

Endokrinologie Informationen



Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

Schriftleitung:
G. F. Weinbauer, Münster

25. Jahrgang
Heft 2/2001

Besuchen Sie die Homepage unter
<http://www.endokrinologie.net>!

 J. A. Barth

April 2001

Endokrinologie Informationen

Mitteilungen der
Deutschen Gesellschaft
für Endokrinologie

25. Jahrgang, Heft 2/2001

Schriftleitung:
G. F. Weinbauer, Münster



Inhaltsverzeichnis

Informationen aus dem Vorstand

- 42 Berufspolitische Aktivitäten in der DGE
- 45 2. Gesundheitspolitisches Forum der DGE

Informationen der Pressestelle der DGE

- 46 Bluthochdruck: Heilung durch Operation?

Leserbriefe

- 47 Erhalt einer endokrinologischen Klinik

Tagungs-und Kongressberichte

- 49 12. Birkensteiner Hormonkonferenz - Neuroendokrinologie
- 71 ENDO 2000 – Toronto

Notizen

- 73 Forschungsförderung durch das "Forum Schilddrüse e.V."
2. Gesundheitspolitisches Forum der DGE

Preise

- 74 Jürgen Bierich Preis 2001

Personalia

- 74 Endokrinologische Habilitationen
- 74 Ernennungen und Berufungen
- 74 Ehrungen
- 74 Adressenänderungen

76 Veranstaltungskalender

III Die letzte Seite

 J. A. Barth

Gremien der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

Vorstand

Präsident:

Prof. Dr. K. Voigt, Marburg

Vizepräsident:

Prof. Dr. H. U. Häring, Tübingen

Sekretär und Schatzmeister:

Prof. Dr. J. Köhrle, Würzburg

Tagungspräsident 2001:

Prof. Dr. H. Lehnert, Magdeburg

Tagungspräsident 2002:

Prof. Dr. W. Knepel, Göttingen

Tagungspräsident 2003:

Prof. Dr. W. Krone, Köln

Berufspolitische Fragen:

Prof. Dr. F. Raue, Heidelberg

Mediensprecher:

Prof. Dr. M. Reincke, Freiburg

Schriftleitung

Endokrinologie Informationen:

Prof. Dr. G. F. Weinbauer, Münster

Kommission Hormontoxikologie

Vorsitz:

Prof. Dr. W. Braendle, Hamburg

Sektion Schilddrüse

Sprecher:

Prof. Dr. G. Brabant, Hannover

Beirat:

Prof. Dr. K. W. Schmid, Essen

Dr. C. Schmutzler, Würzburg

Prof. Dr. R. Hehrmann, Stuttgart

Prof. Dr. B. Leisner, Hamburg

Prof. Dr. H. Dralle, Halle

Prof. Dr. A. Grüters, Berlin

Sektion Diabetologie:

Sprecher: Prof. Dr. H. U. Häring, Tübingen

Beirat:

Prof. Dr. K.-H. Usadel, Frankfurt

Prof. Dr. H. Lehnert, Magdeburg

Prof. Dr. G. Löffler, Regensburg

Prof. Dr. Müller-Wieland, Köln

Prof. Dr. K. D. Hepp, München

Sektion Stoffwechsel:

Sprecher: Prof. Dr. W. Krone, Köln

Beirat: Prof. Dr. M. Hanefeld, Dresden

Prof. Dr. H. Hauner, Düsseldorf

Prof. Dr. U. Querfeld, Köln

Prof. Dr. A. Steinmetz, Andernach

Prof. Dr. E. Windler, Hamburg

Sektion Calcium-regulierende Hormone und Knochenstoffwechsel

Sprecher:

Priv.-Doz. Dr. J. Pfeilschifter, Bochum

Beirat: Priv.-Doz. Dr. F. Jakob, Würzburg

Priv.-Doz. Dr. P. Kann, Mainz

Priv.-Doz. Dr. S. Scharla, Schönau

Frau Dr. H. Siggelkow, Göttingen

Prof. Dr. H. Stracke, Gießen

Sektion Pädiatrische Endokrinologie

Sprecher:

Prof. Dr. E. Schönau, Köln

Beirat:

Prof. Dr. R. Holl, Ulm

Priv.-Doz. Dr. K. Mohnike, Magdeburg

Priv.-Doz. Dr. Dr. A. Wollmann, Tübingen

Priv.-Doz. Dr. R. Pfäffle, Aachen

Priv.-Doz. Dr. O. Hiort, Lübeck

Sektion Molekulare und Zelluläre Endokrinologie

Sprecher:

Priv.-Doz. Dr. J. Gromoll, Münster

Beirat: Priv.-Doz. Dr. A. Cato, Karlsruhe

Priv.-Doz. Dr. U. Fuhrmann, Berlin

Prof. Dr. W. Knepel, Göttingen

Priv.-Doz. Dr. D. Müller-Wieland, Köln

Sektion Angewandte Endokrinologie

Sprecher:

Prof. Dr. J. Hensen, Hannover

Beirat: Dr. M. Beyer, Nürnberg

Prof. Dr. U. Bogner, Berlin

Dr. T. Eversmann, München

Prof. Dr. P. E. Goretzki, Düsseldorf

Prof. Dr. Hehrmann, Stuttgart

Dr. F. Herrmann, Leipzig

Sektion Reproduktionsbiologie und -medizin

Sprecher:

Prof. Dr. W. E. Merz, Heidelberg

Beirat: Prof. Dr. H. Alexander, Leipzig

Priv.-Doz. Dr. R. Einspanier, Freising

Prof. Dr. Dr. N. Parvizi, Neustadt-Mariensee

Prof. Dr. G. F. Weinbauer, Münster

Prof. Dr. L. Wildt, Erlangen

Sektion Neuroendokrinologie

Sprecher:

Prof. Dr. G. K. Stalla, München

Beirat: Prof. Dr. J. Born, Lübeck

Prof. Dr. M. Buchfelder, Erlangen

Prof. Dr. E. Fuchs, Göttingen

Prof. Dr. J.-C. Krieg, Marburg

Prof. Dr. O. Ortman, Lübeck

Dr. A. del Rey, Marburg

Prof. Dr. W. G. Rossmanith, Ulm

Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes

Herausgeber:

Prof. Dr. K. Voigt, Marburg

Prof. Dr. H. Schatz, Bochum

European Journal of Endocrinology

Mitherausgeber:

Prof. Dr. G. Emons, Göttingen

Prof. Dr. W. Kiess, Leipzig

Prof. Dr. B. Allolio, Würzburg

PD Dr. C. J. Strasburger, München

Vertreter in der International Society of Endocrinology

Prof. Dr. E. Nieschlag, Münster

Prof. Dr. J. Köhrle, Würzburg

Prof. Dr. K. Voigt, Marburg

Vertreter in der European Federation of Endocrine Societies

Prof. Dr. R. Ziegler, Heidelberg

Prof. Dr. J. Köhrle, Würzburg

Prof. Dr. K. Voigt, Marburg

Endokrinologie Informationen

ISSN 0721-667 X

Impressum

Verlag:

Johann Ambrosius Barth

in MVH Medizinverlage Heidelberg

GmbH & Co. KG

Fritz-Frey-Str. 21, D-69121 Heidelberg

Verantwortliche Schriftleitung:

Prof. Dr. phil. G. F. Weinbauer

Covance Laboratories

Kesselfeld 29, D-48163 Münster

Tel.: 02 51/9 79 82 06; Fax: 02 51/9 79 81 96

E-Mail: gerhard.weinbauer@covance.com

Manuskripte an die Schriftleitung senden,

Beiträge als Ausdruck und an die e-mail-

Adresse gerhard.weinbauer@covance.com

senden.

Geschäftsstelle der DGE:

C&P Congress & Promotion

Frau Nicola Bock-Schildbach

Amselweg 7, D-61462 Königstein i. Ts.

Tel.: 0 61 74/93 35 95; Fax: 0 61 74/93 35 96

E-Mail: Bock-Schildbach@t-online.de

Internet-Adresse der DGE:

<http://www.endokrinologie.net>

Anzeigen:

pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice

GmbH, Sandra Horster,

Rüdigerstraße 14, D-70469 Stuttgart,

Tel.: 0711/89 31-469; Fax: 0711/89 31-470

Erscheinungsweise:

2monatlich. Für Mitglieder als Beilage der

Zeitschrift „Experimental und Clinical

Endocrinology & Diabetes“ kostenlos. Einzel-

heft DM 16,- zuzüglich Versandkosten.

Alle enthaltenen Beiträge und Abbildungen

sind urheberrechtlich geschützt. Jede Ver-

wertung außerhalb der engen Grenzen des

Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustim-

mung des Verlages unzulässig und strafbar.

Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen,

Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die

Einspeicherung und Bearbeitung in elektro-

nischen Systemen.

© 2001 Johann Ambrosius Barth, MVH Me-

ditzverlage Heidelberg GmbH & Co KG

Satz & Layout:



Demeter Verlag

Karl Demeter Verlag im Georg Thieme

Verlag, Herstellung: Regina Singvogel,

E-Mail: regina.singvogel@thieme.de

Druck:

Konrad Triltsch, Print und digitale Medien

GmbH, 97199 Ochsenfurt-Hohestadt

Berufspolitische Aktivitäten in der DGE / Januar 2001

Selbstverständnis:

Die DGE als wissenschaftliche Gesellschaft unterstützt die in Klinik und Praxis tätigen Endokrinologen verschiedener Fachrichtungen (Innere Medizin, Gynäkologie und Pädiatrie) in der Weiterentwicklung und Durchsetzung berufspolitischer und gesundheitspolitischer Fragen. Koordiniert wird diese Funktion vom berufspolitischen Sprecher der DGE, der auch Mitglied des Vorstandes der DGE ist. Unterstützt wird der berufspolitische Sprecher durch die berufspolitische Kommission, deren Mitglieder das gesamte Spektrum der Endokrinologen (Kliniker und Theoretiker) repräsentieren. Die unterschiedlichen Themen bedürfen flexibler Zusammensetzung der Kommission in kleine, gut vorbereitete und entscheidungsfähige Gruppen mit Zielvorgabe. Nach außen werden die berufspolitischen Aktivitäten mit dem Berufsverband deutscher Endokrinologen (BDE), dem Berufsverband deutsch. Internisten (BDI) Sektion Endokrinologie sowie den Berufsverbänden der Pädiater und Gynäkologen abgestimmt, da nur durch gegenseitige Information und Unterstützung die Durchsetzungskraft der Endokrinologen gegenüber Entscheidungsträgern ärztlicher Selbstverwaltung (Kassenärztlicher Vereinigung, Ärztekammern), Politikern (Gesundheitsministerien) und Patienten (Selbsthilfegruppen und Kassen) erhöht werden kann. Die Abstimmung und Koordination in den Gremien wird erleichtert durch die Personalunion vieler dieser Funktionen.

Von der berufspolitischen Kommission bearbeitete Themen:

Weiterbildungsordnung

Eine Novellierung der (Muster)-Weiterbildungsordnung wird von der Bundesärztekammer (BÄK) vorbereitet, dessen Grundzüge schon auf dem 103. Ärztetag 2000 in Köln verabschiedet wurden. Die wichtigsten Eckpunkte für den Endokrinologen sind eine Verlängerung der Weiterbildung im Schwerpunkt auf 3 Jahre (Euro-Norm) und Umbenennung des Schwerpunktes in Endokrinologie / Diabetologie. Ob damit dann auch eine Verkürzung der Weiterbildung zum Facharzt für Innere Medizin auf 4 Jahre verbunden ist bleibt offen. Die Weiterbildungsinhalte sollen dokumentiert und überprüfbar werden (Curriculum der Weiterbildungsbefugten). Es ist geplant, dass einzelne Teilbereiche der Endokrinologie auch von Nicht-Endokrinologen erworben werden können (z.B. Diabetologie vom Facharzt für Innere Medizin – von der BÄK vorgesehen - oder endokrinologisches Labor z.B. vom Gynäkologen oder Internisten – in Abstimmung

mit den Laboratoriumsmedizinern (AML) geplant -) oder Endokrinologen sollen fachübergreifende Zusatzqualifikationen erwerben können wie z.B. Andrologie (beantragt von Endokrinologen, Dermatologen und Urologen) oder Osteologie. Als erste Ärztekammer bietet die Ärztekammer Westfalen-Lippe ein Fortbildungszertifikat "spezielle Diabetologie" an, das Ärzten für Innere Medizin zum Führen einer Diabetes-Schwerpunktpraxis qualifiziert. Weitere denkbare Qualifikationen wären Schilddrüsenszintigraphie oder molekulargenetisches Labor. Dadurch wird eine größere Flexibilität für den Einzelnen erreicht und die bisherige Abgrenzung zwischen den Fachbereichen überwunden. Dieses Wissen soll auch berufsbegleitend erworben werden können, so dass eine kontinuierliche Fortbildung und Weiterentwicklung des Faches mit Anpassung an die aktuellen Möglichkeiten gegeben ist.

Beantragt wurde auch eine Weiterbildung in pädiatrischer Endokrinologie mit einem ausführlichen auf europäischer Ebene abgestimmten Curriculum, sowie eine Aufwertung der Weiterbildung in gynäkologischer Endokrinologie und Reproduktionsmedizin.

Fortbildung (CME – Continuing Medical Education)

Ein weiteres wichtiges Instrument zur qualitätsgestützten Medizin ist die CME (continuing medical education) eine zertifizierte Fortbildung im Fach, die zur Zeit noch auf freiwilliger Basis durchgeführt wird und in den einzelnen Landesärztekammern unterschiedlich gehandhabt wird. Die Bundesärztekammer hat jetzt "Einheitliche Bewertungskriterien für den Erwerb des freiwilligen Fortbildungszertifikates" beschlossen. Prinzipiell sollte eine bestimmte Menge von Fortbildungspunkten (150) pro Zeiteinheit (in 3 Jahren) erworben werden, um z.B. den Status als Endokrinologe zu erhalten und weiterzuentwickeln. Ein Punkt entspricht einer abgeschlossenen Fortbildungsstunde. Fortbildungspunkte werden für Literaturstudium mit Wissensprüfung, Seminar-, Workshop- und Kongressbesuch (aktiv und passiv) vergeben. Dies erlaubt endokrinologische Inhalte auch für andere Fachdisziplinen attraktiv darzustellen. Analog anderer Organisationen (Springer Verlag, Online Dienst HOS multimedia) wäre ein "Internet based CME" in Verbindung mit der homepage www.endokrinologie.net oder der EI denkbar.

Qualitätsmanagement

Für Krankenhaus und Praxis werden zunehmend Normen für Handlungsanweisungen entwickelt, die Qualitätsmaßstäbe darstellen. Für den Laborbereich haben sich diese

Qualitätsmaßstäbe seit langem durchgesetzt und sind bindend geworden. Für die Struktur- und Prozessqualität von Abläufen in endokrinologischen Praxen werden modellhaft entsprechende Programme entwickelt (Dr.Eversmann, BDE). Die klassischen DIN ISO 9000 Norm ist dafür nur bedingt übertragbar. Neue Formen der Qualitätssicherung ärztlicher Tätigkeit, um die medizinische Versorgung auf hohem Niveau zu halten, sind notwendig. Diese Maßnahmen sollten unbedingt in ärztlicher Selbstverantwortung entwickelt werden (Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung – www.azq.de.).

Modellhaft kann hier der geplante Ausbildungsgang Endokrinologie-Assistentin DGE analog der Diabetes –Assistentin DDG gelten (Prof.Hensen, Dr.Droste)

Leitlinien in der Endokrinologie

Leitlinien wurden bisher von allen wissenschaftlichen Gesellschaften (so auch der DGE) herausgegeben, hatten bisher jedoch mehr informativen Charakter und wurden selten konsequent in der Praxis umgesetzt. Im letzten Jahren wurden höhere Qualitätsanforderungen an die Leitlinienerstellung festgelegt, die die meisten bis dato herausgegebenen Leitlinien nicht erfüllen. Entsprechende Arbeitsgruppen (BÄK, AWMF, usw.) haben Verfahren entwickelt (Leitlinien-Clearingverfahren), Prioritätenlisten erstellt und angefan-

gen entsprechend qualifizierte Leitlinien im Lauf der nächsten Jahre herausgeben. Die Gesundheitsreform 2000 schreibt eine zweckmäßige und wirtschaftliche Leistungserbringung auf Grund von evidenzbasierten Leitlinien vor, dazu sollen von 10 Krankheitsbildern pro Jahr Leitlinien erstellt werden. Auf der Prioritätenliste stehen als endokrinologische Erkrankung der Diabetes mellitus, die Osteoporose und die Adipositas. Hierzu sind entsprechende Vorarbeiten initiiert (Osteoporose-Sektion CRHUKS) und schon in Arbeit, bzw. teilweise fertiggestellt (Diabetes mellitus).

EBM 2000

Der neue einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) für ärztliche Leistung soll nun nach Vorschlägen der BKV auf der Basis von betriebswirtschaftlichen Kalkulationen grundlegend erneuert werden. Nach der Laborreform mit einem ruinösen Einbruch in der Vergütung bedeutet dies möglicherweise noch eine weitere Einschränkung der endokrinologischen Tätigkeit. Hier wird durch intensiven Kontakt mit dem BDE und der KBV eine tragbare Lösung angestrebt. Spezifische fachärztliche Leistungen dürfen nur noch von einem entsprechendem Facharzt erbracht werden, z.B. sind folgende Leistungen dem Endokrinologen vorbehalten: die Behandlung eine Patienten mit labor-technisch gesicherten Hormonüber oder –unter-

Anzeige

1/2 Seite

funktion (EBM Stand Sommer 2000). Zusammen mit dem BDE haben wir für eine Änderung und Ergänzung plädiert, die auch "morphologische Änderungen der Drüse, Diagnostik und Therapie von Patienten mit Osteoporose und Diabetes mellitus" umfasst.

Ob langfristig diese Entwicklung zum Ende der Kassenzentralisierung in der Endokrinologie führt ist nicht sicher, manche Kollegen haben verständlicherweise diesen Weg genommen.

DRG (disease related groups) Fallpauschalen

Ein neues Finanzierungssystem, pauschaliertes Patienten- und Diagnose-bezogenes Entgelt anstelle von Pflegegehalt und Sonderentgelt, wird flächendeckend ab 2003 an deutschen Krankenhäusern eingeführt werden. Vorarbeiten zur Datenerfassung laufen in diesem Jahr an und sind von entscheidender Wichtigkeit für die spätere Kostenkalkulation jedes Krankenhauses. Endokrinologische Krankheitsbilder sind bisher nicht oder nur marginal erfasst worden (Prof.Häring).

