der Therapie des Morbus Basedow ist der **Abbildung** zu entnehmen. Die Perspektiven der konservativen Therapie des Morbus Basedow beruhen in Zukunft auf der Selektion geeigneter Patienten unter Berücksichtigung individueller prognosti-

scher Langzeitparameter.

Als definitive Therapie stehen die Radiojodtherapie oder die Operation, insbesondere bei großen Strumen, gleichzeitig bestehenden Schilddrüsenknoten oder bei Karzinomverdacht zur Verfügung. Bei der Operation muß ein kleiner Rest (2–4 ml) oder eine near total-Thyreoidektomie angestrebt werden. Das Neuromonitoring des *N. recurrens* kann dabei hilfreich sein, um das Recurrensparese-Risiko weiter (möglichst unter 1 %) abzusenken.

#### Literatur beim Verfasser

**Korrespondenzadresse:**  
Prof. Dr. Klaus Mann  
Klinik für Endokrinologie  
Universitätsklinikum Essen  
Hufelandstr. 55  
45147 Essen

die Indikation zur Therapie mit Schilddrüsenhormonen bei subklinischer Hypothyreose im Hinblick auf eine möglichst günstige Nutzen-Risiko-Abwägung eher großzügig zu stellen ist. Die Kosten für die Durchführung und Kontrolle der Schilddrüsenhormon-Behandlung bei subklinischer Hypothyreose unterscheiden sich nicht von denjenigen, die nur zur Kontrolle der Schilddrüsenfunktion ohne Therapie aufgewendet werden müssen. Andererseits kann durch die Schilddrüsenhormonbehandlung sowohl im Hinblick auf klinische, laborchemische Befunde und vor allem bezüglich des kardiovaskulären Risikos mit größter Wahrscheinlichkeit ein günstiger Effekt erzielt werden, der weitreichende Kosten zusätzlicher Diagnostik und Therapie vermeiden lässt. Kontrollierte prospektive randomisierte klinische Studien sind langfristig angelegt notwendig, um den Behandlungseffekt der subklinischen Hypothyreose mit Schilddrüsenhormonen detailliert zu belegen.

#### Literatur bei der Verfasserin

**Korrespondenzadresse:**  
Prof. Dr. Petra-Maria Schumm-Draeger  
Krankenhaus München Bogenhausen  
3. Med. Abteilung  
Englschalkinger Strasse 77  
81925 München

Im Tiermodell konnten wir zeigen, dass durch eine zweijährige Hormonsubstitution mit konjugierten Östrogenen alleine oder in Kombination mit Medroxyprogesteronazetat die Sulfataseaktivität gesteigert wird (Stute P et al., Manuskript in Vorbereitung). Darüber hinaus konnte am gleichen Tierkollektiv anhand der komplementären Parameter Histopathologie, Histomorphometrie und immunhistochemischer Nachweis der Ki67-Expression eine Zunahme der Brustgewebsproliferation nachgewiesen werden (Cline JM et al., 2002).

Die Mediatoren der Angiogenese gehören zu den zellulären Regulationsmechanismen. Der für die Regulation der Angiogenese beim Mammakarzinom möglicherweise hauptsächlich verantwortliche Mediator ist der Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF A). In normalem Brustgewebe ist die Vaskularisierung hormonabhängig, was sich im Vergleich zur Postmenopause in einer signifikant höheren VEGF A mRNA Expression in prämenopausalem Brustgewebe widerspiegelt. Im Gegensatz hierzu hat der Menopausenstatus in maligne transformiertem Gewebe keinen Einfluss auf die VEGF A mRNA-Expression

MEDIATOREN DER ANGIOGENESE

# Regulationsmechanismen des benignen und malignen Mammagewebes

L. KIESEL, MÜNSTER, ET AL.\*

**Das Brustgewebe wird durch verschiedene genetische, biochemische und zelluläre Faktoren gesteuert. Die endokrine Regulation ist für die Steuerung von benignem und malignem Gewebe von großer Bedeutung. Mammakarzinomzellen besitzen die für die lokale Östrogenbiosynthese relevanten Enzyme. Neben der Aromatase, welche Androgene in Östrogene überführt, ist die Sulfatase von zentraler Bedeutung. Diese konvertiert Östronsulfat zu Östron, welches dann durch das Enzym 17-β-Hydroxysteroiddehydrogenase zu Östradiol reduziert wird.**

(Greb RR et al., 1999). Der mikrovaskuläre Phänotyp weist signifikante Unterschiede in Abhängigkeit vom Rezeptorstatus des Mammakarzinoms auf: Östrogen (ER)- und Progesteronrezeptor (PR)-positive Tumore besitzen mehr Gefäße mit signifikant kleinerem Durchmesser als ER- und/oder PR-negative Mammakarzinome und weisen zudem eine koordinierte Angiogenese auf. Ein weiterer, der Angiogenese zuzuordnender zellulärer regulatorischer Faktor des Brustgewebes ist Endothelin-1 (ET-1), ein vasoaktives Peptid mit mitogener Wirkung.



Prof. Dr. Ludwig Kiesel



Dr. Petra Stute

Der Einfluss auf Transformation, Differenzierung und Wachstumsprozesse der Mamma wird autokrin und para-

krin über die Rezeptoren ET<sub>A</sub>R und ET<sub>B</sub>R vermittelt. Es konnte eine Überexpression dieser Faktoren beim Mammakarzinom nachgewiesen werden (Wülfing P et al., submitted 2002). Ein weiterer neuer Marker beim Mammakarzinom ist die Cyclooxygenase (Cox)-2, ein Enzym, das die Arachidonsäure zu Prostaglandinen konvertiert. Cox-2 scheint die Entstehung des Mammakarzinoms durch proliferative, antiangiogenetische und mutagene Wirkung zu beeinflussen. Mit Hilfe des Mammakarzinomgewebe Microarray konnten Korrelationen zwischen

der Cox-2-Expression und verschiedenen histopathologischen Parametern sowie dem Langzeit follow-up evaluiert werden (Wülfing P et al., in press 2003).

Ein neues zellbiologisches Konzept zur Differenzierung glandulärer und myoepithelialer Brustzellen aus einer Stammzelle eröffnet überdies neue Perspektiven zum Verständnis von Regeneration und abnormer Proliferation von Brustgewebe. Die meisten Mammakarzinome exprimieren einen glandulär-epithelialen Immunphänotyp. Diese Beobachtung weist auf ein spätes Stadium der glandulär-epithelialen Differenzierung als Ursprung der neoplastischen Transformation hin (Boecker W et al., 2002).

\* weitere Autoren: P. Stute, R. R. Greb, P. Wülfing, Münster; W. Böcker, München

**Korrespondenzadresse:**  
**Prof. Dr. Ludwig Kiesel**  
**Klinik und Poliklinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Universitätsklinikums Münster**  
**Albert-Schweitzer-Str. 33**  
**48149 Münster**  
**l.kiesel@uni-muenster.de**

Marker des Knochenstoffwechsels sollen Aufschluss über die Aktivität der Osteoklasten und der Osteoblasten geben, ferner über das Ausmaß des Kollagenabbaus und -aufbaus am Knochen. Es sollen die wichtigen Fragen beantwortet werden, ob ein „high turnover“ des Knochens besteht und ob vorwiegend eine vermehrte Resorption vorliegt, also ein fortbestehender Verlust an Knochenmasse anzunehmen ist. Besondere Bedeutung haben die Marker des Knochenstoffwechsels für ein Monitoring der Therapie. Hier zeigen die Marker relativ früh ein Ansprechen auf die Therapie an (optimaler Zeitpunkt bei Bisphosphonaten 1 Monat, bei Hormonsubstitution, z. B. Östradiol, 6 Monate nach Therapiebeginn).

GRUNDLAGEN UND KLINISCHER EINSATZ

# Marker des Knochenstoffwechsels

H. SCHMIDT-GAYK, HEIDELBERG

Linie quervernetzte Telopeptide und andere Peptide freisetzen, steigt Gesamt-Pyridinolin (tPYD) und Gesamt-Desoxy-Pyridinolin (tDPD) postmenopausal stärker an als freies PYD (fPYD) oder freies DPD (fDPD). PYD kommt vorwiegend in Knochen und Knorpel vor, DPD nur im Knochen.

Als Referenzverfahren galt bisher tDPD, gemessen mit der HPLC-Methode nach Säurehydrolyse. In der letzten Zeit wurden automatisierte Nachweise für CTX („CrossLaps“, β-CTX) im Serum und EDTA-Plasma entwickelt, die unter bestimmten Bedingungen (Blutentnahme morgens nüchtern gegen 8 Uhr bis 8 Uhr 30) sehr gute Ergebnisse liefern. CTX ist im EDTA-Plasma besser haltbar (48 Stunden bei Raumtemperatur) als im Serum (24 Stunden bei RT). Unsere Ergebnisse bei gesunden Frauen vor und nach der Menopause sind in **Abbildung 2** dargestellt. Daraus geht hervor, dass bei jungen Frauen ab dem 25. Lebensjahr ein gleichbleibender Knochenabbau vorliegt mit einer Obergrenze der CrossLaps um 0,6 µg/l und nach der Menopause mehr als ein Drittel der Frauen einen gesteigerten Knochenabbau zeigt. Die CrossLaps-Werte der Frauen mit Hormonsubstitution liegen alle im Bereich unter 0,6 µg/l.