In diesem Zusammenhang gewinnt die Entwicklung der endokrinologischer Ambulanzen an den Krankenhäusern (universitär und nicht-universitär) zunehmend an Bedeutung, da die bisherige Finanzierung an vielen Stellen vor dem finanziellen Aus steht und Ambulanzen geschlossen werden müssen. Damit fallen Ausbildungsplätze und Forschungsmöglichkeiten in der Endokrinologie weg. Der Versuch diese Entwicklung durch endokrinologische Modellambulanzen zu durchbrechen wird intensiv unterstützt (Prof.Schumm-Draeger), ggf. im Rahmen der "integrierten Versorgung"

Positivliste für Arzneimittel

Bis Ende März 2000 sollte innerhalb von 6 Wochen für das Ministerium für Gesundheit eine Liste begründeter Vorschläge zum Inhalt der Positivlisten gemacht werden. Dabei sollten die therapeutisch aussichtsreichsten Arzneimittel aufgenommen werden. Da eine wissenschaftlich erarbeitete Liste in dieser Zeit nicht möglich war, hat die berufspolitische Arbeitsgruppe eine Arzneimittelliste endokrinologischer Therapeutika und Diagnostika mit Haupt- und Untergruppen sowie Haupt- und Nebenindikationen erstellt, die nach Absprache mit der AWMF u.a. aus rechtlichen Gründen zunächst nicht an das Ministerium weitergeleitet wurde.

ICD-10

Ab 1.1.200 sind Praxen und Krankenhäuser gesetzlich verpflichtet Diagnosen nach dem ICD-10 zu verschlüsseln. Bezüglich der Endokrinologie ist dieser Schlüssel in jeder Beziehung insuffizient, um damit das Spektrum endokrinologischer Diagnostik und Therapie abzubilden um ggf. wirtschaftliche und gesundheitliche Transparenz zu ermög-

lichen. Er sollte überarbeitet werden, entsprechende Vorschläge wurden vorgelegt.

Versorgungsgutachten

Bis zum 15.April 2001 muss der Sachverständigenrat für die konzertierte Aktion im Gesundheitswesen erstmalig ein Gutachten über Versorgungsbereiche mit Über-, Unter- und Fehlversorgung vorlegen und dabei Möglichkeiten zum Ausschöpfen von Wirtschaftlichkeitsreserven aufzeigen. Dieses Versorgungsgutachten soll zukünftig alle 2 Jahre erstellt werden. Dazu wurden die wissenschaftlichen Gesellschaften über die AWMF aufgefordert bis zum 31.8.2000 ein entsprechendes Gutachten vorzulegen. Mit Unterstützung der berufspolitischen Kommission und der AG für pädiatrische Endokrinologie wurde ein Versorgungsgutachten erstellt, das mangels zuverlässiger Versorgungsdaten auf Meinungen der Experten beruhte. Für zukünftige Gutachten sollte eine Möglichkeit der Datenerhebung (z.B. über die Krankenkassen oder Fragebogen der entsprechenden endokrinologischen Praxis oder Krankenhaus) geschaffen werden.

Endokrinologie in Not – offener Brief

In einem offener Brief hatten wir uns im Sommer 2000 an die Funktionsträger der ärztlichen Selbstverwaltung, der Kassen und der Gesundheitsministerien anlässlich der Niederlegung der Kassenzulassung einer großen endokrinologischen Praxis in Bayern gewandt und auf die zunehmende Verschlechterung der endokrinologischen Versorgung hingewiesen. Auch wenn damit keine der brennenden Themen gelöst wurde, fanden wir zumindestens bei einigen Verständnis für unsere kritische Lage.

Zusammenfassung

Die hier aufgelisteten berufspolitischen Aspekte der Endokrinologie werden in den verschiedenen Gremien bearbeitet und bedürfen laufend der Anpassung und Ergänzung. Die Durchsetzungskraft der Endokrinologen als kleinste fachärztliche Gruppe ist erwartungsgemäß nicht sehr hoch, um so wichtiger ist das geschlossene Auftreten und das Werben um unser Fach. Nicht nur unseren Kollegen sondern auch unseren Patienten gegenüber sollten wir unsere fachliche Kompetenz darlegen und damit die Notwendigkeit der Endokrinologie unterstreichen. Die berufspolitische Kommission ruft alle betroffenen Mitglieder auf sich aktiv an der Diskussion um die Zukunft der Endokrinologie in Deutschland zu beteiligen.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. Friedhelm Raue, Brückenstr. 21,
69120 Heidelberg, Tel.06221-439090, Fax -439099
e-mail: raue-heidelberg@t-online.de

2. Gesundheitspolitisches Forum der DGE 05.05.2001, Frankfurt/Main

Kongresszentrum der Deutschen Bibliothek Frankfurt, Adickesallee 1, 60322 Frankfurt

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

eine qualifizierte Versorgung von Patienten mit Hormonstörungen ist für die breite Bevölkerung Deutschlands nicht mehr sichergestellt, wenn der Entwicklung der letzten Jahre nicht umgehend Einhalt geboten wird. Die Reduktion unabhängiger Abteilungen und Professuren für Endokrinologie, die drastischen Einschränkungen bzw. Schließungen von Ambulanzen der Endokrinologie in den Hochschulklinika einerseits sowie die erheblich erschwerten Arbeitsbedingungen der niedergelassenen Endokrinologen in Schwerpunktpraxen, bedingt durch verschiedene Gesetzesänderungen der jüngsten Vergangenheit (Laborreform, Gesundheitsreform 2000, EBM usw.) andererseits gefährden die klinische Versorgung, Weiterbildung und Forschung im Schwerpunkt Endokrinologie in höchstem Maße.

Daher ist es dringend geboten, innovative, zukunftsorientierte Versorgungsstrukturen der überwiegend ambulant betreuten Patienten im Schwerpunkt Endokrinologie zu etablieren. Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie leite ich als Vorsitzende der Kommission für Forschung und Hochschulpolitik eine Arbeitsgruppe der Fachgesellschaft, die Strukturen für ein Modellvorhaben mit dem Ziel einer integrativen Versorgung der Patienten im Schwerpunkt Endokrinologie innerhalb eines Netzwerkes zwischen universitärer Poliklinik, endokrinologischer Schwerpunktpraxis und endokrinologisch geschulten Hausärzten entwickelt. In enger Kooperation mit den Universitäten Würzburg, Hannover und Magdeburg sowie repräsentativen Vertretern des Berufsverbandes Deutscher Endokrinologen wurde ein entsprechendes Konzept erarbeitet.

Sehr herzlich möchte ich Sie zu dem 2. Gesundheitspolitischen Forum der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie am 5. Mai 2001 in Frankfurt am Main einladen, bei dem die Möglichkeiten einer Integrationsversorgung als "Chance der Endokrinologie/Diabetologie" mit herausragenden Vertretern der Bundesregierung, der Kassen und Kassenärztlichen Vereinigung und Vertretern der Fachgesellschaften (BDI, DGE, DDG) diskutiert werden können.

In der Hoffnung, Sie am 5. Mai 2001 in Frankfurt am Main begrüßen zu können verbleibe ich

mit besten Grüßen

Ihre

Prof. Dr. med. Petra-Maria Schumm-Draeger
Vorsitzende der Kommission Forschung und Hochschulpolitik
der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie
Thema: Integrationsversorgung – Chance der

Endokrinologie/Diabetologie?

9.00–16.00 Uhr

1. Begrüßung und Einführung ins Thema:

Frau Prof. Schumm-Draeger, DGE,
Prof. Voigt, DGE

2. Integrative Versorgung im Überblick Integrative Versorgung – Strukturerneuerung im Gesundheitswesen?

Frau Schaich-Walch, BMG

Optionen aus Sicht der KBV

Frau Dr. Tophoven, KBV

Integrative Versorgung als Aufgabe des integrativen Faches Innere Medizin

Dr. Hofmann, BDI

Kaffeepause

Bewertung der Kostenträger

Herr. Koring, TK

Beurteilung aus Sicht der Klinik

Frau Gürkan, J.W.G.-Universität FFM

Diskussion

Moderation: Herr Dr. Flöhl, FAZ

12.30 – 13.30 Uhr

Mittagessen

3. Integrative Versorgung aus Sicht der Endokrinologie

Frau Prof. Schumm-Draeger, DGE

Endokrinologische Modellambulanzen

Frau Prof. Schumm-Draeger,
Herr Wasmus, AOK, angefragt

Integrative Versorgung in der Diabetologie

Prof. Dr. Rosak, Krhs. Sachsenhausen

Kaffeepause

Integrative Versorgung am Beispiel Osteoporose und Diabetes

Prof. Raue, Berufspolitischer Sprecher, DGE
Patientenvertreter N.N.

Diskussion und Ausblick

Frau Prof. Schumm-Draeger, DGE

Anmeldung und Informationen:

DGE-Geschäftsstelle
Amselweg 7, 61462 Königstein
Tel. 06174/933595, Fax 06174/933596
E-Mail: Bock-Schildbach@t-online.de

INFORMATIONEN DER PRESSESTELLE DER DGE

Bluthochdruck: Heilung durch Operation?

Neue Untersuchungen zeigen, dass bei bis zu 10% aller Hypertoniepatienten die Erkrankung heilbar ist. Die Untersuchungen wurden auf der 5. Nebennierenkonferenz in Freiburg vom 19. 01. bis 21. 01. 2001 vorgestellt. Die Konferenz wurde geleitet von Prof. Dr. Martin Reincke.

Bluthochdruck gehört zu den häufigsten Volkskrankheiten überhaupt. Schätzungen der Deutschen Hochdruckliga zufolge in Deutschland leiden 20 % der Gesamtbevölkerung (d.h. 16 Millionen Bundesbürger!) an einem dauerhaft erhöhten Bluthochdruck. Bei den über 50jährigen sind es sogar mehr als 50%. Bei vielen Betroffenen ist die Erkrankung nicht bekannt oder nicht behandelt, mit fatalen Folgen: Herz-Kreislauf-erkrankungen wie Schlaganfall, Herzinfarkt, Herzversagen und Arterienverschlüsse der Beine, durch den erhöhten Blutdruck hervorgerufen, sind weiterhin die Todesursache Nr. 1 in Deutschland. Und: die Behandlung der Folgeerkrankungen des Bluthochdrucks verursacht pro Jahr Kosten in zweistelliger Milliardenhöhe.

Nur bei wenigen Patienten liegt nach bisheriger Auffassung eine heilbare Form der Bluthochdruckerkrankung vor. Die Mehrzahl benötigt eine lebenslange medikamentöse Therapie. Neue Untersuchungen, die von Prof. Reincke vorgetragen werden, zeigen allerdings, dass bei bis zu 15% aller Hochdruckpatienten eine krankhafte Mehrbildung des Nebennierenbotenstoffs Aldosteron vorliegt. Ursache sind gutartige Tumore der Nebenniere (Aldosteron-produzierende Adenome), deren operative Entfernung mit schonender ‚Knopflochchirurgie‘ heutzutage problemlos möglich ist. Mit der Normalisierung des

Blutdrucks durch die Operation erübrigt sich dann die lästige Medikamenteneinnahme. Noch wichtiger: die gefährlichen Folgen der Bluthochdruckerkrankung treten nicht auf. Damit ergibt sich eine wichtige Änderung bei der Betreuung von Hochdruckpatienten: Entsprechend des ärztlichen Leitspruchs „Vor einer Behandlung muss immer erst die Diagnose gesichert werden“ sollten alle Patienten mit Bluthochdruck auf das Vorliegen einer gestörten Aldosteronbildung untersucht werden. Dies kann durch eine simple Blutentnahme erfolgen.

Diesem Thema und anderen wichtigen Problemen rund um die Nebenniere widmet sich die 5. Nebennierenkonferenz unter Leitung von Prof. Dr. Martin Reincke. Über 100 Wissenschaftler aus dem In- und Ausland werden hierfür in Freiburg erwartet. Wenn Sie mehr Informationen wünschen, setzen Sie sich bitte mit uns in Verbindung.

Frau Heidi Wahl, Büro für Presse- und Öffentlichkeitsarbeit, München
Telefon: 089/69340122; Fax: 089/ 69388911
E-Mail: info@wahlpr.de

LESERBRIEFE

Zur Erhaltung endokrinologischer Abteilungen

Ich finde es skurril, dass man derzeit den Erhalt einer endokrinologischen Klinik für mitteilenswert halten muss. Aber offenbar handelt es sich dabei in unseren Landen um so eine Rarität, dass solch eine Mitteilung als publikationswürdig eingeschätzt werden sollte.

Ich teile also mit, dass die von mir geleitete interne Klinik mit dem Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel auch nach meinem Ausscheiden an den Städt. Kliniken Bielefeld-Mitte erhalten bleibt, und das trotz anfänglicher strikter Ablehnung durch die Landesregierung.

Im Zuge der Neustrukturierung der Städt. Kliniken (-mehr als 1.000 Betten) wurde die Endokrinologie aufgrund eines einhellig positiven Votums aller Chefärzte von der Verwaltung in den Strukturplan aufgenommen. Die Ausweisung lehnte das Ministerium ab mit der Begründung: "Endokrinologie könne doch jeder ausgebildete Internist, so dass sie von den anderen internistischen Schwerpunkten mit abgedeckt werden solle".

Als sich dann auch noch unser zweithöchster Verwaltungsbeamter nach meiner 15-jährigen endokrinologischen Tätigkeit bei mir erkundigte, "was denn eigentlich ein Endokrinologe mache", wurde mir bestürzend klar, dass hier Aufklärungs- und Erläuterungs-Defizite erheblichen Ausmaßes in der Laien- aber auch der medizinischen Öffentlichkeit hinsichtlich der Tätigkeit eines Endokrinologen bestehen (und das gilt sicher nicht nur für Bielefeld und NRW-Ministerien).

Es war dringend an der Zeit, sowohl für Verwaltung als auch Ministerium aufklärend tätig zu werden:

Das Chefarztvotum wurde erneuert, unsere Behandlungszahlen wurden vorgelegt, das Einzugsgebiet der Endokrinologie (mehr als 30% überregionale Patienten) wurde dokumentiert, die Kooperation mit und Zubringerdienste für andere Kliniken des Hauses (Chirurgie, Neurochirurgie, Cardiologie, Nuklearmedizin, Ophthalmologie, Radiologie, Labormedizin) geschildert, das Renommee als Referenzzentrum für unklare endokrinologische Probleme aus dem niedergelassenen Bereich

und für andere Krankenhäuser sowie die zweimalige Erwähnung im "Focus" (jawohl, auch das ist wichtig!) wurde angeführt und schließlich eine umfassende Liste mit all unseren "exotischen" endokrinologischen Krankheitsbildern erstellt. Mit diesem Material und dem Hinweis, dass keines der konkurrierenden Krankenhäuser etwas gegen die Ausweisung einer Endokrinologie bei uns einzuwenden hätte, wurde Einspruch gegen den Bescheid des Ministeriums eingelegt. – Mit Erfolg- !

Warum diese Details? Mein Appell geht dahin, dass man sich engagieren muss, dass man sich sehr, dass man sich maximal engagieren und einbringen muss, wenn man etwas für die Selbständigkeit unseres Faches tun will (es sei denn, man ist von der Notwendigkeit der Unabhängigkeit der Endokrinologie gar nicht so überzeugt. Gibt es diese Einschätzung unter uns?). Das Engagement bedeutet, in die "Niederungen" der Berufspolitik, das Lobbyistentum hinabzusteigen, unser Fach und seine Wichtigkeit (warum halten wir eigentlich an der Bezeichnung "Endokrinologie", unter der sich kein Entscheidungsträger etwas vorstellen kann, fest?) gegenüber Kassen, Politikern, Ministerialbeamten, städtischen und kommunalen Gremien, der lokalen und überregionalen Presse und unseren Patienten zu vertreten, - eben Öffentlichkeitsarbeit zu machen.

Sicher sind die Entscheidungsstrukturen in unseren Universitäten anders und die Interessen der ärztlichen Kollegen "wölfischer" als an einem großen kommunalen Krankenhaus. Trotzdem sollten sich die Inhaber von Lehrstühlen und unabhängigen Abteilungen nicht zu schade sein, die oben skizzierten Wege zu gehen, um eine Lobby für die Endokrinologie auf den verschiedensten Ebenen einzufordern, somit qualifizierte Ausbildungsplätze für unser schönes und wichtiges Fach zu erhalten, um schließlich das Überleben einer unabhängigen Endokrinologie zu garantieren und Briefe wie diesen überflüssig zu machen.

Prof. Dr. med. J. Herrmann
Akademisches Lehrkrankenhaus der WWU Münster
Teutoburgerstr. 50, 33604 Bielefeld
Tel: 0521-581, Fax 0521-581-3599

TAGUNGS- UND KONGRESSBERICHTE

12. Birkensteiner Hormonkonferenz 10. –12. November 2000 Neuroendokrinologie

Die 12. Birkensteiner Hormonkonferenz fand vom 10.11. bis zum 12.11.2000 im Gasthof Oberwirt, Fischbachau/Birkenstein, statt.

Dieses Mal beschäftigte sich das nun schon traditionelle Fortbildungsseminar der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie nach längerer Zeit wieder mit dem Thema "Neuroendokrinologie". Die Organisation und Leitung lag in den Händen von O.A. Müller, München, und K. von Werder, Berlin.

Die Veranstaltung wurde wiederum ausschließlich von der Firma HENNING BERLIN unterstützt, was die Organisation – wie bei allen bisherigen Birkensteiner Hormonkonferenzen – außerordentlich vereinfachte. Ein besonderer Dank gilt der Firma HENNING BERLIN dafür, dass die Thematiken der verschiedenen Birkensteiner Hormonkonferenzen durchaus seltener den Arbeitsbereich dieser Firma betreffen, sondern – wie auch in diesem Jahr – Themen aus ganz anderen Bereichen der Endokrinologie angesprochen wurden.

Wiederum konnten namhafte Referenten gewonnen werden, die der Aufgabe einer gehobenen Fortbildung für Endokrinologen absolut gerecht wurden. Die Diskus-

sionen waren – wie immer – ausführlich und lebhaft, die Teilnehmer zeigten sich wiederum sehr zufrieden. Die "After-dinner-lecture" am Freitagabend hielt Prof. Dr. R. Gaillard, Lausanne, zum Thema "Clinical Implications of the Immune-Endocrine-Interaction".

Besonders hervorzuheben war wiederum die ungezwungene Atmosphäre im Gasthof Oberwirt, wobei auch der "Wettergott" – bereits auch traditionell – wieder "mitspielte".

Im Folgenden sind die Kurzfassungen der einzelnen Vorträge zusammengestellt, um auch den nicht an der Veranstaltung teilnehmenden Mitgliedern der DGE einen Überblick über diese Veranstaltung zu verschaffen.

Die 13. Birkensteiner Hormonkonferenz findet vom 9. –11. November 2001 statt mit dem Hauptthema "Knochen".

O.-A. Müller (München)

Molekularbiologie der Regulation von Wachstumshormon

Dr. Stephan Petersenn

Medizinische Kern- und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Die kontrollierte Ausschüttung von Wachstumshormon (GH) aus der Hypophyse ist Voraussetzung für ein normales Körperwachstum wie auch eine regelrechte Stoffwechselfunktion. GH wird in den somatotrophen Zellen synthetisiert und unter der Kontrolle verschiedener hypothalamischer Faktoren in die Zirkulation abgegeben. Das Verständnis der GH-Regulation hat neue therapeutische Optionen bei der Behandlung von Erkrankungen mit gestörter GH-Sekretion eröffnet.