Bei Dialysepatienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

(GFR < 50 ml/min bzw. 0,8 ml/sk) findet bisher als Marker für Osteoklastenaktivität ein Immunoassay für die Tartrate-resistente Acid Phosphatase (TRACP 5b) im Serum Einsatz. Die TRACP 5b zeigt relativ wenig Tagesrhythmik. Neueste Untersuchungen zeigen allerdings auch bei Dialyse eine höhere Korrelation zwischen intaktem PTH und CTX (r = 0,65) als zwischen intaktem PTH und TRACP 5b (r = 0,55). Besonders hoch ist bei Dialysepatienten die Korrelation zwischen intaktem PTH und CTX bei einer Blutentnahme morgens bei Beginn der Frühschicht (r um 0,80).

**Formationsmarker**

Es werden bevorzugt die Osteoblasten-Aktivitätsmarker Knochen-Alkalische-Phosphatase (bone alkaline phosphatase, Bone ALP, BAP, „Ostase“) und Osteocalcin (OC) im Serum gemessen, dabei liegen die Vorzüge der BAP in der besseren Stabilität, Unabhängigkeit von der Nierenfunktion, besserem Ansprechen bei M. Paget und wenig Tagesrhythmik. Ein Vorteil des Osteocalcins liegt in der stärkeren Reaktion (Suppression der Osteoblastenaktivität) bei Gabe von Glukokortikoiden.

**Präanalytik**

Für die Messung der TRACP 5b und des Osteocalcins sollen die Blutproben

innerhalb von 2 Stunden nach Blutentnahme zentrifugiert, das Serum abgetrennt und eingefroren werden. Die anderen oben genannten Marker sind relativ stabil (keine relevanten Änderungen bei Lagerung über 24 Stunden bei Raumtemperatur bzw. Versand).

**Laboruntersuchungen zur Abklärung der Ursachen bei Osteoporose**

Gonadenhormone: Das Ausmaß einer Östradiol (E2)- oder Testosteron (T)-Unterversorgung kann durch Messung von E2, T, SHBG und FSH heute relativ gut abgesichert werden, zumal Fortschritte in der Messung sehr niedriger E2-Spiegel gemacht wurden. Wir fanden, dass mit dem Gerät E170 (Roche Diagnostics, Mannheim) erstmals postmenopausal tiefe Östradiolspiegel bis herunter zu 5 pg/ml zuverlässig gemessen werden können. Sehr tiefe E2-Spiegel unter 10 pg/ml kennzeichnen postmenopausal eine Risikogruppe, Spiegel oberhalb von 12–13 pg/ml schützen den Knochen bei Frauen und bei Männern. Durch niedrig dosierte (25 µg Abgabe pro Tag) E2-Pflaster kann z. B. wirksam vor Knochenabbau nach der Menopause geschützt werden, ohne dass ein Thromboserisiko auftritt. Wir fanden hier Serum-Östradiolspiegel um 20 pg/ml.

**Resorptionsmarker**

Hierzu wurden bisher besonders Abbauprodukte des Kollagenkollagens im Urin gemessen, die Pyridinoline (Kollagenquervernetzer, „crosslinks“) und Peptide aus dem Kollagenabbau (CTX, C-terminale Fragmente, „CrossLaps“; NTX, N-terminale Fragmente). Alle Resorptionsmarker unterliegen einer erheblichen Tag-Nacht-Rhythmik mit hohen Werten in der Nacht und niedrigen Werten am Tag, besonders niedrige Werte werden von 12–16 Uhr beobachtet, siehe **Abbildung 1**.