"Growth Hormone-Releasing Hormone" (GHRH) ist das physiologisch wichtigste Stimulans der GH-Sekretion. Von

einem 108 Aminosäuren großen Prohormon leiten sich ein 40 und ein 44 Aminosäuren großes Peptid ab. In der Hypophyse bindet GHRH an einen spezifischen Rezeptor aus der Familie der G-Protein gekoppelten Rezeptoren (-GHRH-R). Die Expression des Rezeptors wird wesentlich durch den Transkriptionsfaktor Pit-1 gesteuert. Neben der Stimulation der GH-Sekretion wird durch GHRH auch die Synthese von GH gesteigert. cAMP als sogenannter "second messenger" determiniert GH-Synthese und -Sekretion sowie Proliferation der somatotrophen Zelle. Die Bedeutung des GHRH-R für die Regulation von GH wird in einem natürlich vorkommenden Mäusemodell des GH-

Mangels deutlich. Bei der little Maus konnte eine Mutation nachgewiesen werden, die die Bindung von GHRH alteriert. Neben einem Kleinwuchs wird eine deutliche Abnahme der Zahl der somatotrophen Zellen beobachtet, die auf die Bedeutung des GHRH-R für die Differenzierung dieses Zelltyps hinweist. Auch bei Menschen werden inaktivierende Mutationen des GHRH-R beobachtet, die zu einem Kleinwuchs führen. Es ist noch unklar, ob der GHRH-R bei pathologisch erhöhter GH-Sekretion eine funktionelle Rolle spielt. Kürzlich konnten in unserer Arbeitsgruppe Mutationen des GHRH-R in somatotrophen Hypophysenadenomen nachgewiesen werden, die möglicherweise durch Aktivierung der Signalkaskade an der Pathogenese dieser Tumoren beteiligt sind. Aktivierende Mutationen des Gs-Proteins führen durch anhaltende Stimulation der Signalkaskade zu exzessiver GH-Sekretion.

Für synthetische "Growth Hormone Secretagogues" (GHS) konnte eine GHRH-unabhängige Stimulation der GH-Sekretion nachgewiesen werden. Ein spezifischer G-Protein gekoppelter Rezeptor für diese Substanzen wurde kloniert (GHS-R). Vor kurzem wurde ein endogener Ligand isoliert, der GHRELIN genannt wurde. GHRELIN besteht aus 28 Aminosäuren. Eine ungewöhnliche N-Octanoylierung des Serin an Position 3 ist Voraussetzung für die GH-freisetzende Wirkung. GHRELIN wird im Hypothalamus, aber auch im Magen exprimiert. Bisher ist unklar, in welcher Form GHRELIN aus diesen beiden Quellen in die Regulation von GH und möglicherweise anderer physiologischer Funktionen einbezogen ist. Auch ist die Bedeutung von GHRELIN und GHS-R für die Pathogenese verschiedener Krankheitsbilder mit Störungen der GH-Sekretion nicht untersucht. Dieser Regelkreis von GH bietet neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten, insbesondere da oral verfügbare GHS existieren.

Gehemmt wird die GH-Sekretion durch das hypothalamische Peptidhormon Somatostatin. Durch Spaltung entstehen aus Prosomatostatin zwei physiologisch wirksame Formen aus 14 bzw. 28 Aminosäuren. Somatostatin bindet an spezifische Rezeptoren aus der Gruppe der G-Protein gekoppelten Rezeptoren. Bisher wurden fünf verschiedene Subtypen isoliert, die durch Gene auf unterschiedlichen Chromosomen kodiert werden und deren genaue Funktion bisher nur unzureichend geklärt ist. Aufgrund ihrer Struktur und Bindungsaffinität gegenüber Somatostatin-Analoga werden sie zwei Gruppen zugeordnet. Sst2, sst3 und sst5 weisen eine hohe Affinität zu Somatostatin-Analoga auf im Gegensatz zu der sehr geringen Affinität von sst1 und sst4. Alle fünf Subtypen werden in somatotrophen Zellen exprimiert. Untersuchungen mit Subtyp-spezifischen Agonisten deuten auf eine besondere Rolle von sst2 und sst5 in der Regulation von GH hin. Somatostatin hemmt die Adenylyl-Cyclase. Der Abfall der intrazellulären cAMP-Konzentration führt zur Abnahme der GH-Sekretion, während aus noch unverständlichen Gründen die Synthese von GH nicht beeinflusst wird. Somatostatin wird erfolgreich bei der Behandlung der Akromegalie eingesetzt.

Die pulsatile Freisetzung von GH wird durch das enge Zusammenspiel von GHRH, Somatostatin und wahrscheinlich auch GHRELIN kontrolliert. GH wirkt direkt in unterschiedlichen Zielgeweben. Ein Teil der Effekte wird indirekt durch "Insulin-like Growth Factor 1" (IGF-1) vermittelt, das in der Leber und anderen Organen unter Kontrolle von GH synthetisiert wird. IGF-1 wiederum stimuliert die Freisetzung von Somatostatin auf Ebene des Hypothalamus und hemmt die Transkription und Sekretion von GH auf Ebene der Hypophyse. Eine Rückkopplung findet weiterhin durch GH selbst sowie im Rahmen ultrakurzer Regelkreise durch GHRH und Somatostatin statt.

Wachstumshormon-Rezeptor-Antagonist

*Christian J. Strasburger, Katherine M. Morrison, Zida Wu, Martin Bidlingmaier
Arbeitsgruppe Neuroendokrinologie, Medizinische Klinik - Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität,
Ziemssenstr. 1, 80336 München*

Eingehende Studien der Struktur-Funktions-Beziehung des Wachstumshormon- (GH)-Moleküls und seines Rezeptor haben zu einem sehr präzisen, durch Röntgenkristallographie nahezu mechanischen Verständnis davon geführt, wie ein GH-Molekül durch Dimerisierung zweier Rezeptormoleküle die Signaltransduktion des Hormons an Zielzellen einleitet.

Diese Arbeiten, die im wesentlichen von der Arbeitsgruppe um Jim Wells bei der Firma Genentech vorgenommen wurden, legten die Grundlage für die Entwicklung eines sich rational aus diesen Einblicken herleitenden Wachstumshormon-Rezeptor-Antagonisten. Als erste Substanz ist Pegvisomant für klinische Prüfungen verfügbar geworden, inzwischen wird ein diese Sub-

stanz betreffender Zulassungsantrag für die Indikation Akromegalie von der FDA bearbeitet.

Es handelt sich dabei um ein mutiertes GH-Molekül, das ebenso wie seine Muttersubstanz aus 191 Aminosäuren besteht. An der ersten Rezeptorbindungsstelle des humanen (h)GH, an der mehr als 30 Aminosäureseitenketten des natürlichen hGH mit dem Rezeptormolekül interagieren, wurden 8 Aminosäuren ausgetauscht, um die Affinität zum Rezeptor zu erhöhen. An Bindungsstelle II wurde in Aminosäureposition 120 eine Mutation zu Lysin vorgenommen, durch die eine in der dreidimensionalen Struktur korrekte Dimerisierung zweier hGH-Rezeptormoleküle nicht länger möglich ist. Auf diese Weise ist Pegvisomant geeignet, GH-Rezeptoren an Zielzellen zu blockieren, ohne eine Signaltransduktion zu erlauben. Zur Verlängerung der Plasmahalbwertszeit und zur Verminderung der Antigenizität des mutierten GH-Moleküls wurde der Antagonist mit Polyethylenglykolresten besetzt. Hierdurch verlängert sich seine Halbwertszeit von 16 Minuten bei Wildtyp-Wachstumshormon auf nahezu 100 Stunden.

1997 wurden in einer präklinischen Phase I Studie 36 gesunde Probanden mit Pegvisomant in vier verschiedenen Dosierungen oder mit Placebo behandelt. Es zeigte sich eine klar dosisabhängige Verminderung der zirkulierenden Spiegel des IGF-I (früher: Somatomedin C), das als bester Monitoring-Parameter der GH-Effekte gilt. In der höchsten Dosisgruppe von einer einzelnen Injektion von 1.0 mg/kg Körpergewicht konnte ein leichter Anstieg der endogenen hGH-Spiegel beobachtet werden (Thorner et al., JCEM 1984: 2098-2103). In einer nachfolgenden Phase II Studie wurde das Medikament in Rotterdam 6 akromegalen Patienten subkutan verabfolgt, auch hier zeigte sich ein deutlicher Abfall des IGF-I.

Ab 1998 wurden in einer Phase IIb Studie 46 akromegale Patienten zunächst für die Dauer von 6 Wochen mit Placebo, 30 oder 80 mg pro Woche behandelt, nachfolgend wurden die Patienten auf tägliche subkutane Injektionen umgesetzt. Die Wirksamkeit der Medikation ist durch die vollständige Blockade der GH-Rezeptoren determiniert und wird daher durch ihre pharmakologischen Talspiegel bestimmt. Hierdurch ist zu erklären, dass sich die tägliche Dosierung als deutlich wirksamer erwies, als die wöchentliche Applikation der gleichen Gesamtdosis. Zum Ende der Extension mit täglicher Medikamentengabe in der Phase IIb Studie konnte bei mehr als 80% der behandelten Patienten der IGF-I Spiegel in den Normbereich abgesenkt werden.

Zwischenzeitlich ist eine an 112 akromegalen Patienten in Europa und den USA vorgenommene Phase III Stu-

die abgeschlossen und publiziert worden (Trainer et al., New England Journal of Medicine, April 20th 2000, Vol. 342; 18: 1171-1177). In dieser Studie war es möglich, bei 89% der mit einer Dosis von 20 mg pro Tag behandelten Patienten die IGF-I Spiegel zu normalisieren. Andere GH-abhängige biochemische Parameter, wie IGFBP3 oder die Säurelabile Untereinheit (ALS) des Ternärkomplex, in dem IGF-I zirkuliert, zeigten ebenfalls einen dosisabhängigen Abfall. Darüber hinaus zeigte sich eine dosisabhängige Verbesserung eines klinischen Befindlichkeits-Score und eine signifikante Abnahme des Fingerumfanges, der typischerweise bei der Akromegalie als Ausdruck der Krankheitsaktivität ansteigt. Im Anschluß an die Phase III Studie konnte durch individuelle Dositration eine Normalisierung der IGF-I Serumspiegel bei bis zu 95% der Patienten erreicht werden.

Das Therapiekonzept einer Blockade der peripheren Wachstumshormonrezeptoren zur Behandlung eines GH-Exzeß ist neu, durch das rationale Drugdesign eines sich aus dem natürlichen Wachstumshormon ableitenden GH-Rezeptorantagonisten kann dieses Konzept erstmalig realisiert werden. Die Behandlung erweist sich als anderen bekannten Therapien der Akromegalie hinsichtlich ihrer Wirksamkeit deutlich überlegen.

Die Sicherheit der Behandlung, unter der es bei der Mehrzahl der Patienten zu einem Anstieg der endogenen hGH-Spiegel kommt, muss in längerfristigen Studien und Anwendungsbeobachtungen weiter etabliert werden. Bei zwei der insgesamt bisher längerfristig mit Pegvisomant behandelten 154 akromegalen Patienten kam es zu einer signifikanten Größenzunahme der somatotrophen Hypophysenadenome. Ob es sich dabei um die Reflektion des natürlichen Verlaufs dieser Adenome handelt, oder ob diese Größenzunahme durch die periphere Rezeptorblockade begünstigt wurde, muss in weiteren prospektiven Untersuchungen geklärt werden. Theoretisch ist vorstellbar, dass sich durch periphere GH-Rezeptorblockade ein Phänomen analog zu einem Nelson-Tumor nach bilateraler Adrenalectomie bei Morbus Cushing einstellt, hierfür gibt es bisher jedoch keine Evidenz.

Während durch Somatostatinanaloga nur maximal 65% der akromegalen Patienten hinsichtlich ihrer Wachstumshormon- und IGF-I-Spiegel normalisiert werden können, gelingt die Normalisierung der IGF-I Spiegel durch den GH-Rezeptorantagonisten in nahezu allen Patienten.

Die Entwicklung des GH-Rezeptorantagonisten durch rationales Drugdesign auf dem Boden des Verständnisses der Struktur-Funktions-Beziehung des Proteohormons Wachstumshormon und seiner Rezeptoren legt im Hinblick auf die Behandlung der Akromegalie ein

Pharmakon in die Hand des klinischen Endokrinologen, das die bisher bekannten Therapeutika an Wirksamkeit deutlich übertrifft. Das rationale Design dieses Medika-

ments ist als beispielhaft für die künftige Entwicklung auf dem Gebiet der Proteohormone und Zytokine anzusehen.

Akromegalie-Update

U. Plöckinger und H.-J. Quabbe – Berlin

Heilungskriterien und Therapie-Modalitäten werden zunächst unter Bezug auf zwei Konsensus Konferenzen und auf Leitlinien zur Strahlentherapie diskutiert. Anschließend werden eigene Analysen dargestellt zu drei Problem mit unklarer Datenlage: (1) Präoperative Octreotide Therapie, (2) Operation in einer spezialisierten und in nicht-spezialisierten Kliniken, sowie (3) Ergebnisse kumulativer Therapie nach ungenügender Operation.

Der Konsensus einer Konferenz "Cure of Acromegaly" (-JCEM 1999;85:526-9) unterscheidet: (1) "kontrolliert" (controlled), (2) "ungenügend kontrolliert" (inadequately controlled) und (3) "schlecht kontrolliert" (poor control) unter Verwendung der unscharfen Begriffe "klinisch aktiv" und "klinisch inaktiv". Besser geeignet scheinen die Kriterien "Vollremission" (GH/oGTT < 1,0 µg/L plus normales IGF-1) und "Teilremission" (spontaner/im oGTT erzielter GH Wert < 2µg/L [alternativ 2,5 µg/L] plus normales IGF-1). Bei dieser Remission gleicht die Prognose der eines geheilten Patienten. Solche Patienten müssen beobachtet, aber nicht weiter behandelt werden. Ob der Nachweis einer Abweichung von der Norm der "approximate entropy" (Veldhuis, "more disorderly") selbst bei geheilten Patienten auf eine intrinsische, hypothalamische Komponente der Akromegalie hinweist oder nur Ausdruck immer noch zu liberaler Heilungs-Kriterien ist, bleibt zur Zeit offen.

Auf einer Konsensus Konferenz zur Therapie der Akromegalie (A.D. 2000) wurden die verfügbaren Therapie-modalitäten diskutiert. Hierzu gehörten (1) die präoperative Therapie mit Octreotide (Stellenwert unklar), (2) die Vorzüge der Operation in einem spezialisierten Zentrum (zu fordern [Definitions-Vorschlag unterbreitet]), (3) die stereotaktische Radiochirurgie (möglicherweise der konventionellen Bestrahlung überlegen [schnellerer GH-Abfall, geringere Strahlenschäden, Langzeit-Ergebnisse fehlen]) und (4) primäre (Dauer)-Therapie mit einem Depot-Somatostatin Analogon (diskussionswürdig).

Leitlinien zur Strahlentherapie von Hypophysentumoren wurden 1999 publiziert (DMW 124:1148-52). Die konventionelle fraktionierte Bestrahlung (~48-50 Gy) wirkt

nur langsam und führt oft zur Hypophyseninsuffizienz. Wahrscheinlich ist mit niedrigeren Dosen (20 Gy in 8 Fraktionen/11 Tage) die gleiche GH Senkung bei geringerem Risiko der HVL-Insuffizienz zu erzielen. Dies hat bisher zu wenig Aufmerksamkeit gefunden. Die stereotaktische Radiochirurgie (Gamma-Knife oder LINAC) bewirkt durch eine hohe, stark fokussierte Dosis einen schnelleren GH Abfall, jedoch fehlen noch Erfahrungen zu langfristigen Nebenwirkungen. Voraussetzung ist eine optimale Tumordarstellung im MRT.

Zu offenen Fragen der Therapie der Akromegalie wird anhand eigener Analysen Stellung genommen.

- Bedeutung einer präoperativen Octreotide-Therapie auf das Operationsergebnis,
- Bedeutung der Operation in einer spezialisierten Klinik
- Ergebnisse kumulativer Therapie-Schritte nach ungenügender Operation.

Präoperative Octreotide Therapie führt zu einer Schrumpfung eines Makroadenomas bei etwa der Hälfte der Patienten mit Akromegalie, meist innerhalb der ersten 2-3 Wochen. Ob dies zu einer sofortigen – und auch langfristigen – Besserung der Operationsergebnisse führt, ist noch unklar. Wir haben hierzu eine Fall-Kontroll-Studie mit jeweils 24 Patienten durchgeführt. Die präoperative Therapie führte zwar zu einer höheren Anzahl an Vollremissionen, jedoch war die Differenz nicht signifikant. Für die Teilremission ergab sich kein Vorteil durch die Vorbehandlung. Der Erhalt der Hypophysenfunktion und die Besserung der Glukose Toleranz waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Zur Frage des Wertes spezialisierter Zentren wurden 52 Patienten einer spezialisierten Klinik (A, alle Operationen vom selben Chirurgen) verglichen mit 42 Patienten aus 9 nicht-spezialisierten Kliniken (B, 14 Chirurgen [im Median 2 Patienten/Chirurg]). Vergleichbar waren die präoperative GH-Konzentration, jedoch waren Tumorgrosse und -Invasivität ungünstiger bei den Patienten der Klinik-A. Dennoch war die Wahrscheinlichkeit einer Teil- bzw. Vollremission in der Klinik A um das 2.1 bzw 4.2-fa-

che höher. Trotz der ungünstigeren Ausgangssituation operierte die Klink-A schonender für die Hypophysenfunktion.

Die Ergebnisse kumulativer Therapie nach Operation eines Makroadenoms (Heilungsrate durch transssphenoidale Operation in der Literatur < 50%) wurden bei 115 eigenen Patienten (1970 bis 1998) analysiert. Von ihnen erhielten 60%, 25%, 11% und 4% jeweils insgesamt 2, 3, 4 bzw. 5 verschiedene Therapien. Die erste Therapie ergab 31% Teilremissionen, mit der zweiten Therapie

waren dies 53% und bei der letzten Untersuchung 54%. Eine Vollremission erreichten 30%, 42% und 41% nach erster und zweiter Therapie, bzw bei der letzten Untersuchung. Initiale GH-Konzentration, Tumorgröße, und Alter hatten keinen Vorhersagewert. Bei der letzten Untersuchung hatten nur noch 47%, 20% und 32% eine normale ACTH-, LH- und TSH-Funktion. Die schlechten Ergebnisse der Folgetherapien unterstreichen die Notwendigkeit optimaler Operationsbedingungen. Spezialisierte neurochirurgische Kliniken und Fortschritte in der Früh-Diagnose sollten hierbei eine Rolle spielen.

Ungewöhnliche Fälle mit Akromegalie, ektope Wachstumshormonproduktion

*Prof. Dr. M. Reincke, Abt. Innere Medizin II
Schwerpunkt Endokrinologie/Diabetologie, Universitätsklinikum Freiburg*

Akromegalie ist eine systemische Erkrankung, die durch eine anhaltende, inappropriate Hypersekretion von Wachstumshormon (GH) hervorgerufen wird. Die typischen Symptome bestehen in einer Vergrößerung von Händen und Füßen, Verdickung der Haut, Gesichtsveränderungen wie Wachstum von Nase, Lippen und Mandibula, sowie eine Viszeromegalie. Exzessives Schwitzen und Weichteilschwellungen werden als Indikatoren einer aktiven Erkrankung angesehen. Die Hauptursache für eine Akromegalie ist ein Wachstumshormonexzess auf dem Boden eines Mikro- oder Makroadenoms der Hypophyse. Hingegen ist die ektope oder orthotope Sekretion von Wachstumshormon-Releasing-Hormon (GHRH) selten und nur für weniger als 1% aller Fälle von Akromegalie verantwortlich. Obwohl vielfach in Tumorgewebe (Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, etc.) eine Wachstumshormonexpression nachgewiesen wurde, ist bisher nur ein Patient mit einer Akromegalie auf dem Boden einer ektope GH-Sekretion durch einen malignen neuroendokrinen Pankreastumor beschrieben worden. Wir beobachteten kürzlich den ersten Fall einer ektope GH-Sekretion auf dem Boden eines malignen Lymphoms.