Patienten mit Osteoporose und Frauen nach der Menopause bauen nachts mehr Knochen ab als tags, daher kann man gesteigerten Knochenabbau nicht nur morgens im Serum, sondern auch im 1. Morgenurin gut erkennen. Da die Osteoklasten aus dem Knochenkollagen in erster

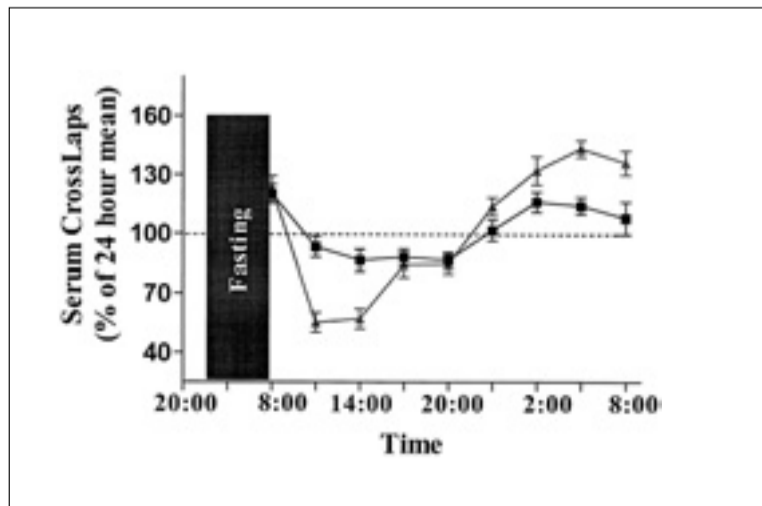


Abb. 1: Zirkadiane Variation der CrossLaps-Konzentration im Serum. (■ fastende Probanden, ▲ normal essende Probanden; Christgau S, Clin Chem 2000;46:431, mit freundlicher Genehmigung des Verfassers).

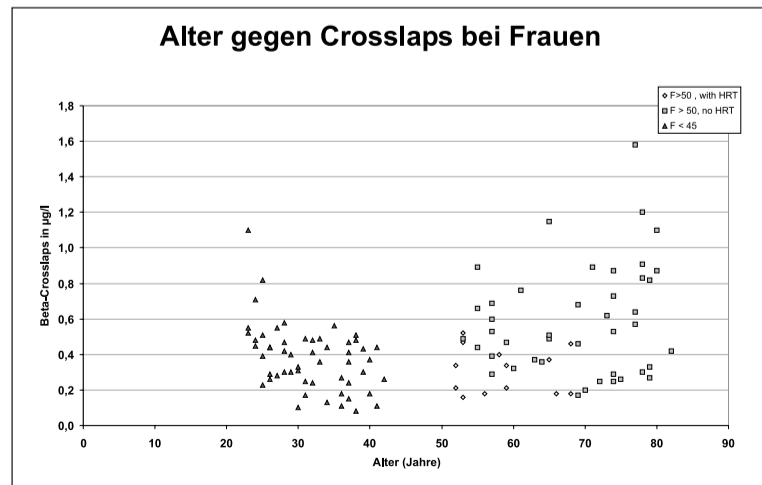


Abb. 2: Alter der Frauen (x-Achse) und CrossLaps (y-Achse) im EDTA-Plasma morgens nüchtern bei prämenopausalen Frauen (▲), postmenopausalen Frauen ohne Hormonsubstitution (no HRT, ■), und postmenopausalen Frauen mit Hormonsubstitution (with HRT, ◆).

**Vitamin-D-Versorgung**

Eine suboptimale Vitamin-D-Versorgung ist im Winter sehr häufig; diese kann durch Messung von 25-Hydroxy-Vitamin D zwischen Januar und April (25(OH)D optimal 25–60 µg/l), Ca, Phosphat und AP im Serum erkannt werden. Wir fanden die höchsten CrossLaps-Werte bei postmenopausalen Frauen mit schlechter Vitamin-D-Versorgung. Ein primärer oder sekundärer Hyperparathyreoidismus kann durch Messung von Calcium (Ca) im Serum und intaktem Parathormon (PTH) im EDTA-Plasma erkannt werden.

Auch muss an andere Ursachen gesteigerten Knochenabbaus wie Hyperthyreose, Cushing-Syndrom, Heparintherapie, Glukokortikoidgabe, multiples Myelom gedacht werden.

**Fazit**

Da postmenopausal die Resorption stärker ansteigt als die Formation, reicht im allgemeinen die Messung eines Resorptionsmarkers aus (z. B. CTX im EDTA-Plasma, morgens nüchtern, automatisierte Bestimmung, am besten zwischen Januar und April kombiniert mit 25(OH)D und intaktem PTH). Optimal ist die Messung eines Resorptionsmarkers und die Messung der Knochendichte: das höchste Risiko besteht bei Patienten mit niedriger Dichte und gesteigertem Abbaumarker. Gesteigerter Knochenabbau kann wirksam durch Gabe von Bisphosphonaten oder postmenopausal durch Östrogengabe gebremst werden. Eine gute Vitamin-D-Versorgung ist von großer Bedeutung.