Die 57 Jahre alte Patientin war 1994 an einem zentrozytisch-zentroblastischen Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt, nachdem für ein Jahr Schwitzen, Knochen-schmerzen, Schwellungen der Hände und schmerzhafte Parästhesien in beiden Händen (Carpal-Tunnel-Syndrom) aufgetreten waren. Die Patientin erhielt 4 Zyklen CHOEP-Chemotherapie mit nachfolgender kompletter Remission und Rückgang der Akromegalie-Symptome. 1998 traten sukzessive wieder Symptome des GH-Exzesses auf, die dann zur stationären Abklärung führten. GH war drastisch erhöht (100 to 250 ng/ml; normal < 5

ng/ml), wie auch IGF-I und IGFBP3. Der GH-Exzess ließ sich nicht durch orale Glucose, Octreotide, TRH oder GHRH beeinflussen. Eine MRI-Untersuchung der Hypophysenregion zeigte keinen pathologischen Befund, und eine selektive Blutentnahme ergab keinen hypophysär-peripheren GH-Gradienten. Die abdominelle CT zeigte multiple vergrößerte paraaortale Lymphome. Ein Rezidiv des vermuteten Lymphoms wurde durch eine Lymphknotenbiopsie bestätigt. In vitro bildeten die Tumorzellen große Mengen an hypophysären GH, während plazentares GH nicht nachweisbar war. Die GHRH-Konzentrationen waren sowohl im Plasma als auch im Zellkulturmedium nicht meßbar, sodass ein GHRH-Exzess ausgeschlossen werden konnte. Die Tumorzellen exprimierten GH und GH-Rezeptor sowohl auf Ebene der mRNA (RT-PCR) als auch auf Proteinlevel (Immunhistochemie und Western Blot). Eine Inkubation der Tumorzellen mit dem peptidergen GH-Rezeptor-Antagonist B2036 über 72 Std. führte zur einer verringerten Zellproliferation ($73 \pm 3\%$ vs $100 \pm 3\%$ in Kontrollzellen ($p < 0.05$)). Ähnliche Ergebnisse wurden auch an anderen malignen Lymphomzelllinien gefunden. Polychemotherapie (FND-Protokoll) führte rasch zu einer Remission, Abfall der GH-Werte und Rückbildung der Akromegalie-Symptome. Zusammengefaßt ist dies der erste Bericht über ein GH-bildendes malignes Lymphom. Die Expression des GH-Rezeptors durch die Tumorzellen unterstützt das Konzept einer auto-/parakrinen Stimulation des Lymphomwachstums.

Literatur: Beuschlein F, Strasburger CJ, Siegerstetter V, Moradpour D, Lichter P, Bidlingmaier M, Blum HE, Reincke M. Acromegaly caused by secretion of growth hormone by a non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2000 Jun 22;342(25):1871-6.

Ektope GHRH-Sekretion

*Klaus von Werder
Schlosspark-Klinik, Lehrkrankenhaus der Charité*

Growth-Hormone-Releasing Hormone (GHRH) ist ein hypothalamisches Neurohormon, das auch extrahypothalamisch, insbesondere im Gastrointestinaltrakt nachweisbar ist. Die sehr niedrigen peripheren GHRH-Spiegel (unter 30 pg/ml) bei Normalpersonen, resultieren möglicherweise aus der gastrointestinalen Freisetzung des Releasing-Hormons. Die pathologische, ektope GHRH-Sekretion, die zu tausendfach höheren GHRH-Spiegeln führt, führt zu einer somatotrophen Hyperplasie der Hypophyse und zu einer Wachstumshormon-(GH)-Mehrsekretion, d.h., zur Akromegalie. Obwohl die ektope GHRH-Sekretion nur in weniger als 0,5 % der Fälle Ursache der Akromegalie ist, sollte daran gedacht werden, da sich die Therapie des ektopen GHRH-Syndroms von der klassischen Akromegalie, die primär einer transsphenoidalen Operation zugeführt wird, unterscheidet.

Bei den GHRH-produzierenden Tumoren handelt es sich um neuroendokrine, häufig GEP-Tumoren, die meist schon bei der Diagnosestellung Lebermetastasen oder andere Metastasen aufweisen. Da die Tumoren ausnahmslos Somatostatin-Rezeptoren exprimieren, sprechen sie gut auf eine Octreotide-Therapie an, die nicht nur die GHRH-Sekretion unterdrückt, sondern auch die GH-Sekretion aus der Hypophyse.

Wir selbst haben 2 Patientinnen mit einem ektopen GHRH-Syndrom langfristig mit Octreotid behandelt. Eine junge Patientin mit Gigantismus mit einem Karzinoidtumor im Jejunum, einer lokalen Lymphknotenmetastase und ausgedehnter Lebermetastasierung wurde 4 Jahre nach kontinuierlicher Octreotid-Therapie vor 12 Jahren elektiv lebertransplantiert.

Nach der Transplantation, die zur kompletten Elimination des GHRH geführt hat, ist die Patientin nicht nur klinisch geheilt, sondern weist auch eine völlige Normalisierung der GH-Sekretion auf.

Bei der 50-jährigen Patienten mit Akromegalie war die Ursache ein thorakales, in die Mamma metastasierendes Karzinoid. Auch hier konnte durch Octreotid-Therapie GHRH und GH normalisiert werden.

Bei 2 weiteren Patienten mit Karzinoiden fanden sich extrem hohe GHRH-Konzentrationen im Tumorgewebe. Da die Tumoren aber das GHRH, das in vitro biologisch aktiv war, nicht sezernierten, war die GH-Sekretion bei diesen Patienten nicht gestört.

Zusammenfassung und Schlußfolgerungen:

Obwohl die ektope GHRH-Sekretion selten ist und mit zu den seltensten endokrin aktiven GEP-Tumoren gehört, sollte bei Patienten mit Akromegalie, auch solchen mit großen Raumforderungen im Bereich der Sella turcica, bei denen sich allerdings kein eindeutiger Tumor im Sellabereich abgrenzen läßt, in jedem Falle eine GHRH-Bestimmung durchgeführt werden. Im Falle erhöhter GHRH-Spiegel muss mit bildgebenden Verfahren versucht werden, den Tumor zu lokalisieren. GHRH-produzierende Tumoren ohne Metastasen werden operativ entfernt, bei Patienten mit generalisiertem Tumorleiden erfolgt die Therapie wie bei den meisten anderen endokrin aktiven GEP-Tumoren mit Octreotid, das in diesem Fall nicht nur GHRH sondern auch GH aus der Hypophyse unterdrückt.

Hypophysärer Kleinwuchs-Update/Molekularbiologie

*Roland Werner Pfäffle
Universitätskinderklinik Aachen*

Die klinische Abklärung eines Kleinwuchs beim Kind gestaltet sich in der Weise komplex, wie die Ursachen hierfür vielgestaltig sein können. Obwohl hormonelle Ursachen, wie ein Wachstumshormonmangel (GHD) selten sind, ist eine frühe und exakte Diagnosestellung für die Wachstumsprognose des kleinen Patienten ent-

scheidend.

Der Hypophysenvorderlappen, in dem so wesentliche Regelkreise wie Wachstumshormon- (GH), Gonadotropin- (LH/FSH), Prolaktin (Prl), TSH- und ACTH-Sekretion, entwickelt sich in der Embryonalphase durch Anlagerung eines zunächst noch amorphen Zellkonglome-

rates aus dem oralen Ektoderm (Rathke Tasche) an eine kranial gelegene Ausstülpung des Neuroektoderms, die später die Strukturen des Hypophysenhinterlappens ausbildet..

Die endgültigen Entwicklung der mindestens 5 verschiedenen hormonproduzierenden Zelllinien des Hypophysenvorderlappens basiert auf einer komplexen System von hypophysären Transkriptionsfaktoren, die nach einem zeitlich eng gefassten Schema in Folge exprimiert werden. In Kombination mit weiteren Transkriptionsfaktoren bestimmen sie schließlich den "hormonellen Phänotyp" der 5 jeweiligen Zelllinien. Während sich ein Teil dieser Faktoren nur im Stadium der Embryogenese nachweisen lässt, findet sich ein anderer selbst in der adulten Hypophyse in relativer hoher Menge exprimiert. Als zentrale Schlüsselfaktoren bei der hypophysären Zelldifferenzierung weisen diese (DNA-bindenden) Transkriptionsfaktoren einen grundsätzlich ähnlichen biochemischen Bauplan auf, wie Faktoren, die bereits aus der Untersuchung der Entwicklungsbiologie der Fruchtfliege (*Drosophila*) bekannt waren. Der sogenannte "*Pituitary Factor 1*" (*Pit-1*) und der embryonal noch früher exprimierte "*Prophet für Pit-1*" (*Prop-1*) gehören beide zur Familie der Homöodomänproteine. Auch die erst vor kurzem identifizierten Entwicklungsfaktoren des Hypothalamus und der Hypophyse wie das *Rathke Pouch Homeobox Gen (HESX-1)* und das *LIM Homeobox-Gen 3 (LHX-3)* gehören im weiteren Sinne dieser Proteinklasse an.

Defekte dieser Entwicklungsgene führen beim Menschen zu einem komplexen, jedoch für den jeweiligen Faktor typischen, hormonellen Ausfallmuster (GH, TSH und Prolaktin für *Pit-1*; GH, TSH, Gonadotropine und Prolaktin für *Prop-1*; ein Panhypopituitarismus wechselnder Ausprägung in Kombination mit Mittelliniendefekten bei *HESX-1*, sowie ein Panhypopituitarismus mit Fehlbildungen im Bereich der Halsmuskulatur beim *LHX-3*).

Während die Ausprägung des hormonellen Defizits bei Mutationen in Transkriptionsfaktoren mit lebenslanger Expression (*Pit-1*; *LHX-3*) eindeutig ist und sich zumeist direkt postpartal manifestiert, unterliegen die hormonellen Defizite bei nur vorübergehender Expression des Transkriptionsfaktors während der Embryogenese (z.B. *Prop-1*) einer überraschend grossen Variabilität. Die Kenntnis der Manifestationsformen dieser Erkrankun-

gen sind daher nicht nur für den Pädiater von Interesse. Die Ursachen für die ausgeprägte Variabilität innerhalb dieser Krankheitsbilder ist nicht bekannt. Die funktionelle Analyse der mutanten Proteine kann je nach Mutation zwar zumeist eine Funktionseinschränkung entweder der DNA-Bindung oder der transaktivierenden Eigenschaften der Mutanten nachweisen, eine Erklärung für phänotypische Variabilität des Krankheitsbildes ergibt sich jedoch nicht. Lediglich der Vererbungsmodus des Krankheitsbildes, ob autosomal dominant oder rezessiv, erklärt sich aus der exakten Lokalisation der nachweisbaren Mutation.

Ein weiteres, bislang jedoch noch nicht geklärtes Phänomen stellen Raumforderungen dar, die bei MR-tomographischen Untersuchungen der Hypophyse bei Patienten mit *Prop-1* Mutationen oder mit Mutationen im *LHX-3* Gen nachzuweisen sind. Diese Raumforderungen stellen meist immer Zufallsbefunde dar, auch zeigen sie nach oft jahrelanger Persistenz eine Neigung zur spontanen Regression. Hiernach bleibt morphologisch die Hypoplasie der Hypophyse nachweisbar.

Während also isolierte Ausfälle eines der Hypophysenvorderlappenhormone aufgrund einer Mutation innerhalb des entsprechenden Hormon-Gens nur sehr selten nachweisbar sind, werden genetische Störungen bei einem kombinierten Hormonausfall des Hypophysenvorderlappens häufiger gefunden. So ist bei etwa einem Drittel der Patienten mit einem kombinierten Ausfall der Hypophysenvorderlappen-Hormone ein Gendefekt in einem der beschriebenen Entwicklungsfaktoren nachweisbar. Die genetischen Ursachen eines isolierten Wachstumshormonmangels (IGHD) findet sich nach bisherigen Erkenntnisstand entweder im *GH*-Gen selbst oder im *GHRH*-Rezeptor. Zusammengenommen erklären diese Mutationen jedoch für weniger als 5% aller Patienten mit IGHD einen solchen Mangel.

Klinisch ermöglicht die molekulargenetische Untersuchung von hypophysären Transkriptionsfaktoren die frühzeitige und eindeutige Diagnostik von hypophysären Hormonausfällen bei Kindern in der Präpubertät. Grundlagenwissenschaftlich ermöglichen diese Untersuchungen Einblicke in die frühembryonalen Differenzierung der Hypophyse, welche Modellcharakter für die Entwicklung anderer komplex aufgebauter und hormonell gesteuerter Organe hat.

Wachstumshormonmangel des Erwachsenen. Eine absolute Indikation zur Wachstumshormontherapie?

*Priv.-Doz. Dr. med. Peter Kann
Klinik und Poliklinik Innere Medizin
Schwerpunkt Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen
Klinikum der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz*

Der Wachstumshormonmangel des Erwachsenen ist klinisch gekennzeichnet durch eine vermehrte zentral betonte Adipositas, eine verminderte Muskel- und Knochenmasse, ein vermindertes extrazelluläres Flüssigkeitsvolumen, Störungen des Lipidstoffwechsels, einer herabgesetzten Fibrinolyse, einer Einschränkung der NO-Synthese, eine verminderte Herzleistung sowie einer Verminderung der psychosozialen Kompetenz.

Als Grundlage einer Therapieindikation ist das Vorliegen einer hypothalamisch-hypophysären Erkrankung anzusehen, wozu auch ein im Kindesalter bereits therapierter Wachstumshormonmangel gehört. Hier ist allerdings vor einer Substitution im Erwachsenenalter eine erneute Testung zu empfehlen mit der Frage, ob sich im Erwachsenenalter unter den dann geltenden Kriterien der Mangel noch nachweisen läßt. Ansonsten sind erworbene Erkrankungen der Hypophysenregion zu nennen, wobei als Grundlage einer Therapieindikation mindestens eine weitere insuffiziente Achse bestehen muss. Der Nachweis der somatotropen Insuffizienz muss mit zwei verschiedenen Tests geführt werden, vielerorts als Standard gelten die Insulin-Hypoglykämie und die Arginin-Belastung. Die alleinige IGF-I Bestimmung ist zwar durch eine hohe Spezifität, aber eine unzureichende Sensitivität gekennzeichnet. Ferner ist es erforderlich, Kontraindikationen wie eine aktive maligne Erkrankung, eine proliferative Retinopathie sowie die benigne intrakranielle Hypertension zu beachten.

Sind die grundlegenden Bedingungen für eine Therapie gegeben, bedeutet das keineswegs die zwangsläufige Entscheidung zur Durchführung einer Substitutionstherapie. Für diese Entscheidung sind die Eigenschaften des Präparates und die Situation des Patienten zu bewerten. Bezüglich des Präparates sind das Wirkungsspektrum, die Handhabung und Applikation sowie der Preis (eine Therapie mit 1,2 Einheiten/Tag kostet ca. 16.000 DM im Jahr) zu berücksichtigen. Bezüglich der Situation des Patienten sind die zu erwartenden Effekte, die insbesondere durch das Lebensalter und eine möglicherweise bestehende Multimorbidität des Patienten determiniert sind, zu reflektieren. Ferner spielt die subjektive Befindlichkeit mit ihrer Relevanz für die Motivation des Patienten für eine solche Therapie eine Rolle, schließlich muss auch eine entsprechende Compliance gesichert sein.

Wirkungsspektrum einer Wachstumshormonsubstitution

Eine Substitution von Wachstumshormon führt zu einer Reduktion der Körperfettmasse, insbesondere im Bereich des Abdomens. Das Gesamtkörpergewicht bleibt dabei im Wesentlichen unverändert, spiegelbildlich zur Abnahme der Körperfettmasse wird eine Zunahme der Magermasse beobachtet.

Der Knochenstoffwechsel wird durch eine Wachstumshormonsubstitution aktiviert, wobei es anfangs zu einem Überwiegen osteokataboler Prozesse kommen kann. Dies kann sich in einer rückläufigen Knochenmineralsalzdichte während des ersten Halbjahres nach Therapiebeginn widerspiegeln. Danach kommt es aber unisono in allen entsprechenden Studien beobachtet - zu einem Anstieg der Knochendichte. Unter Wertung der vorliegenden Daten kann man davon ausgehen, dass bei hypophysenvorderlappeninsuffizienzen Patienten eine Verminderung der Knochendichte um etwa eine Standardabweichung zu Lasten der Wachstumshormondefizienz geht. Die Wachstumshormonsubstitution führt dazu, dass nach einem Zeitraum von etwa 4 Jahren der alters- und geschlechtsentsprechende Mittelwert wieder erreicht und anschließend auf diesem Niveau gehalten wird.

Die zum Lipidstoffwechsel vorliegenden Daten zeigen, dass das Gesamtcholesterin langfristig signifikant reduziert wird, wobei man von einer Abnahme der Gesamtcholesterin-Spiegel um ca. 10% ausgehen kann. Die HDL-Spiegel bleiben unverändert, während das LDL deutlich rückläufig ist. Im Bereich der Triglyzeride zeigen sich keine relevanten Änderungen unter Wachstumshormonsubstitution.

Eine Wachstumshormonsubstitution führt zu einer Steigerung im Sinne einer Normalisierung einer vorher reduzierten NO-Synthese. Bei unter Wachstumshormonsubstitution zunehmender kardialer Auswurfleistung kommt es zu einem Absenken des gesamt peripheren Widerstandes, so dass netto keine relevanten Änderungen des Blutdruckes resultieren. Bei wachstumshormondefizienten Patienten ist sonographisch nachweisbar die Intima-Media-Dicke im Vergleich zu entspre-

chenden Kontrollen gesteigert. Eine Wachstumshormonsubstitution führt bereits nach 6 Monaten zu einer Normalisierung der Intima-Media-Dicke, was unter fortgesetzter Therapie erhalten bleibt.

Die Lebensqualität wachstumshormondefizienter Patienten sowie der Einfluß einer Substitution mit Wachstumshormon hierauf wurde in verschiedenen Studien und Anwendungsbeobachtungen untersucht. Die meisten Studien zeigen übereinstimmend eine Verbesserung einer vorher reduzierten von den Patienten subjektiv empfundenen Lebensqualität. Nun kann man argumentieren, dass die subjektive Verbesserung der Lebensqualität eine private Angelegenheit des Patienten sei und möglicherweise auch dadurch erreicht werden kann, dass man ihm monatlich 1000 DM auf sein Konto überweist, statt eine Wachstumshormonsubstitution zu finanzieren. Somit rücken ökonomisch meßbare Parameter der psychosozialen Befindlichkeit in den Vordergrund und verdienen eine intensivere Betrachtung. Eine große Anwendungsbeobachtung konnte zeigen, dass unter einer Wachstumshormonsubstitution Arztbesuche, krankheitsbedingte Fehltag, stationäre Behandlungstage und erforderliche Hilfe bei Verrichtungen des täglichen Lebens deutlich und statistisch signifikant reduziert werden können.

Unerwünschte Wirkungen einer Wachstumshormonsubstitution sind dosisabhängig. Insbesondere zu nennen sind Ödeme, Gelenkschmerzen und Carpal-Tunnel-Syndrome, die bei korrektem Auftreten der Dosierung von unten und Befolgen der publizierten Dosierungsvorschriften nur noch selten beobachtet werden. Nach dem Stand der Datenlage in einer großen Anwendungsbeobachtung scheinen de-novo-Neoplasien unter einer Wachstumshormonsubstitution nicht gehäuft aufzutreten, wohl aber früher diagnostiziert zu werden, was sich durch eine überdurchschnittlich intensive medizinische Überwachung erklärt. Generell sollten aber Überdosierungen des Wachstumshormons in jedem Fall vermieden werden. Vorläufige Analysen zeigen, dass unter dauerhafter Wachstumshormonsubstitution im Vergleich zur Normalbevölkerung keine Übersterblichkeit vorliegt. Der Rückschluß, dass die um den Faktor 3 beschriebene Übersterblichkeit von hypophysenvorderlappeninsuffizienten Patienten (Rosén et al. 1990) durch eine dauerhafte Wachstumshormonsubstitution normalisiert wird, sollte zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht gezogen werden, da sich neben der Wachstumshormon-

substitution in der vergangenen Dekade auch andere Eckdaten der medizinischen Versorgung der Bevölkerung verändert und verbessert haben.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass eine Wachstumshormonsubstitution zu einer Normalisierung der Körperzusammensetzung im Sinne einer Zunahme der Muskelmasse und Abnahme der Fettmasse führt, der Knochenstoffwechsel aktiviert und eine Osteopenie normalisiert wird, Parameter des Fettstoffwechsels bzw. des kardiovaskulären Risikos gesenkt und die Herzfunktion verbessert wird, und die Lebensqualität sowohl subjektiv erlebt als auch sozioökonomisch meßbar verbessert wird. Einschränkungen der Therapieoptionen durch relevante unerwünschte Wirkungen müssen nach Stand der Datenlage bei korrekter Durchführung der Substitution nicht berücksichtigt werden.

Die Entscheidung zur Therapie ist in jedem Fall ein Abwägen von Pro- und Contra-Argumenten. Der Nachweis eines Wachstumshormonmangels beim Erwachsenen stellt keine absolute Indikation zur Wachstumshormonsubstitutionstherapie dar. Dies ist eine ärztliche Entscheidung, die sich wie oben dargelegt aus den Eigenschaften des Präparates und der Situation des Patienten ableitet. Entscheidet man sich für eine Therapie, sollte den Maßgaben des Gesetzgebers folgend der Patient in einer Anwendungsbeobachtung im Verlauf beobachtet und dokumentiert werden. Die Datenlage zur Wachstumshormonsubstitution im Erwachsenenalter muss inzwischen als so dicht angesehen werden, dass die Wachstumshormonsubstitution nicht mehr als Modeerscheinung abgetan werden kann. Die Einstellung, man halte nichts von einer solchen Substitution, ist sicherlich heute nicht mehr zu rechtfertigen. Dennoch gibt es Patienten, bei denen man sich aus guten Gründen gegen eine Substitutionsbehandlung entscheidet. In diesen Fällen ist es aber zu empfehlen, dass der behandelnde Endokrinologe - auch zur eigenen Absicherung - die Grundlagen dieser Entscheidung dokumentiert.

Praktisch wird die Substitution durch eine langsame Auftitrierung der Dosis in monatlichen Abständen durchgeführt, wobei heute als Ziel ein IGF-I-Spiegel im Bereich des Altersmittels angesehen wird.

Bei gegebener Indikation und korrekter Durchführung ist die Substitution einer Wachstumshormon-Defizienz im Erwachsenenalter eine sinnvolle therapeutische Option.

Regulation der corticotrophen Zellfunktion

M. Paez-Pereda, U. Renner, U. Pagotto, G.K. Stalla
Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Endokrinologie, München

Corticotrophe Zellen spielen eine wichtige Rolle bei der Erhaltung eines physiologischen Gleichgewichts als Antwort auf verschiedene Stimuli durch Koordination endokriner metabolischer und autonomer Reaktionen sowie Verhaltensmuster. Psychische und physische Belastungen, der zirkadiane Rhythmus, Hormone und Mediatoren des Immunsystems initiieren die Produktion und Freisetzung von ACTH-Sekretagoga in das portale Gefäßsystem der Hypophyse. Die wesentliche Substanz in der gesamten Kontrolle der ACTH-Sekretion ist das hypothalamische CRH. Mutationen des CRH-Rezeptors vermindern die stress-stimulierte ACTH-Sekretion und belegen damit die Bedeutung von CRH für die corticotrophe Zellfunktion. Vasopressin potenziert die CRH-stimulierte ACTH-Produktion über den hypophysären V1b-Rezeptor. CRH und AVP aktivieren G-Proteinkinase C sowie den Ca-Stoffwechselweg. Andere ACTH-Sekretagoga wie Oxytocin, PACAP, VIP, Angiotensin II, Cytokine und Noradrenalin haben relevante Wirkungen, aber in Abhängigkeit von CRH. Thyrosinkinasen medieren die Wirkungen von Cytokinen auf die ACTH-Sekretion. CRH stimuliert die Transkriptionsfaktoren CREB, AP-1, Nurr1 und Nur77 in corticotrophen Zellen. Der POMC-Promotor enthält mehr als 10 Bindungsstellen für Transkriptionsfaktoren um die Signale der verschiedenen Sekretagoga zu integrieren. Nach der proteolytischen Spaltung entsteht aus dem Precursorpeptid POMC ACTH, Lipotropin und β -Endorphin. Die ACTH-induzierte Glucocorticoid-Sekretion führt im Regelkreis der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse über einen negativen Feedback-Mechanismus zur Suppression der ACTH-Produktion. Glucocorticoide supprimieren die Antwort auf Sekretagoga, die auf Ebene der Gentranskription als auch Hormonsekretion wirken. Die Hypophyse selbst produziert eine Vielzahl von Peptiden wie Wachstumsfaktoren und Cytokine. Vor allem LIF (leukemia inhibitory factor), der über SOCS und den STAT3-Transkriptionsfaktor wirkt, ist ein wichtiger Regulator der corticotrophen Zellfunktion. Diese intrahypophysär gebildeten Wachstumsfaktoren und Cytokine bilden ein Netzwerk parakriner Mechanismen für die Integration neuroendokriner Signale, die nicht nur Hormonsekretion sondern auch Zellproliferation regulieren. Die unkontrollierte Proliferation corticotropher Zellen führt zur Entwicklung von Adenomen mit teilautonomer ACTH-Produktion, die wegen der hypothalamischen CRH-Suppression auf Stress nicht stimulierbar ist, partiell resistent auf Glucocorticoide ist und überschießend auf CRH- und AVP-Gabe auf Grund der

aberranten V3-Rezeptorexpression antwortet. Dies resultiert in einem Hypercortisolismus bei zentralem CUSHING-Syndrom. Die Adenome sind in der Regel sehr klein. Dies könnte durch eine zu geringe Neovaskularisation, die für das Tumorwachstum verantwortlich ist, bedingt sein, da der Hypercortisolismus beim zentralen Cushing-Syndrom die Synthese hypophysärer vaskulärer Wachstumsfaktoren, wie z.B. VEGF, supprimiert. Es gibt kaum Inhibitoren der ACTH-Sekretion auf der Ebene der corticotrophen Zelle, was die Entwicklung medikamentöser Behandlungskonzepte erschwert. Substanzen wie Somatostatin, Dopamin, und ANP haben nur Partialeffekte bei spezifischen Bedingungen. Allerdings kann die Retinsäure die ACTH-Biosynthese in corticotrophen Zellen blockieren. Dies geschieht vermutlich durch die Inhibition der transkriptionellen Aktivität von AP-1 am POMC-Promotor. Die Retinsäure inhibiert auch das Wachstum corticotropher Tumoren *in vivo* in einem experimentellen Cushing-Modell, sodass sich daraus ein neues Behandlungskonzept entwickeln könnte.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die corticotrophe Zelle eine Schnittstelle für Signale des endokrinen Systems, Immun- und Nervensystems ist. Die Integration all dieser Signale erlaubt eine schnelle endokrine, metabolische und immunologische Anpassung des Organismus auf die Erfordernisse der Umwelt. Die Integrationsfähigkeit der corticotrophen Zelle spiegelt sich in den komplexen zellulären und molekularen Mechanismen der Regulation der ACTH-Produktion wieder. Das Ungleichgewicht dieser regulatorischen Mechanismen resultiert in der Entwicklung von corticotrophen Tumoren beim Cushing-Syndrom. Die Herausforderung ist es jetzt Regulationswege als mögliche Ziele für therapeutische Ansätze zu identifizieren, um diese Erkrankung zu behandeln.

Literaturstellen:

- 1) Dahia PL, Grossman AB. The molecular pathogenesis of corticotroph tumors. *Endocr. Rev.* 20:136-55,1999
- 2) Auernhammer CJ, Melmed S. Leukemia –inhibitory factor-neurimmune modulator of endocrine function. *Endocr. Rev.* 21:313-45,2000
- 3) De Keyser Y, Rene P, Lenne F, Auzan C, Clauser E, Bertagna X. V3 vasopressin receptor and corticotro-

- pic phenotype in pituitary and nonpituitary tumors. *Horm.Res.* 47:259-62,1997
- 4) Arzt E, Paez-Pereda M, Castro CP, Pagotto U, Renner U, Stalla GK. Pathophysiological role of the cytokine network in the anterior pituitary gland. *Front Neuroendocrinol.* 20:71-95,1999
- 5) Farrell WE, Clayton RN. Molecular pathogenesis of pituitary tumors. *Front Neuroendocrinol.* 21:174-98,2000
- 6) Aguilera G. Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress. *Front Neuroendocrinol.* 15:321-50,1994

Corticotropin-Releasing-Hormon: Extrahypophysäre Effekte

Prof. Dr. H. Lehnert

Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten; Magdeburg

Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) repräsentiert den wesentlichen biologischen Regulator der Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse. Neben diesem System besteht ein zweites und morphologisch wie auch funktionell unterschiedliches System CRH-enthaltener Neurone. Dieses System wird durch die Verteilung immunreaktiven CRH's außerhalb hypothalamischer Regionen mit hochaffinen Bindungsstellen in den Regionen repräsentiert, die für die Regulation des autonomen Nervensystems und unterschiedliche Verhaltensaspekte relevant sind. Inzwischen wird generell akzeptiert, dass CRH die Bedingungen erfüllt, um die Funktion eines Neurotransmitters im zentralen Nervensystem des Säugers ausüben. Mehrere CRH-Rezeptor Subtypen und splice-Varianten sind beschrieben und cloniert worden. Die differenzierte neuroanatomische Verteilung und die pharmakologische Spezifität dieser Rezeptor-Subtypen weist auf eine distinkte funktionelle Bedeutung hin. Während die Effekte von CRH auf die basale und stress-induzierte Freisetzung von ACTH aus der Hypophyse vor allem über CRF₁-Rezeptoren vermittelt werden, werden über den CRF₂-Rezeptor neuroendokrine, autonome und Verhaltensfunktionen vermittelt. Die Expression dieses Rezeptors zeigt höchste Konzentrationen in subkortikalen Strukturen (z.B. Septum, ventromedialer Hypothalamus, Plexus chorioideus). CRF₂-Rezeptoren werden auch in zerebralen Arteriolen gefunden, was auf eine Bedeutung der Regulation des zerebralen Blutflusses hinweist. Der CRF₂-Rezeptor zeigt zwei splice-Varianten (2a und 2b), die ebenfalls ein unterschiedliches Verteilungsmuster zeigen. Die 2a-Variante findet sich vor allem im zentralen Nervensystem, während der 2b-Subtyp auch in der Peripherie exprimiert wird (z.B. Skelettsystem, Herz, Lunge und GI-Trakt). Die 2a-Form findet sich innerhalb des zentralen Nervensystems vor allem in limbischen Strukturen.

Die CRH-Rezeptoren in der Hypophyse und im Gehirn zeigen weitgehend vergleichbare pharmakologische

Charakteristika, unterscheiden sich allerdings im Molekulargewicht. Das niedrigere Molekulargewicht des CRH₂-Rezeptors (58 kD) ist vor allem Ausdruck einer Mikroheterogenität der Glykosylierung des Rezeptorproteins.

Die neuroanatomischen Daten bilden die Basis für die extrahypophysären Effekte von CRH. CRH induziert die Sekretion von POMC-Peptiden und stimuliert die Sekretion von ACTH über die corticotrophen Zellen der Hypophyse. In der Abwesenheit von CRH wird nur sehr wenig ACTH sezerniert. Da ACTH der wesentliche Regulator der Cortisolsekretion aus der Nebenniere ist, wird damit die Hypophysen-Nebennierenachse durch CRH engstens kontrolliert. Neben diesen bekannten neuroendokrinen Funktionen beeinflusst CRH zahlreiche Funktionen des autonomen Nervensystems, beispielsweise das kardiovaskuläre System, metabolische Prozesse wie Nahrungsaufnahme und Appetitkontrolle, respiratorische Funktionen sowie affektives, kognitives und motorisches Verhalten. Effekte auf das kardiovaskuläre System sind kompatibel mit einer zentralvermittelten Stimulation des sympathischen Nervensystems. Nach zentraler Gabe an wache Versuchstiere zeigt sich ein Anstieg des arteriellen Blutdrucks, der Herzfrequenz, des Sauerstoffverbrauches und der Plasmakatecholamine. Wie eine Reihe experimenteller Daten unserer Gruppe zeigen, sind diese kardiovaskulären Effekte weniger genuine Effekte als vielmehr Ausdruck eines generellen "Arousals". Daneben wird auch die respiratorische Aktivität durch CRH in hohem Maße beeinflusst; im besonderen wird eine Stimulation der Respiration durch eine Beeinflussung der Atemtiefe, nicht der Atemfrequenz beobachtet. Dies weist auch auf eine mögliche therapeutische Bedeutung von CRH bei Patienten mit Hypoventilationsstörungen hin.

Zahlreiche experimentelle Daten zeigen sehr valide, dass CRH eine potente anorexigene Wirkung besitzt und Effekte von beispielsweise Leptin über eine ver-

mehrte Expression von CRH vermittelt werden; so findet sich nach Leptin-Gabe eine erhöhte Expression von CRH mRNA im Hypothalamus von Ratten. Auf der anderen Seite konnte gezeigt werden, dass die Sekretion von CRH in die hypophysär-portale Zirkulation bei genetischer Adipositas im Tiermodell vermindert ist. Auch die appetit-supprimierenden Effekte des Neurotransmitters Serotonin sind weitestgehend über CRH vermittelt. Von besonderer Bedeutung ist der Hirnstammkern Locus coeruleus für die Vermittlung affektiver und auch kognitiver Effekte von CRH. Aktivierende und stressinduzierende Effekte von CRH werden nach direkter Applikation in den Locus coeruleus (LC) gesehen, die Gabe von CRH-Antagonisten vermag die Aktivierung von LC-Neuronen zu vermindern. Zusammenfassend wird die überaus wichtige Rolle des LC in der Induktion von Stressreaktionen durch experimentelle Daten eindeutig belegt. CRH wirkt innerhalb dieses Kernes als ein Neu-

rotransmitter und aktiviert direkt die noradrenergen Neurone des Kernes in Stresssituationen; CRF wird von Nervenendigungen in der unmittelbaren Nachbarschaft des LC freigesetzt und beeinflusst dessen Neurone über neurohumorale Wege; schließlich zeigen zahlreiche experimentelle Daten, dass die Gabe von CRF anxiogene Effekte besitzt. Die Interaktion von CRH mit noradrenergen Neuronen des Locus coeruleus unterstützt die zentrale Bedeutung dieses Systems beispielsweise in der Pathogenese von Angststörungen und Depressionen.

Die exakte Analyse der Funktionen von CRH jenseits der klassischen hypophysären Effekte besitzt ein erhebliches Potential in der Entwicklung neuer therapeutischer Strategien, beispielsweise auf dem Gebiet des gestörten Essverhaltens und bei psychiatrischen Erkrankungen.

Cushing Syndrom: UPDATE 2000

H.M. Schulte
Endokrinologikum Hamburg

Einleitung:

Der Patient mit einem klassischen fulminanten Cushing Syndrom, bedingt durch hohe zirkulierende Konzentration von Glukokortikoiden mit Mondgesicht, Büffelnacken, Stammfettsucht, Striae rubrae distensae, multiplen Hämatomen und Muskelschwäche sowie Akne, Hirsutismus und Osteoporose wird selten übersehen. Die Diagnose folgt in diesem Stadium aber bereits recht spät. Keines dieser o.g. Zeichen ist aber für sich allein typisch für das Vorliegen eines Cushing-Syndroms. Das klinische Bild kann sehr unterschiedlich ausgeprägt sein, und insbesondere milde oder gar periodische Verlaufsformen der Erkrankung bereiten differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Bei dem Verdacht auf ein Cushing-Syndrom stehen heute eine Anzahl von Laboruntersuchungen zur Verfügung, die alleine oder in Kombination eine ausreichende Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik des Hypercortisolismus haben.

Die klinische Vorgehensweise bei der Diagnostik des Cushing-Syndroms muss die klinischen Symptome ebenso wie bestimmte pathologische Laborergebnisse mit einer veränderten Regulation der Glukokortikoidsekretion korrelieren. Während die häufigste Ursache des Cushing-Syndroms die Gabe von pharmakologischen Dosen eines Glukokortikoids ist, ist die hypophysäre ACTH-Sekretion bedingt durch ein Hypophysen-Ade-

nom (Morbus Cushing) von der ebenfalls seltenen ekto- pen ACTH-Sekretion durch ein Karzinoid oder einen anderen Tumor abzugrenzen. ACTH-produzierende Lungenkarzinome führen meist nicht zu den vollen Symptomen eines Cushing-Syndroms, weil die Lebenserwartung durch die Grunderkrankung limitiert ist. Die Inzidenz des Cortisol-produzierenden Nebennieren-Adenoms entspricht ungefähr der des Nebennierenkarzinoms (2 in 1 Mio.) und ist somit dreimal niedriger als die Inzidenz des Morbus Cushing (5-6 in 1 Mio.)

Jede dieser einzelnen Ursachen des Cushing Syndroms lässt sich im Idealfall durch ein charakteristisches Profil bei den basalen und dynamischen endokrinologischen Tests der hypothalamisch-hypophysär-adrenalen Achse erkennen.

Symptomatologie

Die typischen klinischen Symptome werden durch die Stoffwechselwirkungen des vermehrt produzierten Cortisol verursacht. Die wichtigsten klinischen Zeichen und Symptome sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Keines dieser Zeichen ist pathognomonisch und häufig führt erst eine Zunahme verschiedener dieser Symptome zur Verdachtsdiagnose Hypercortisolismus. Das kli-

nische Bild wird durch Alter und vorbestehende Erkrankungen wie Übergewicht, Hypertonie und Glukoseintoleranz geprägt. Vor allem Frauen klagen häufig über eine progressive Gewichtszunahme mit zentripetaler Fettsucht, die das Gesicht, den Nacken, Oberkörper und Abdomen einbezieht.