**Korrespondenzadresse:**  
**Heinrich Schmidt-Gayk**  
**Abt. Endokrinologie und Onkologie**  
**Labor Limbach**  
**Im Breitspiel 15, 69126 Heidelberg**  
**Clin.Lab.Publications@t-online.de**

Reiner Bartl / Bertha Frisch  
**Das Bisphosphonat-Manual**  
**Wirkungen · Indikationen · Strategien · Trends**  
 2001. 202 Seiten mit 82 vorw. farb. Abb. und 4 Tab. 12,5 x 19 cm. Brosch.  
 € 34,95 / sFr 61,-  
 ISBN 3-89412-471-7

In allen Buchhandlungen erhältlich!  
 Blackwell Verlag GmbH  
 Kurfürstendamm 57, 10707 Berlin  
 http://www.blackwell.de

Preisstand: 3/2003

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom (medullary thyroid carcinoma, MTC) ist ein seltener Tumor, welcher durch eine maligne Entartung der Calcitonin-produzierenden C-Zellen der Schilddrüse entsteht. An Bekanntheit hat das MTC gewonnen durch die Aufdeckung der molekularen Hintergründe der vererbten Tumorstadien: Punktmutationen im RET-Protoonkogen sind verantwortlich für die Entstehung des familiären MTC bzw. der Multiplen Endokrinen Neoplasie Typ II (MEN2A u. MEN2B).

Die Therapie eines MTC-Patienten besteht in erster Linie in einer chirurgischen Tumorsektion, da weder Radiotherapie noch Chemotherapie befriedigende Resultate erbringen. Der Eingriff besteht in einer Thyreoidektomie inklusive der parathyreoidalen Lymphknoten, wobei bei Lymphknotenbefall zusätzlich eine ausgedehnte Lymphadenektomie der verschiedenen Halskompartimente erfolgen muss.

Gerade bei initial fortgeschrittenen Tumorstadien, bei Tumorprogress mit Fernmetastasierung oder bei Patienten mit einem allgemein erhöhten Operationsrisiko müssen Therapie-Entscheidungen getroffen werden abhängig von einer Prognoseabschätzung. Nicht zuletzt aufgrund der seltenen Tumorentität sind jedoch, abgesehen vom Tumorstadium und dem Vorliegen einer RET-Mutation, insbesondere für das sporadisch auftretende MTC kaum Prognosefaktoren bekannt.

An diesem Dilemma setzt eine gemeinsame Studie der Viszeralchirurgie, Nuklearmedizin, Klinischen Chemie und Biometrie an der Medizinischen Hochschule Hannover

## RISIKOGRUPPEN-STRATIFIKATION BEI MEDULLÄREM SCHILDDRÜSENKARZINOM

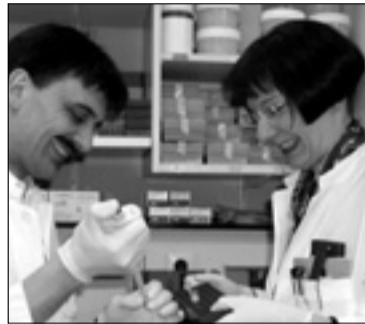
# Spielen Geschlechtshormone eine Rolle bei der Tumorprogression des C-Zell-Karzinomes?

T. J. MUSHOLT UND PETRA B. MUSHOLT, HANNOVER

**In einer retrospektiven klinisch-statistischen Analyse wurden 146 Patienten mit medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC) über einen Zeitraum von bis zu 26 Jahren nachbeobachtet. Basierend auf den Faktoren Lymphknotenbefall, Alter, Geschlecht und Tumorstadium gelang es, eine hochsignifikante Risikogruppen-Einteilung zur Prognoseabschätzung vorzunehmen. In dieser Studie eines endokrinen Zentrums konnte erstmals die vielfach geäußerte Vermutung substantiiert werden, dass prämenopausale Frauen die beste Überlebensprognose aufweisen – unabhängig von ihrem initialen Tumorstadium. Dies stützt experimentelle Daten, nach welchen Geschlechtshormone möglicherweise eine kausale Rolle in der Progression des MTC spielen.**

(MHH) an: Daten von 146 Patienten (83 Frauen, 63 Männer), welche von 1971-1997 aufgrund eines C-Zell-Karzinoms an der MHH operiert worden waren, wurden ausgewertet und ein aktuelles Follow-up erstellt. Neben den üblichen statistischen Verfahren wurden die Daten einer neuentwickelten „Baumanalyse“ (RECPAM, recursive partition and amalgamation method) unterzogen. Hierdurch gelang es, komplexe Abhängigkeiten und Wechselwirkungen der in den multivariaten Analysen zum Patientenüberleben ermittelten Prognosefaktoren aufzudecken.