Die Extremitäten sind meist dünn infolge der Muskela-trophie. Die zervikodorsale Zunahme des Fettgewebes in Verbindung mit einer dorsalen Kyphose durch eine Osteoporose der Wirbelsäule führt zum typischen "Bü-felnacken". Eine Fettzunahme im Bereich der Wangen und unterhalb des Kinns zusammen mit einer Plethora zeichnen das "Mondgesicht" aus. Die Lebensqualität ist stark beeinträchtigt. Müdigkeit und Leistungsabfall, beim Mann Potenz- und Libidoverlust, bei der Frau Zy-klusunregelmäßigkeiten bis zur sekundären Amenor-rhoe sind häufig der Anlass für den ersten Besuch beim Arzt.

Die kardiovaskulären Komplikationen sind die Hauptur-sache für die Hauptursache für die Mortalität beim un-behandelten Cushing-Syndrom. Die Hypertonie ist über-wiegend milde, nur in ca. 10 % liegt der diastolische Wert über 130 mm Hg. Eine zunehmende Herzinsuffi-zienz entwickelt sich in ca. der Hälfte der Patienten in höherem Lebensalter und ist abhängig von der Dauer und dem Schweregrad der Erkrankung.

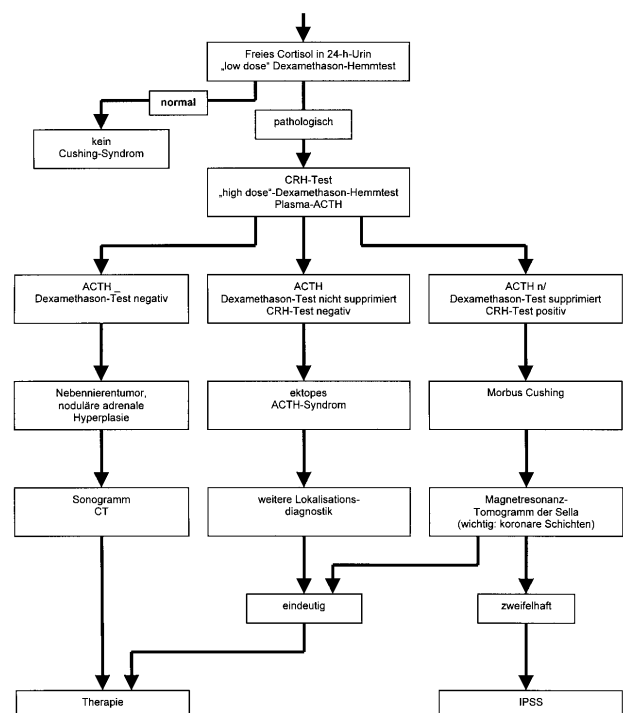
Tabelle 1: **Symptome bei Patienten mit Cushing-Syndrom**

Symptome	Häufigkeit %
Schwäche	90
Hautatrophie	84
Adipositas (>115 % des idealen Körpergewichts)	79
Hypertonie	77
Menstruationsstörungen	69
Hirsutismus	64
Impotenz	55
Stammfettsucht	51
Striae	51
proximale Muskelschwäche	48
Ödeme	48
Osteoporose	48
endokrines Psychosyndrom	48
diabetische Glucosebelastung	39
Rückenschmerzen	39
Akne	35
Hypokaliämie	24
erhöhter Nüchternblutzucker	13

Diagnostik des Cushing-Syndroms

Die spezielle Diagnostik beim Cushing-Syndrom wird im Sinne einer Stufendiagnostik durchgeführt. Primäres Ziel ist der Nachweis oder Ausschluß eines Hypercortisolismus. Danach erfolgt die Differentialdiagnose, also die ätiologische Zuordnung zu einer der verschiedenen Formen des Cushing-Syndroms. Im Anschluss daran erfolgt die Lokalisationsdiagnostik (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: **Diagnostische Fließschema zur Abklärung des Cushing-Syndroms**
Verdacht auf Cushing – Syndrom:



Die schwierigste Differentialdiagnose beim Cushing-Syndrom ist die Differenzierung zwischen zentralem Cushing-Syndrom und der okkultenektopen ACTH-Sekretion. Die Differenzierung erfolgt mittels Dexamethason-Langtest, der bilateralen Katheterisierung des Sinus petrosus inferior und gleichzeitiger CRH-Gabe sowie durch die Lokalisationsdiagnostik mit Computertomographie von Thorax und Abdomen und Kernspintomographie des Kopfes. Die bilaterale Katheterisierung des Sinus petrosus inferior mit CRH-Stimulation (1 mg/kg Körpergewicht) sollte dann erfolgen, wenn der CRH-Test negativ und im Dexamethason-Langtest eine Suppression nicht nachweisbar ist. Die bilaterale Kather-

terisierung mit CRH-Stimulation ergibt eine diagnostische Sicherheit von 100 % in der Differentialdiagnose des Cushing-Syndroms (Nachweis bei über 700 Patienten in zwei Institutionen). Die Untersuchung sollte nur in erfahrenen Händen durchgeführt werden, da eine Limitierung des Tests nur durch eine mangelnde technische Beherrschung der Methode gegeben ist. Bei einem hypophysären Morbus Cushing findet sich ein mittlerer Gradient von zentral/peripher von ca. 15. Der niedrigste zentral/periphere Gradient liegt bei einem Morbus Cushing bei 2,0, bei gleichzeitiger CRH-Stimulation bei 3,0. Der höchste zentral/periphere Gradient, der bei Patienten mit ektopter ACTH-Sekretion bisher berichtet wurde, betrug 1,7.

Ist nach einer Katheterisierung der Nachweis einer ektopten ACTH-Sekretion erbracht, so muss dann die Suche nach der ACTH-Quelle erfolgen. Dieses gestaltet sich häufig auch mit den modernen Methoden sehr schwierig. Nicht selten wird die ektope ACTH-Quelle erst nach Jahren identifiziert. Neuere Untersuchungen mit szintigraphischen Methoden (radioaktive Verabreichung von Somatostatin oder anderen gastrointestinalen Peptiden) sind noch nicht etabliert. Zur Sonographie des Abdomens und dem Nachweis von Phäochromozytomen oder Pankreas-tumoren gehört auch die Computertomographie des Abdomens. Auch die Sonographie der Halsorgane mit der Frage nach einem medullären Schilddrüsenkarzinom ist wichtig. Die häufigsten Ursachen der okkulten ektopten ACTH-Sekretion sind Bronchialkarzinome, die am besten in der Computertomographie des Thorax nachgewiesen werden. Neben einer Serum-Calcitonin-Bestimmung sollten auch Gastrin-Bestimmungen erfolgen, da Gastrinome häufig auch ACTH sezernieren.

Bei der Bewertung der morphologischen Diagnostik sollte immer daran gedacht werden, dass ein Nebennierentumor im Computertomogramm immer nachgewiesen werden kann, während in ca. 40 % der Fälle ein Hypophysentumor im Kernspintomogramm mit und ohne Gabe des Kontrastmittels Gadolinium (auch bei späterer neurochirurgischer Bestätigung des Tumors) nicht nachgewiesen werden kann.

Besondere Probleme bietet die Diagnostik des zyklischen Cushing-Syndroms, welches in der Regel ACTH-abhängig ist und sowohl eutop wie auch ektopt auftreten kann. Hier wechseln Phasen von Glukokortikoidexzess mit solchen von normaler Glukokortikoidsekretion ab. Hier muss eine wiederholte Diagnostik durchgeführt werden, um das Krankheitsbild in einer hypersekretorischen Episode zu bestätigen.

Literatur:

Allolio, B., H.M.Schulte (Hrsg.): Moderne Diagnostik und therapeutische Strategien bei Nebennierenerkrankungen. Schattauer, Stuttgart – New York 1990

Chrousos, G.P., H.M. Schulte, E.H. Oldfield, G. B. Cutler jr., P.W. Gold, D.L. Loriaux: The corticotropin releasing factor stimulation test: an aid in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *New Engl. J. Med.* 310 (1984) 622-627.

Mönig, H., H.M. Schulte: Ektoptes ACTH-Syndrom. Aktuelle klinische und molekularbiologische Aspekte. *Dtsch. Med. Wschr.* 117 (1992) 1605 – 1610.

Nelson, D.A. (ed.): New aspects of adrenal cortical diseases. *Endocrin. Metab. Clin. North Am.* (1991) 20.

Orth, D.N.: Cushing's syndrome. *New Engl. J. Med.* 332 (1995) 791-803

The Endocrine Society, Abstract Supplement, Toronto 2000: Cushing's Syndrome Poster Session (2000) 465-468

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Heinrich M. Schulte

Endokrinologikum Hamburg

Lornsenstraße 6

D-22767 Hamburg

Tel: 040-30628-230

Fax: 040-30628-250

e-mail: hm.schulte@ClinEndocrinolHH.de

Physiologie und Klinische Bedeutung des Leptins

W. Kiess und J. Kratzsch

Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche & Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Universität Leipzig

Die Entdeckung des ob-Genprodukts, Leptin, hat die wissenschaftliche Beschäftigung mit Übergewicht und Adipositas salon-fähig gemacht. Das Wissen um Körperfettgehalt, Essstörungen und Reproduktion wurde durch die Leptinforschung entscheidend vorangebracht.

Leptin wird hauptsächlich von Adipozyten, aber auch in der Plazenta und zum Beispiel von Tumorzellen, Immunzellen und Fibroblasten synthetisiert. Der Körperfettgehalt wird über Leptin in einem negativen Feedback-Regelkreis auf der Ebene des Hypothalamus re-

guliert. Beim Menschen korrelieren Leptin-Serumkonzentration und Körperfettgehalt sehr eng miteinander. Extrem übergewichtige Patienten, die einen Leptin- oder einen Leptin-Rezeptor-Defekt aufweisen, sind gefunden worden. Beim Menschen lokalisiert das *ob*-Gen auf Chromosom 7q31.3. Die *ob* mRNA in Adipozyten zeigt eine Halbwertszeit von nur zwei Stunden.

Insulin, Wachstumshormon, Glukokortikoide und Katecholamine modulieren die Leptin-Synthese *in vitro* und *in vivo*. Ein zirkadianer Rhythmus der Leptin-Serumspiegel wird im Kindes- und Erwachsenenalter gefunden. Fasten und Nahrungsaufnahme regulieren die Leptin-Synthese. Hohe Leptin-Spiegel werden in der Schwangerschaft gemessen. Beim Neugeborenen fallen die Leptin-Serumspiegel innerhalb von 48 Stunden nach Geburt rasch ab. Leptin ist ein 16kDalton Protein. Es zirkuliert im Blut frei sowie an Trägerproteine gebunden. Das wichtigste Leptin-Bindungsprotein ist eine trunkierte, lösliche Form des Leptin-Rezeptors. Der zirkulierende Leptin-Rezeptor kommt im Blut sowohl N-glykosyliert als auch unmodifiziert vor.

Das Gen für den Leptin-Rezeptor lokalisiert beim Menschen auf Chromosom 1p32. Es gibt mindestens fünf unterschiedliche Splice-Formen des Leptin-Rezeptors (Ob-R). Der Ob-R wird vor allem im Hypothalamus aber insgesamt von einer Vielzahl von Zelltypen exprimiert. Der Ob-R gehört wie der Wachstumshormon-Rezeptor zur Familie der Klasse-I-Zytokin-Rezeptoren. Diese Rezeptoren vermitteln ihr zelluläres Signal über die Phosphorylierung von Transkriptionsfaktoren, STAT (-STAT=signal transducers and activators of transcription). Alternative und/oder zusätzliche Signalwege des Ob-R beziehen zytoplasmatische Proteinkinasen, JAKs, (JAK=Janus kinase) mit ein.

Leptin spielt über seine Wirkung im Zentralnervensystem eine wichtige Rolle bei der Nahrungsaufnahme, der Gewichtskontrolle und indirekt bei der Reproduktion. Periphere Wirkungen des Leptins auf Inselzellen, hämatopoetische Zellen, Fettzellen und Skelettmuskelzellen sind außerdem beschrieben worden.

Bei der Entstehung des metabolischen Syndroms soll Leptin eine zentrale Rolle sowohl bei der Entwicklung einer Hypertonie, der Atherosklerose als auch der Insulinresistenz spielen. Bislang sind therapeutische Ansätze mit Leptin-Applikation beim Menschen außer bei Patienten mit Leptin-Mutationen wenig erfolgversprechend verlaufen. Ob Leptin-Analoga bessere pharmakologische Eigenschaften und verstärkte Wirkung haben werden, ist ungewiß. Derzeit scheint die Bedeutung des Leptins vor allem darin zu liegen, dass seine Entdeckung dazu geführt hat, dass genetische und biochemische Grundlagen der Adipositas, des metabolischen Syndroms und von Essstörungen von vielen Arbeitsgruppen weltweit erforscht werden. Zieht man die immensen gesundheitspolitischen und finanziellen Folgen des Übergewichts vieler Menschen in Industrienationen in Betracht, ist die Erforschung von grundlegenden Erkenntnissen zur Entstehung von Übergewicht das zentrale Thema und die wichtigste Aufgabe für die Biomedizin im neuen Jahrhundert.

Literatur:

- 1) Blum WF, Kiess W, Rascher W.(eds.) Leptin – the voice of the adipose tissue. J&J Edition, JA Barth Verlag, Heidelberg (1997)
- 2) Kiess W, Blum WF, Aubert ML Leptin, puberty and reproductive function: lessons from animal studies and observations in humans. Eur J Endocrinol 1998; 138:26-29
- 3) Kiess W, Siebler T, Englaro P, Kratzsch J, Deutscher J, Meyer K, Gallaher B, Blum WF. Leptin as a metabolic regulator during fetal and neonatal life and in childhood and adolescence. J Pediatr. Endocrinol Metab 1998; 11:1-13.
- 4) Kiess W, Reich A, Meyer K, Glasow A, Deutscher J, Klammt J, Yang Y, Müller G, Kratzsch J. A role for leptin in sexual maturation and puberty? Horm Res 1999; 51(suppl 3):55-63.

Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1- MEN1

L. Schaaf

Die Beschreibung der Koinzidenz eines Hypophysentumors und einer Hyperplasie aller vier Nebenschilddrüsen wurde nach Autopsien von Akromegaliepatienten erstmals 1903 von Erdheim beschrieben.¹ Die autosomal dominant vererbliche genetische Ursache wurde

1954 erkannt, als Wermer eine Familie mit multiplen Tumoren der Nebenschilddrüse, der pankreatischen Inselzellen und der Hypophyse beschrieb.² Diese Kombination endokriner Neoplasien wurde später Wermer Syndrom genannt, die gebräuchliche Bezeichnung ist heute

MEN1 Syndrom oder Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1). MEN1 ist ein autosomal dominant vererbbares Tumorsyndrom, welches durch das syn- oder metachrone Auftreten neoplastischer, neuroendokriner Läsionen beim betroffenen Patienten charakterisiert ist, dazu gehören Neoplasien der Nebenschilddrüsen, der gastroentero-pankreatischen endokrinen Zellen, der Hypophyse, der Nebennierenrinde und Karzinoide von Lunge und Thymus. Lipome, Kollagenome und multiple Angiofibrome der Haut sind weniger häufig mit der MEN1 assoziiert. Eine ansteigende Inzidenz von Schilddrüsenneoplasien, Leiomyomen, fokal noduläre Hyperplasien der Leber und renale Angiomyolipome wurden gehäuft in der MEN1 Population beschrieben. Das Spektrum der pathologischen Veränderungen der einzelnen Drüsen erstreckt sich von der Hyperplasie über Adenome bis hin zum Karzinom. Zur klinischen Ausprägung der MEN1 Erkrankung gehören funktionelle Auswirkungen durch Hormonhypersekretion, wie z.B. Hyperkalzämie oder Hypoglykämie, aber auch massive Effekte durch Tumorwachstum und maligne Neoplasien. Manchmal können die MEN1 Syndrome auch sporadisch entstehen. Die MEN1 stellt eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 1-10:100000 dar, die entsprechend der autosomal dominanten Vererbung beide Geschlechter gleich häufig betrifft und keine geographischen oder ethnischen Präferenzen aufweist. Studien haben ergeben, dass die altersbezogene Penetranz der Erkrankung mit 20 Jahren 52 % und mit 40 Jahren bereits 98 % beträgt.³ Das MEN1 Gen als kausaler Gendefekt wurde 1997 von Chandrasekharappa et al. auf Chromosom 11q13 identifiziert und kloniert.⁴ Es besteht aus 10 Exons und kodiert für ein 610 Aminosäuren umfassendes Protein namens Menin. Molekulare Genanalysen ermöglichen seitdem die prä-symptomatische Identifikation von Genträgern bei Patienten und Familienangehörigen. Die Rolle des Menin bei der Tumorentstehung ist bisher weitgehend unbekannt. Untersuchungen der subzellulären Lokalisation identifizierten das Protein zum größten Teil im Zellkern.^{4,5} Die nukleare Lokalisation läßt eine Reihe verschiedener Funktionen des Menin im Zellkern vermuten. Dazu gehören die Bedeutung als eine der Komponenten bei der transkriptionellen Regulierung, der DNA Replikation oder der Kontrolle des Zellzyklus.⁵ Agarwal et al. konnten 1999 den Transkriptionsfaktor Jun D identifizieren.⁶ Jun D ist eine Komponente des AP-1 Komplexes, und ist in die Regulierung der Transkription und Apoptose involviert. Sowohl Experimente in vivo als auch in vitro bestätigten den Transkriptionsfaktor Jun D als einen direkten Interaktionspartner von Menin.⁶ Jun D zeigt inhibitorische Effekte auf das Zellwachstum, eine Tumorsuppressor Eigenschaft.^{7,8} Möglicherweise unterstützt die Interaktion von Menin und Jun D die Rolle des Menin Proteins in seiner Tumorsuppressorfunktion. Kombinierte LOH ("Loss of heterozygosity or allelic loss") und Stamm-

baumstudien in MEN1 Familien unterstützen die These der Tumorsuppressorfunktion des Menin. Das Zweistufen- Mutationsmodell ("two-hit tumorigenesis"), welches von Knudson am Beispiel des Retinoblastoms beschrieben wurde, deutet darauf hin, dass sich das Tumorsuppressorgen auf Tumorebene rezessiv verhält, im Sinne eines Funktionsverlustes.⁹ Heterozygote Keimbahnmutationen kombiniert mit somatischen Mutationen bewirken eine Inaktivierung beider Kopien des MEN1 Gens. Somatische Mutationen im MEN1 Gen wurden auch in sporadischen Tumoren wie Insulinomen, Gastrinomen, Nebenschilddrüsentumoren, Hypophysenvorderlappadenomen und in Karzinoiden von Lunge und Thymus gefunden.^{10,11,12,13,14,15}