Nicht überraschend wiesen der Lymphknotenstatus bei Erstoperation der Patienten und das Vorliegen von Fernmetastasen eine enge Korrelation mit dem tumorbezogenen Überleben auf. Interessanterweise korrelierte das Geschlecht und insbesondere eine Verknüpfung von Geschlecht und Alter der Patienten signifikant mit der Pro-



Das Wissenschaftler-Ehepaar Thomas J. und Petra B. Musholt verknüpft Chirurgie, Innere Medizin und Laboratoriumsmedizin über die gemeinsame molekularbiologische und klinisch-statistische Forschung.

gnose. Erstaunliche Ergebnisse erbrachte die Einteilung der weiblichen MTC-Patienten in eine prä- bzw. postmenopausale Gruppe, wobei die Entscheidungsgrenze bei 50 Lebensjahren festgelegt wurde. (Bei

einem cut-off zwischen 45 und 49 Lebensjahren ließen sich ebenfalls signifikante, jedoch weniger eindeutige Ergebnisse erzielen). Prämenopausale Frauen wiesen – unabhängig von der initialen Größe oder Ausbreitung des Tumors und auch unabhängig von Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung – ein hochsignifikant besseres Überleben auf. Bei den männlichen Patienten wurde eine solche Prognose-Abhängigkeit vom Alter nicht gefunden. Auch frühere Studien zum MTC hatten, bisher ohne statistische Aussagekraft, eine Geschlechtsspezifität beschrieben und eine Assoziation mit Geschlechtshormonen vermutet.

Es konnten drei Risikogruppen definiert werden: ein niedriges Risiko wiesen a) alle Patienten ohne initiale Lymphknotenbeteiligung (pN0) und b) prämenopausale Frauen mit Lymphknotenbefall (pN1) – unabhängig vom Tumorstadium und Fernmetastasierung – auf. Ein mittleres Risiko

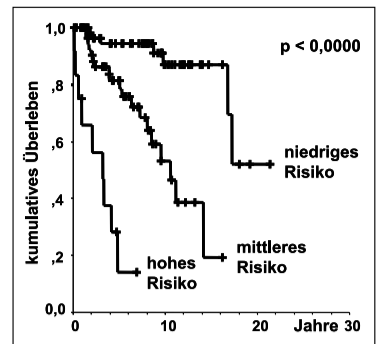


Abb.: Risikogruppen-Einteilung von MTC-Patienten abhängig vom Lymphknotenstatus (pN0 vs. pN1), Alter (<math>< 50</math> vs. <math>\geq 50</math>), Geschlecht (w vs. m) und Tumorstadium (T <math>< 4</math> vs. T4).

wurde ermittelt für a) männliche pN1-Patienten jünger als 50 Jahre und b) alle pN1-Patienten 50 Jahre oder älter mit auf die Schilddrüse beschränkten Tumoren (<math>< T4</math>). Die Hochrisikogruppe bestand aus allen pN1-Patienten 50 Jahre oder älter mit organüberschreitendem Primärtumor (T4).

Diese Resultate dienen der Risikoabschätzung für individuelle Patienten und ermutigen weitere experimentelle Untersuchungen zur Rolle der Geschlechtshormone bei der Tumorprogression des MTC. Die potentielle Option einer zukünftigen Hormontherapie bei fortgeschrittenen C-Zell-Karzinomen rechtfertigt entsprechende Anstrengungen.