Das deutsche MEN1 Register erfaßt in anonymisierter Form klinische und genetische Daten deutscher MEN1 Patienten und ihrer Familien aus 72 beteiligten Zentren der MEN Studiengruppe.[#] Bisher wurden 419 Personen aus 272 Familien in das Register eingeschlossen, Mutationsanalysen liegen zu 267 Personen vor. Metaanalysen der Daten sollen das Wissen bezüglich Diagnosen, Therapiemöglichkeiten, Erstmanifestationsorgan und -alter und Screeningmethoden dieser seltenen Krankheit verbessern. Anhand der erhobenen Daten werden Standarddiagnose- und therapieschemata abgeleitet und die Fragestellung einer Genotyp- Phänotyp- Korrelation untersucht. Die Kooperation mit anderen europäischen MEN1- Registern ist geplant. Zusätzlich wurde eine Informationsbroschüre für Betroffene erstellt und die Bildung einer Selbsthilfegruppe initiiert und unterstützt. (Kontakt: Fr. H. Schmelzer, Tel./Fax: 0911/6327400)

Wir analysierten klinische und genetische Daten von 419 MEN1 Patienten (DA45±19J, 235F, 184M) und deren Familienmitgliedern aus 232 Familien. Von den 419 Personen zeigten 306 (DA51±15, 181F, 125M) klinische Zeichen einer MEN1. In 273 (89%) Fällen wurde ein pHPT diagnostiziert, 166 (54%) GEP Tumoren, 138 (45%) HVA, 57 (19%) NNR Tumoren und 24 (8%) Karzinoide von Lunge und Thymus. Die Altersbezogene Penetranz (-Trumpf: die Proportion der Mutationsträger, welche in einem bestimmten Alter Symptome oder andere Zeichen der MEN1 Krankheit aufweisen) der MEN1 wurde wie folgt ermittelt: 10%, 35%, 67%, 81% und 100% der MEN1 Mutationsträger erkrankten bis zum Alter von 20, 30, 40, 50 und 65 Jahren an MEN1. Mutationsanalysen von 256 Patienten erbrachten einen positiven Mutationsnachweis in 189 Fällen (DA 39 ± 17J), 86 Frameshift Mutationen (27 Insertionen, 59 Deletionen), 15 in Frame Deletionen, 34 Nonsense Mutationen (Stop) und 46 Missense Mutationen, die über den gesamten kodierenden Genabschnitt verteilt waren. 8 Mutationen wurden in den Intronabschnitten gefunden. Die meisten Mutationen lagen auf Exon 2 (26%) und 10 (20%), die häufigste Mutation war

eine Deletion. Die Genotyp- Phänotyp- Korrelation wurde durch den Vergleich von klinischer Ausprägung und Art der Mutation analysiert, die Mutationen in drei Klassen eingeteilt, die Abschnitte Exon 2- 5 und Exon 6- 10 des MEN1 Gens getrennt voneinander betrachtet. Phänotyp- Genotyp- Analysen erbrachten keine signifikante Korrelation zwischen Tumortyp und Art bzw. Lokalisation der Mutation. Es zeigt sich jedoch die Tendenz, dass Mutationen die zu einem Funktionsverlust des Proteins führen (Nonsense/Frameshift Mutationen) häufiger mit GEP Tumoren und den Karzinoiden assoziiert sind. Ebenso zeigten diese eine stärkere Prävalenz für Nebennierenrindentumoren.

Bisher wurden weltweit über 200 verschiedene heterozygote Keimbahnmutationen Mutationen auf dem gesamten kodierenden Abschnitt des MEN1 Gens gefunden. Es gibt keinen Nachweis für sogenannte „mutational hot spots“ auf dem MEN1 Gen, praktisch hat fast jede untersuchte Familie eine eigene spezifische Mutation. Etwa 75% aller bisher beschriebenen Mutationen sind Nonsense oder Frameshift Mutationen, 25-30% sind Missense Mutationen.¹⁶ Missense Mutationen auf dem Abschnitt zwischen Aminosäure 139 bis 242 führen zu einem kompletten Verlust oder einer schwachen Interaktion des Menin mit Jun D. Deletionen der Aminosäuren 323- 428 verhinderten ebenso die Interaktion. Analysen bezüglich der Häufigkeit bestimmter endokriner Tumoren dieser Mutationsgruppen zeigten keine signifikante Korrelation. Die verschiedenen klinischen Ausprägungen unter den Mutationsträgern in großen Familien läßt das Fehlen einer deutlichen Assoziation zwischen dem Phänotyp und dem Genotyp der MEN1 Erkrankung vermuten. Die klinische Heterogenität, unabhängig vom Mutationstyp, scheint ein Charakteristikum der MEN1 zu sein. Die Inzidenz der endokrinen Neoplasien ist altersbezogen, so dass Phänotyp- Genotyp- Analysen das Alter des Patienten mit einschließen müssen. Die Identifizierung einer Mutation im MEN1 Gen muss immer engmaschige und intensive Screeninguntersuchungen jedes einzelnen Patienten zur Folge haben.^{17,18,19} Diesbezügliche Details wurden kürzlich veröffentlicht^{20,21}. Mit Hilfe der Genanalyse kann das klinische Follow-up auf Risikoindividuen beschränkt werden. Durch Früherkennung und konsequente biochemische und bildgebende Screeninguntersuchungen kann die Morbidität und Mortalität dieser Patienten gesenkt werden.

Literatur:

- 1) Erdheim J. Zur normalen und pathologischen Histologie der Glandula thyreoidea, parathyreoidea und Hypophysis. Beitr. Path. Anat. 33: 158-165 (1903)
- 2) Wermer P. Genetic aspects of adenomatosis of endocrine glands. Am J Med. 1954; 16:3 63-71
- 3) Bassett JHD et al.: Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Am J Hum Genet 6:232-244, 1998
- 4) Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, et al. 1997 Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia type 1. Science. 276: 404-407
- 5) Guru SC, et al. Menin, the product of the MEN1 gene, is a nuclear protein. Proc Natl Acad Sci USA. 1998 Feb 17;95(4):1630-4.
- 6) Agarwal SK, Guru SC, Heppner C, et al. Menin interacts with the AP 1 transcription factor Jun D and represses Jun D-activated transcription. Cell 96:143-152 (1999)
- 7) Pfarr CM, Mechta F, Spyrou G, et al. Mouse Jun D negatively regulates fibroblast growth and antagonizes transformation by ras Cell 76:747-760 (1994)
- 8) Mechta F, Lallemand D, Pfarr CM, Yaniv Transformation by ras modifies AP 1 composition and activity. Oncogene14:837-847 (1997)
- 8a) Knudson AG Jr. Mutation and cancer; statistical study of retinoblastoma, Proc.Natl Acad Sci USA 1971; 68;820-3
- 10) Zhuang Z, Vortmeyer AO, Pack S, et al. 1997 Somatic mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in sporadic gastrinomas and insulinomas. Cancer Res. 57:4682-4686
- 11) Zhuang Z, Shereen ZE, Vortmeyer AO, et al. 1997 Mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in pituitary tumors. Cancer Res. 57: 5446-5451
- 12) Heppner C, Kester MB, Agarwal SK, et al. 1997 Somatic mutation of the MEN1 gene in parathyroid tumors. Nat Genet. 16: 375-378
- 13) Debelenko LV, Brambilla E, Agarwal SK, et al. 1997 Identification of MEN1 gene mutations in sporadic carcinoid tumors of the lung. Hum Mol Genet. 6: 2285-2290
- 14) Fukino K. et al: Analysis of the MEN1 gene in sporadic pituitary adenomas from Japanese patients. cancer Lett. 144(1):85-92, 1999
- 15) Poncin J. et al: Somatic MEN1 gene mutation does not contribute to sporadic pituitary tumorigenesis. Eur. J. Endocrinol. 140(6):573-576, 1999
- 16) Agarwal SK, Guru SC, Heppner C, et al. Cell 96: 143-152, 1999
- 17) Giraud S et al: Germ-line mutation of the multiple endocrine neoplasia type 1 and related disorders. Am J Hum Genet 63:455-467, 1998
- 18) Calender A, Zhang CX, Giraud S, Gaudray P, GENEM: MEN1 Phenotype/genotype correlations in MEN1 1999
- 19) Calender A: Genetic testing in multiple endocrine neoplasia and related syndromes. Forum (Genova) 1998 Apr-Jun;8(2):146-59
- 20) Simon B. et al.: Multiple endokrine Neoplasie Typ 1, Dt. Ärzteblatt 97, Heft 11, 17.3.2000, B600-B605
- 21) Karges W. et al.: Concepts for screening and diagnostic follow-up in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1), Exp Clin Endocrinol Diabetes 108 (2000) 334-340

Zentren in alphabetischer Reihenfolge:

Berlin: H. Gerl; Bern: B. Göke; Chemnitz: A. Graupner; Düsseldorf: P. Goretzki, C. Dotzenrath; Essen: M. Bocckhorn, A. Hahn; Halle: H. Dralle; Hamburg: W. Höppner; Heidelberg: A. Clemens, T. Schilling, F. Raue; Kiel: G.

Klöppel, H. Mönig; Leipzig: A. Miedlich; Lübeck: T. Parlowsky; Mainz: O. Zwermann, M. Engelbach; Marburg: B. Simon, R. Arnold, D. Bartsch, M. Rothmund; München: J. Huber, F. Spelsberg, T. Strom, O.E. Janssen, J. Pickel, L. Schaaf; Tübingen: R. Lamberts, A. Rettig; Ulm: W. Karges, B. O. Boehm.

Regulation der Gonadotropin-Sekretion: GnRH, Inhibin, LH, FSH, Sexualsteroid

*W.G. Rossmannith,
Frauenklinik des Diakonissenkrankenhauses Karlsruhe*

Einen Meilenstein in unserem Verständnis über die neuroendokrine Regulation der Gonadotropinsekretion setzte 1971 die Entdeckung eines hypothalamischen Dekapeptids; es wurde wegen seiner freisetzensen Wirkung auf die hypophysären Gonadotropine Luteinisierendes Hormon (LH) und Follikelstimulierendes Hormon (FSH) auch Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) genannt. Ein Hauptproblem der Studien zur differenzierten Regulation der GnRH-Sekretion besteht in der schwer zugänglichen anatomischen Lokalisation der zentralnervösen Gebiete Hypothalamus und Hypophyse. Bei Untersuchungen zur Neurophysiologie der Reproduktion werden deshalb hauptsächlich Surrogatparameter im Serum bestimmt, die die direkte Messung hypothalamischen GnRHs umgehen lassen. Die Bestimmung der Sekretionsdynamik der Gonadotropine im Serum ist dafür besonders geeignet; denn es bestehen enge zeitliche und funktionelle Bezüge zwischen hypothalamischem GnRH und der Freisetzung hypophysärer Gonadotropine. Dadurch spiegelt sich das Freisetzungsmuster des GnRHs und seine Modulation durch Faktoren von innerhalb und außerhalb des Hypothalamus in Veränderungen in der Gonadotropinfreisetzung ins Serum wider. Intermittierende Sekretion der hypophysären Gonadotropine bedeutet daher die episodische Aktivierung des hypophysären Gonadotrophen durch GnRH. Durch Bestimmung der Sekretionsdynamik der Gonadotropine können Einflüsse auf die hypothalamische und hypophysäre Aktivität, wie etwa durch ovarielle Sexualsteroid, Neuropeptide wie Inhibin oder Neurotransmitter definiert werden.

Um physiologische Gonadotropinkonzentrationen im Serum aufrecht zu erhalten, muss die Freisetzung von GnRH in episodischer und nicht kontinuierlicher Weise erfolgen. Der mediobasale Hypothalamus hat eine wichtige, jedoch nur permissive Schrittmacherfunktion, denn ebenso wesentlich für die Steuerung der hypothalamischen sekretorischen Aktivität ist das Ovar. Es setzt in Antwort auf die Gonadotropinstimulation ovarielle Steroide (Östradiol, Progesteron) frei, die im Gegenzug wiederum die zentra-

le Aktivität und damit die Gonadotropinfreisetzung beeinflussen (positiver und negativer Regelkreis). Peptide wie Inhibin werden vom reifenden Follikel im Ovar freigesetzt und hemmen elektiv die Sekretion von FSH. Deshalb findet sich die biologische Uhr für die Gonadotropinsekretion nicht in den zentralnervösen Einheiten, sondern in den Gonaden. Die Halbwertszeit von LH im Serum ist sehr kurz; dadurch reflektieren die Sekretionscharakteristiken dieses Hormons die Rückkoppelungen auf Hypothalamus und Hypophyse am besten. Änderungen in der Sekretionsweise des episodisch freigesetzten hypothalamischen GnRHs sind konsequenterweise an veränderter intermittierender LH-Sekretion (in Frequenz und Amplitude) zu erkennen. Ovarielle Sexualsteroid steigern den Metabolismus des GnRHs, beeinflussen die Anzahl und Affinität der GnRH-Rezeptoren und damit die Sensitivität des hypophysären Gonadotrophen – es steigert sich die Sekretionsmenge an Gonadotropinen. Da Östradiol-Rezeptoren nicht auf GnRH-haltigen Neuronen lokalisiert sind, wird die Wirkung des Östradiols wahrscheinlich über zwischengeschaltete neuronale Systeme (endogene Opiate, monoaminerge Transmittersysteme) übertragen.

Um die unbeeinflusste Aktivität des zentralen Pulsgenerators zu erfassen, muss die LH-Sekretion in Abwesenheit jeglicher ovarieller Sexualsteroid-Rückkoppelung bestimmt werden; dies geschieht in Abwesenheit der Ovarien (nach Ovariectomie) oder bei Funktionslosigkeit der Gonaden (Postmenopause). Bei diesen hypogonadalen Frauen spiegelt die episodische LH-Sekretion den unbeeinflussten hypothalamisch-hypophysären Pulsgenerator wider. Dann können Veränderungen in der episodischen LH-Sekretion etwa durch Sexualsteroid während des Menstruationszyklus auf diese basale LH-Sekretionsepisodik bezogen werden. Die Aktivität des zentralen Pulsgebers für die Gonadotropinsekretion ist im hypogonadalen Zustand ungebremst und deshalb maximal. Einflüsse von Sexualsteroiden, von Neuropeptiden wie Inhibin oder von Neurotransmittern wie endogenen Opiaten auf die Gonadotropinsekretion lassen sich dann auf den ungebrem-

sten Basalrhythmus hypogonadaler Frauen definieren. Es finden sich Veränderungen in den LH-Sekretionscharakteristiken während des Menstruationszyklus oder unter Hormonersatz ausschließlich in einer Richtung, nämlich in der einer Verlangsamung der Sekretionsfrequenzen und einer Dämpfung der LH-Amplituden gefunden. Anstiege in der LH-Pulsfrequenz und -amplitude während der Zyklusphasen unter höchsten Östrogen- und Progesteronkonzentrationen (etwa am Mittzyklus) sind auf die episodische LH-Sekretion von hypogonadalen Frauen beschränkt. Die LH-Pulsamplitude steigt von der folliculären zur lutealen Phase und gibt Veränderungen in der hypo-

physären Sensibilität wider. Dennoch stellen die LH-Sekretionsamplituden und -frequenzen hypogonadaler Frauen eine Grenze dar, die die LH-Sekretionscharakteristiken unter Steroideinfluß nicht übersteigen.

Die LH-Pulsatilität verändert sich daher durch Exposition auf ovarielle Sexualsteroidkonzentrationen tiefgreifend infolge wachsenden Feedbacks auf Hypothalamus und Hypophyse. In Abwesenheit von ovariellen Sexualsteroiden stellen die Charakteristiken episodischer Gonadotropisekretion die ungebremste Aktivität des hypothalamisch-hypophysären Pulsgenerators dar.

TSH and Gonadotropin-producing Pituitary Adenomas

P. Mortini, M. Losa, M. Giovannelli

Department of Neurosurgery, University of Milan, San Raffaele Hospital, Milan

TSH-secreting adenomas causing hyperthyroidism are the least common type of pituitary tumor, representing less than 1% of the total in most surgical and pathological series. As the use of a sensitive TSH assay distinguishes between normal and suppressed values, the diagnosis of a TSH-secreting adenoma should be easier. Indeed the frequency of reported cases in the literature has steadily increased in last years

In the surgical series of 1380 pituitary tumor operated at the Department of Neurosurgery of the University of Milan from 1970 to 1999 the TSH pituitary tumors account for 2.1% of all pituitary tumors. Our casistic (1970-1996) includes 29 patients (14 female and 15 males) with a mean age of 40.1±1.4 years (range 19-65). Twenty-one patients (72.4%) had tumors secreting TSH alone, 6 (20.7%) had TSH and GH secreting tumors and 2 (6.9%) had TSH and PRL secreting adenomas. 31% were microadenomas, 13.8% intrasellar macroadenomas and 55.2% were extrasellar macroadenomas. 13.8% of our patients showed visual field defect due to optic ways compression, 6.9% underwent to previous thyroid ablation and 69% showed normal TSH serum level. All the patients were operated through transphenoidal route. The surgical results on hormonal hypersecretion are different according the different criteria of cure. If the normalization of FT3 and FT4 and TSH are considered 69% of cases are cured., moreover if a postoperative normal MRI is the criteria the 55.2% of patients are cured. In our series the suppression of TSH after one week of the operation is considered the most reliable criteria of cure, according to that 51.9% of patients were cured.

The risk of recurrence is higher in patients who didn't get the early postoperative TSH suppression, in fact

among 20 patients who had a postoperative normalization of FT3 and FT4, 6 patients with early postoperative TSH >0.05 mU/L relapsed during the follow-up. On the other side the patients who showed a suppression of TSH one week after surgery remained cured during the follow-up. We can conclude that the surgical removal of TSH-secreting adenomas is the best therapeutic option, leading to prompt clinical and biochemical remission of hyperthyroidism in the majority of patients. The recurrence of hyperthyroidism is likely when TSH levels are not fully suppressed in the early postoperative days.

The gonadotropic adenomas were considered rare until the 1980s and have increasingly been identified by immunocytochemistry within the group of chromophobe adenomas. They are now thought to represent around 10% of pituitary adenomas. Hypersecretion of gonadotropins, if present, is not usually associated with a specific clinical picture. Gonadotropin positive are significantly more frequent in males (69.1%). No statistically significant difference between gonadotropin positive and negative adenomas was found on cavernous sinus invasiveness and preoperative hypogonadism. Basal FSH levels were significantly higher in the gonadotropin positive group on the other side the basal levels of LH did not differ in the 2 groups. The surgical results evaluated on postoperative MRI were statistically not different between the 2 groups. The risk of regrowth in the groups was non statistically different.

We can conclude that the distinction between gonadotroph and pure non-functioning adenomas does not seem to bear any clinical or therapeutic consequence.

Das Kallmann-Syndrom- Genetik, Pathophysiologie, Diagnostik und Klinik

J. Schopohl

Med. Klinik –Innenstadt; Klinikum der LMU-München

Beim Kallmann Syndrom handelt es sich um einen angeborenen hypogonadotropen Hypogonadismus kombiniert mit einer Anosmie (1). Die gemeinsame Grundlage für diese Störungen stellt ein Migrationsdefekt der GnRH-Neurone und der olfaktorischen Neurone dar, die in der frühen Embryonalzeit gemeinsam aus der olfaktorischen Plakode in den Hypothalamus einwandern bzw. den Bulbus- und Traktus olfactorius bilden. Beim Kallmann-Syndrom ist diese Migration gestört, GnRH Neurone und die Bulbi olfactorii bilden sich nicht aus (2). Die genetische Ursache dieses Defektes ist bisher nur teilweise aufgeklärt. Während in der Literatur mehrere Erbgänge beschrieben sind (x-chromosomal, autosomal dominant und autosomal rezessiv) (3), konnte in den letzten Jahren auf dem kurzen Arm des x-Chromosoms das Kal-X Gen identifiziert werden, dessen Mutation oder Deletion zum Auftreten eines Kallmann Syndroms führt. Das Kal-X Gen kodiert für ein potentielles Protein, dessen Aminosäuresequenz große Homologien mit Zelladhäsionsproteinen aufweist, die unter anderem für die neuronale Migration in der Embryonalphase erhebliche Bedeutung haben (3).