**Korrespondenzadresse:**  
Priv.-Doz. Dr. T. J. Musholt  
Med. Hochschule Hannover  
Viszeral- u. Transplantationschirurgie  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover  
Musholt.thomas@mh-hannover.de

Die Frage, ob die Hormonsubstitution das Mammakarzinomrisiko erhöht, war über Jahrzehnte umstritten, da die epidemiologischen Datenlage sehr inkonsistent war. Die Situation änderte sich mit der Publikation der großen Reanalyse aus Oxford 1997, welche die Unterlagen von über 52.000 Mammakarzinom-Fällen und 108.000 Kontrollen auswerten konnte. Die Ergebnisse zeigten eine Zunahme des Mammakarzinomrisikos um 35 % durch eine Hormonsubstitution, sofern sie länger als fünf Jahre durchgeführt wird. Das Risiko erhöht sich pro Jahr Hormonbehandlung um 2,3 % und entspricht damit der Risikozunahme bei einer Verschiebung der Menopause um ein Jahr. Die Zunahme des relativen Risikos um 35 % bedeutet, dass sich die Zahl der Mammakarzinomdiagnosen bei einer 5jährigen Hormontherapie um 2 und bei einer 10jährigen Behandlung um 6 Fälle pro 1000 Frauen erhöht. Dabei zeigte sich, dass die zusätzlichen Fälle seltener metastasierten und eine günstigere Prognose aufwiesen und dass das erhöhte Risiko innerhalb weniger Jahre nach Absetzen der Hormone wieder zurückging. Die günstigere Prognose der zusätzlichen unter der Hormontherapie entdeckten Fälle wird durch eine amerikanische prospektive Kohortenstudie mit 422.000 Frauen gestützt, die eine signifikante Senkung der Mortalität wegen Mammakarzinoms fand.

Zu ähnlichen Ergebnissen wie die Oxford-Reanalyse kamen zwei große randomisierte, plazebokontrollierte Untersuchungen zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Bei der HER-Studie wurde unter der kontinuierlichen Behandlung mit einer Kombination von 0,625 mg konjugierten Estrogenen und 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat (CEE/MPA) eine nicht-signifikante Erhöhung des Mammakarzinomrisikos um 38 % gefunden, wobei das absolute Risiko von 4,5 auf 6,2 pro 1000 Frauen jährlich anstieg.

## Epidemiologie Mammakarzinom und HRT

H. KUHL, FRANKFURT

**Neben der genetischen Disposition gibt es zahlreiche Risikofaktoren, welche die Entwicklung eines Mammakarzinoms fördern können. Zu ihnen zählen eine frühe Menarche und späte Menopause sowie eine langfristige Hormonsubstitution. Daraus ist zu schließen, dass das Mammakarzinomrisiko mit der Dauer der Exposition gegenüber endogenen oder exogenen Estrogenen während der gesamten Lebenszeit korreliert. Es gibt Hinweise darauf, dass dieser Zusammenhang vor allem auf den proliferativen Effekt der Estrogene und nicht auf eine mutagene/karzinogene Wirkung zurückzuführen ist.**

Die Fortsetzung der Behandlung um weitere 2,7 Jahre ergab nur noch eine Risikozunahme um 8 %, so dass insgesamt über den Zeitraum von 6,8 Jahren das Brustkrebsrisiko unter der Hormonsubstitution um 27 %, d. h. von 4,7 auf 5,9 pro 1000 Frauen pro Jahr anstieg.

Bei der Studie der Women's Health Initiative (WHI), die u. a. wegen des Mammakarzinomrisikos vorzeitig beendet wurde, fand man unter der Behandlung mit CEE/MPA eine Erhöhung des relativen Risikos um 26 %; d. h., eines Anstieg von 3,0 auf 3,8 Fälle pro 1000 Frauen pro Jahr. Der Anstieg wurde aber erst im 5. Behandlungsjahr erkennbar und betraf nur solche Frauen, die bereits vor Studienbeginn über einen bestimmten Zeitraum mit Hormonen behandelt worden waren, während bei den Frauen ohne vorherige Substitution das Risiko nicht erhöht war. Da die gesamte Dauer der Hormonexposition in die Berechnung eingehen muss, ist ein erheblich niedrigeres relatives Risiko anzunehmen. Ein weiterer Studienarm mit insgesamt 10.739 hysterektomierten Frauen, die nur mit 0,625 mg konjugierten Estrogenen



Prof. Dr. Herbert Kuhl

oder Plazebo behandelt werden, wird dagegen fortgesetzt. Offensichtlich ist unter der reinen Estrogentherapie noch keine wesentliche Zunahme der Mammakarzinome beobachtet worden.

Zu den Risikofaktoren für Brustkrebs zählen auch Übergewicht und Alkohol. Bei adipösen Frauen ist das Brustkrebsrisiko auf das 2,5fache erhöht, steigt aber durch eine Hormonsubstitution nicht weiter an. Ein durchschnittlicher Tageskonsum von über 20 g Alkohol erhöht das relative Risiko um 33 %, eine 5jährige Hormontherapie um 49 %, während beide Faktoren zusammen das Risiko verdoppeln.

Während noch vor einiger Zeit den Gestagenen ein protektiver Effekt hinsichtlich des Mammakarzinomrisikos zugeschrieben wurde – sofern sie kontinuierlich angewandt werden –, lassen neue epidemiologische Daten den Schluss zu, dass mit der zusätzlichen Anwendung der Gestagene ein höheres Brustkrebsrisiko verbunden ist als mit den Estrogenen allein. Auch die Gestagene werden in der Liste der IARC als Karzinogene geführt, doch wirkt sich hierbei eher die Verstärkung

der estrogenabhängigen Proliferation aus.

Dies gilt auch für das endogene Progesteron, welches in der Lutealphase die Mitoserate erhöht. In einer Untersuchung der Nurses' Health Study wurde gefunden, dass unregelmäßige bzw. anovulatorische Zyklen, bei denen der Progesteroneinfluss fehlt, das Brustkrebsrisiko um etwa 60 % senken. Dementsprechend ist es weniger die Lebenszeit-Exposition gegenüber Estrogenen, sondern gegenüber Estrogenen plus Gestagenen, die mit dem Risiko des Mammakarzinoms korreliert. Auch der protektive Effekt des Stillens lässt sich mit der Suppression der Ovulation und dem damit verbundenen Progesteronmangel erklären.

In einer Analyse der zwischen 1975 und 2000 zum Thema Mammakarzinomrisiko und Hormonsubstitution veröffentlichten Untersuchungen stellte T. Bush fest, dass eine reine Estrogensubstitution das Risiko nicht beeinflusst, während eine langfristige Therapie mit Estrogen/Gestagen-Präparaten das Risiko geringfügig erhöht. Die bisher vorliegenden Studien zur Mortalität wegen Brustkrebs ergaben in allen Fällen eine Abnahme unter der Hormonsubstitution.

Der ungünstige Effekt des Gestagenzusatzes auf die Inzidenz des Mammakarzinoms wird durch neue epidemiologische Untersuchungen bestätigt, die vor allem bei der langfristigen kontinuierlich kombinierten Estrogen/Gestagen-Therapie ein erhöhtes Risiko fanden. Dabei betrifft die Risikoerhöhung nicht das duktales, sondern nur das lobuläre invasive Mammakarzinom.

**Korrespondenzadresse:**  
Prof. Dr. Herbert Kuhl  
Universitäts-Frauenklinik Frankfurt  
Abt. für Gynäkologische Endokrinologie  
Theodor-Stern-Kai 7  
60590 Frankfurt/M.  
H.Kuhl@em.uni-frankfurt.de

**Blackwell Verlag**

**HERAUSGEBER UND VERLAG:**  
Blackwell Verlag GmbH  
Kurfürstendamm 57  
10707 Berlin  
Telefon 030 / 32 79 06-32  
Telefax 030 / 32 79 06-42  
e-mail: medreports@blackwell.de  
Internet: http://www.blackwell.de

**GESCHÄFTSFÜHRUNG:**  
Dr. Anne Lütcke

**WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG:**  
Prof. Dr. Wilhelm Krone  
Prof. Dr. Dirk Müller-Wieland

**CHEFREDAKTION:**  
Dr. Beata Dümde

**REDAKTION:**  
Dr. Saskia Dombrowski  
Dr. Catrin Unsicker

**ANZEIGEN:**  
Blackwell Verlag GmbH  
Jutta Weber-Pianka  
Tel.: 030 / 32 79 06-30  
Fax: 030 / 32 79 06-42  
e-mail: anzeigen@blackwell.de

**VERLAGSREPRÄSENTANZ:**  
Rosi Braun  
Postf. 13 02 26  
64242 Darmstadt  
Tel.: 0 61 51 / 5 46 60  
Fax: 0 61 51 / 59 56 17  
e-mail: rbraunwerb@aol.com

**GESTALTUNG:**  
Schröders Agentur  
www.schroeders-agentur.de

z.Zt. gültige  
Anzeigenpreisliste 17/2003  
ISSN 0934-3148

Die Beiträge unter der Rubrik „Med-Report-Infodienst“ gehören nicht zum wissenschaftlichen Programm der Veranstaltung. Für ihren Inhalt sind die jeweiligen Autoren, Institutionen oder Unternehmen verantwortlich.

Nr. 5 ■ 27. Jahrgang  
Berlin, im Februar 2003