Wir konnten bei 80 Patienten mit Kallmann Syndrom ein Mutationsscreening des Kal-X Gens durchführen. Aufgrund genauer familienanamnestischer Daten wurden die Patienten a priori einem X-chromosomalen Erbgang (n=18), einem autosomal dominanten Erbgang (n=16), einem autosomal rezessiven Erbgang (n=7) zugeordnet bzw. als sporadisches Kallmann Syndrom (n=39) eingestuft. Bei 4 von 5 Familien mit eindeutig x-chromosomalem Erbgang konnten bei 18 Patienten die den jeweiligen Müttern 4 verschiedene Mutationen im Kal-X Gen nachgewiesen werden. Bei 13 Familien mit 16 betroffenen Patienten bzw. 5 Familien mit 7 betroffenen Patienten, bei denen ein autosomal dominanter oder autosomal rezessiver Erbgang vermutet wurde, konnte im Kal-X Gen keine Mutation gefunden werden. Bei den 39 Familien mit jeweils nur einem betroffenen Patienten ohne anamnestischen Hinweis auf einen Erbgang fand sich nur bei einem Patienten eine Mutation im Kal-X Gen. Somit scheinen Mutationen im Kal-X Gen nur bei eindeutig x-chromosomalem Erbgang für die Entwicklung eines Kallmann Syndroms verantwortlich zu sein. Für die anderen Formen des Kallmann Syndroms muss noch mindestens ein weiterer Genlocus verantwortlich sein. Höchstwahrscheinlich handelt es sich dabei um ein autosomales Gen.

Klinisch eng verwandt mit dem Kallmann Syndrom sind der idiopathische hypothalamische Hypogonadismus

(IHH) und die Pubertas tarda, bei weichen aufgrund unzureichender hypothalamischer GnRH Sekretion ebenfalls einen hypogonadotropen Hypogonadismus auf bei allerdings erhaltenem Riechvermögen. Differentialdiagnostisch davon abzugrenzen sind alle Formen des erworbenen hypogonadotropen Hypogonadismus, z.B. durch Hypophysenadenome, supraselläre Tumoren oder zeitlich begrenzte funktionelle Störungen wie die Anorexia nervosa.

Angesichts der gleichartigen endokrinen Störung von Kallmann Syndrom und IHH deutet vieles auf eine gemeinsame Pathogenese hin. Ob dies auch bezüglich des Riechvermögens gilt, ist unklar. Hierzu führten wir eine detaillierte funktionelle Riechprüfung bei 20 Patienten mit Kallmann Syndrom und bei 17 Patienten mit IHH sowie 37 gesunden Kontrollpersonen durch. Darüber hinaus erfolgte bei einem Teil der Patienten eine morphologische Untersuchung des Bulbus olfactorius mittels NMR. Die Geruchsprüfung mit dem modifizierten Münchner Riechtest (4) umfaßte eine Geruchsdiskriminierung, eine Prüfung der Intensitätsdiskriminierung, eine Schwellenwertbestimmung und eine Untersuchung zur Wiedererkennung bzw. Identifikation verschiedener Duftstoffe. Alle Kallmann Patienten wiesen eine komplette Anosmie auf. Die Patienten mit IHH unterschieden sich nur bezüglich der Intensitätsdiskriminierung von den Kontrollpersonen. Bei der kernspintomographischen Untersuchung der Bulbi olfactorii konnten nur bei einem von 17 Kallmann Patienten rudimentäre Bulbi olfactorii nachgewiesen werden. Bei 10 Patienten mit IHH zeigte sich bei 3 Patienten einseitig ein hypoplastischer Bulbus olfactorius ohne funktionelle Einschränkung. Zusammenfassend können diese Befunde eine gemeinsame Pathogenese von IHH und Kallmann Syndrom nicht untermauern.

Da bei Patienten mit Kallmann Syndrom und IHH die hypothalamische GnRH Sekretion fehlt bzw. stark eingeschränkt ist, stellen sie ein gutes Modell dar, um die Wirkung von GnRH und Sexualsteroiden auf die Partialfunktionen des Hypophysenvorderlappens (HVL) zu untersuchen. Unter pulsatilem GnRH Behandlung kam es bei den 9 untersuchten Patienten zu einem signifikant stärkeren Anstieg des PRL nach pharmakologischer Stimulation als unter alleiniger Testosteronsubstitution. Wachstumshormon zeigte ein umgekehrtes Verhalten. Dies deutet darauf hin, dass die gonadotropen Zellen des HVL unabhängig von den Sexualsteroiden parakrine Faktoren sezernieren, die zur Stimulation der lakto-

tropen Zellen beitragen und möglicherweise die Wachstumshormonsekretion modulieren (5).

Literatur:

- 1) Santoro N, Filicori M, Crowley WF, Jr.: Hypogonadotropic disorders in men and women: diagnosis and therapy with pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Endocr Rev* 7(1):11-23,1986
- 2) Schwanzel-Fukuda M, Jorgenson KL, Bergen H.T., Weesner GD, Pfaff DW: Biology of normal luteinizing hormone-releasing hormone neurons during and after their migration from olfactory placode. *Endocr Rev* 13(4):623-634,1992
- 3) Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF, Jr.: Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (IHH and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev* 19(5):521-539,1998
- 4) Hudson R, Laska M, Berger T, Heye B, Schopohl J, Danek A: Olfactory function in patients with hypogonadotropic hypogonadism: an all-or-none phenomenon? *Chem Senses* 19(1):57-69, 1994
- 5) Schopohl J, Mojto J, Losa M, Mehlretter G, Müller OA, von Werder K: Changes in anterior pituitary response in patients with idiopathic hypothalamic hypogonadism caused by pulsatile GnRH therapy and testosterone replacement. *Exp Clin Endocrinol* 103:184-190,1995

GNRH- / Gonadotropin-Therapie des hypothalamischen Hypogonadismus beim Mann

S.v. Eckardstein

Institut für Reproduktionsmedizin der Universität Münster

Durch die Behandlung mit GnRH oder hCG / hMG kann bei Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus in einem hohen Prozentsatz die Spermatogenese induziert und Fertilität erreicht werden.

Bei Patienten mit hypothalamischen Funktionsstörungen führt sowohl die pulsatile GnRH Substitution als auch die Behandlung mit Gonadotropinen in 85 – 90% zur Spermienproduktion, wobei der Behandlungszeitraum zwischen 2 Monaten und 2 Jahren variieren kann. Schwangerschaften werden in 65- 70 % der Paare erreicht. Überraschenderweise treten spontane Graviditäten schon bei sehr niedrigen Spermienkonzentrationen von unter 10 Mill / ml ein. Selbst bei Azoospermien nach längerer Therapie können bei einzelnen Patienten wenige Spermien in einer Hodenbiopsie nachgewiesen werden. Ob in diesen Fällen Verfahren der assistierten Reproduktion (IVF / ICSI / TESE), die Chancen zur Realisierung des Kinderwunsches verbessern, bleibt abzuwarten. In den wenigen Fällen mit einer isolierten LH Sekretionsstörung (Pasqualinsyndrom) ist die Behandlung mit hCG ausreichend, um die Spermatogenese zu induzieren.

Die Effektivität rekombinanter FSH-Präparate ist der konventionellen hMG Therapie vergleichbar. In einer Multicenter-Studie konnte bei 21 / 24 Patienten (87,5%) die Spermienproduktion induziert werden. Die Ursachen für das Ausbleiben von Spermien im Ejakulat unter

Therapie sind kaum verstanden. Der Malescensus testis ist im Gegensatz zu anderen Patienten mit Fertilitätsstörungen von geringerer Bedeutung, obwohl die Zeiträume bis zum Auftreten von Spermien leicht verlängert sind. Initiale Prognoseindikatoren sind das Hodenvolumen vor Therapie und die basale Inhibin B Sekretion, die eng mit dem Hodenvolumen korreliert. Parallel zu Induktion der Spermatogenese kommt es zum Anstieg des Hodenvolumens und der Inhibin B Serumkonzentration. Die Stimulation der Inhibin Sekretion ist nach neueren Untersuchungen ein direkter FSH-Effekt, der nicht über Leydig-Zellen vermittelt wird.

Möglicherweise beeinflusst die Genese des Hypogonadismus, die Art und den Erfolg der Therapie. In den letzten Jahren wurden Patienten mit inaktivierenden Mutationen des GnRH Rezeptors beschrieben, die lediglich auf eine Therapie mit Gonadotropinen und nicht auf GnRH-Gabe ansprechen. Zudem wird diskutiert ob das Vorliegen einer kongenitalen Nebennierenrindenhypoplasie aufgrund einer DAX1 Mutation für die Induktion der Spermatogenese prognostisch ungünstig ist.

Zusammenfassend ist die Therapie mit Gonadotropinen oder GnRH bei hypogonadotropem Hypogonadismus aber ein klassisches Beispiel für eine hoch effektive Therapieform entsprechend dem Prinzip der evidence based medicine.

GnRH-Therapie der infertilen Frau – Update

G. Leyendecker, Darmstadt

Die pulsatile GnRH-Therapie zur Ovulationsinduktion bei Frauen mit hypothalamischer Amenorrhoe kann als ein Beispiel dafür gelten, wie Ergebnisse der endokrinen und reproduktionsbiologischen Grundlagenforschung schnell Eingang in die Klinik finden. Die Entwicklung der radioimmunologischen Bestimmungsmethoden und ihre Verfeinerungen im Verlaufe der 60iger und 70iger Jahre sowie die Verfügbarkeit von nativem Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) Mitte der 70iger Jahre für die tierexperimentelle und klinische Forschung ließ Untersuchungen zu, die zu einem neuen Konzept der zentralen Kontrolle der endokrinen Regulation des menstruellen Zyklus beim Primaten unter Einfluß des Menschen führten. Mit Hilfe des tierexperimentellen Modells der kastrierten Rhesusäffin mit fehlender endogener GnRH-Sekretion infolge selektiver Zerstörung des N. Arcuatus im mediobasalen Hypothalamus konnte die Arbeitsgruppe um Ernst Knobil zeigen, dass die Hypophyse zur ihrer normalen gonadotropen Funktion einer circhoral-pulsatilen Stimulation bedarf und dieser in der Regulation des menstruellen Zyklus nur eine permissive, wenn auch obligate Funktion zukommt. Dies bedeutete, dass als Ort der negativen und positiven Rückkopplung ovarieller Steroide nicht der Hypothalamus sondern der Hypophysenvorderlappen anzusehen war. Darüber hinaus entpuppte sich in der hypophysär-ovariellen Rückkopplungsschleife das Ovar mit seinen dominanten Strukturen, dem Graafschen Follikel und dem Corpus luteum, als der "Zeitgeber" des zyklischen Geschehens.

In der Frau mit schwerer hypothalamischer Amenorrhoe und vermutlich fehlender endogener GnRH-Sekretion erkannten wir die pathophysiologische Parallele zur Rhesusäffin mit destruiertem N. arcuatus. Durch in Dosis und Frequenz unveränderte circhoral-pulsatile intravenöse Zufuhr von GnRH in Einzeldosen über einen Zeitraum von drei Wochen konnten in solchen Frauen die niedrigen Gonadotropinspiegel normalisiert, follikuläres Wachstum erzielt und Ovulation sowie Corpus-luteum-Bildung induziert werden. Aus diesen Resultaten konnte der Schluß gezogen werden, dass a. die hypothalamische Amenorrhoe tatsächlich auf einem endogenen GnRH-Mangel beruht und durch exogene Zufuhr ausgeglichen werden, b. das Konzept der lediglich permissiven, wenn auch obligaten Funktion der hypophysären GnRH-Stimulation in der Regulation des menstruellen Zyklus auf den Menschen übertragen werden kann und c. mit der geeigneten Applikationsform ein einfaches, die Physiologie simulierendes Verfahren zur

Verfügung steht, infertile Frauen mit endogenem GnRH-Defizit mit dem Ziel von Ovulation und Schwangerschaft adäquat zu behandeln. Im demselben Jahr, in dem der erste durch unvariante circhoral-pulsatile GnRH-Zufuhr induzierte ovulatorische Zyklus bei der Rhesusäffin mit defektem N. arcuatus publiziert wurde, konnten wir über die ersten beiden Schwangerschaften berichten, die bei Frauen mit hypothalamischer Amenorrhoe unter pulsatiler Zufuhr von GnRH mittels der "Zyklomat"-Pumpe erzielt wurden.

Lange wurden die ovariellen Steroide, Östradiol und Progesteron, und die hypophysären Gonadotropine, LH und FSH, als die jeweils einzigen Komponenten der hypophysär-ovariellen Rückkopplungsschleife angesehen. Heute ist jedoch gesichert bzw. es bestehen Anzeichen dafür, dass weitere ovarielle Sekretionsprodukte, die Inhibine und der putative Gonadotropin-surge-inhibiting-factor auf hypophysärer Ebene die Gonadotropinsekretion kontrollieren.

Darüber hinaus gibt es bei der Frau indirekte Hinweise dafür, dass die hypothalamische pulsatile Sekretion von GnRH in Amplitude und Frequenz zyklischen Schwankungen unterworfen ist, indem während der Follikelphase ein circhorales Muster mit mittzyklisch abnehmender Pulsamplitude vorherrscht, während in der Lutealphase eine progressiv abnehmende Pulsfrequenz zu beobachten ist. Diese zyklische Veränderung der pulsatilen GnRH- und hypophysären Gonadotropinfreisetzung ist auf die Modulation der Aktivität des hypothalamischen "Pulsgenerators" durch das hypothalamische Endorphinsystem zurückzuführen, welches seinerseits durch eine direkte hypothalamische Einwirkung von Östradiol und Progesteron in seiner Aktivität gesteuert wird.

Ungeachtet dieser endorphin-abhängigen zyklischen Veränderungen der hypothalamischen GnRH-Sekretion unterscheiden sich bei der Rhesusäffin und der Frau mit defekter endogener GnRH-Sekretion mit unvarianter pulsatiler Zufuhr von GnRH induzierte Zyklen weder im zeitlichen Verlauf noch in den peripheren Hormonkonzentration und auch nicht bei letzterer in dem Potential, zu intakten Schwangerschaften zu führen, nicht von physiologischen Zyklen. Dieses Paradoxon läßt sich durch die Annahme erklären, dass sich einerseits die physiologische GnRH-Sekretion mit ihren zyklischen Schwankungen in Frequenz und Amplitude evolutionär auf das in der jeweiligen Zyklusphase effektive Minimum einpendelt hat und andererseits die hypophysär-

ovarielle Rückkopplung in der Weise quantitativ vorherrschend ist, dass eine leichte artifizielle Überstimulation der Hirnanhangsdrüse durch unvariante circhoral-pulsatile GnRH-Zufuhr weder die Ovarialfunktion noch die peripheren Spiegel der ovariellen Steroide und hypophysären Gonadotropine von der Norm abweichen läßt. Aus dieser Beobachtung leitet sich zwangsläufig die Frage nach der physiologischen Bedeutung des hypothalamischen Endorphinsystems in der Regulation des menstruellen Zyklus ab. Da die hypothalamische GnRH-Sekretion bei fertilen Frauen offenbar auf das effektive Minimum eingeregelt ist, muss bei einer Steigerung des Endorphintonus dieses effektive Minimum der GnRH-Sekretion mit der Folge nicht fertiler Ovarialfunktion unterschritten werden. Das Endorphinsystem dient daher nicht der Optimierung des Zyklus sondern bietet dem Organismus das Potential zur zentral gesteuerten reversiblen Unfruchtbarkeit. Dies wird durch die Beobachtung unterstützt, dass einerseits bei exogener GnRH-Zufuhr eine Reduzierung der Pulsfrequenz in der späten Follikelphase zu einem Zusammenbruch des

dominanten Follikels führt und andererseits die chronische Zufuhr von Naltrexon bei Frauen mit funktioneller hypothalamischer Amenorrhoe zu ovulatorischen Zyklen führt.

Im Hinblick auf die oben beschriebenen physiologischen Gegebenheiten der endokrinen Regulation des menstruellen Zyklus und pathophysiologischen Bedingungen der hypothalamischen Amenorrhoe stellt die pulsatile GnRH-Zufuhr eine in höchstem Maße effektive Behandlungsform der infertilen Frau mit hypothalamischer Amenorrhoe dar. Die mit ihr erzielten Schwangerschaftsraten entsprechen bei praktisch fehlender Gefahr der ovariellen Überstimulation der Konzeptionswahrscheinlichkeit in einem normalen Zyklus. Während bei der hyperprolaktinämischen Amenorrhoe, bei der Dopaminagonisten entweder nicht verträglich oder unwirksam sind, mit pulsatilem GnRH ähnliche klinische Erfolge erzielt werden, erweist sich diese Behandlungsform bei der hyperandrogenämischen Ovarialinsuffizienz in kontrollierten Studien als ineffektiv.

ENDO 2000 82nd Annual Meeting of the Endocrine Society Toronto, Kanada, 21. –24.06.2000

Auch in diesem Jahr trafen sich Zehntausende von Wissenschaftlern und Klinikern zum *Endocrine Society Meeting*, das im unterirdischen Kongresszentrum Torontos direkt am See Ontario stattfand. Die hohe Besucherzahl spiegelte das breite Themenspektrum der Konferenz, das von Grundlagenforschung bis zur Behandlung von Krankheitsbildern reichte. Einige Beispiele sind MAP-Kinasen-Signalwege, Oozyten-Entwicklung, Hypophysäre Genexpression, Primärer Hyperparathyroidismus und Endokrine Autoimmunkrankheiten. Ein weiterer thematischer Schwerpunkt war Diabetes, um so die Entdeckung des Insulins 1921 in Toronto zu würdigen.

Auf großes Interesse stießen Vorlesungen, die neue Technologien präsentierten wie z.B. "Real Time Imaging" von Protein-Interaktionen, Mikroarrays oder Minimalinvasive Echtzeit-Glukosemessungen. Sehr gut besucht waren Symposien, die sich im Rahmen der Transkriptionellen Genexpression mit Ko-Aktivatoren bzw. Ko-Repressoren und deren Interaktion mit Nukleären Rezeptoren auseinandersetzten. Auch die nichtgenomischen Wirkungen von Steroidhormonen fanden großen Anklang. Die Vielfalt der Veranstaltungen erforderte eine sorgfälti-

ge Tagesplanung. Dies wurde durch eine vorab mögliche *online*-Einsicht der eingereichten abstracts sehr erleichtert. Wollte man beispielsweise die Autoren am jeweils interessanten Poster abpassen, war es hilfreich, seinen Wegplan und Fragen parat zu haben und sich nicht von der allgemeinen Konfusion über die *abstract*- und *board*-Nummern anstecken zu lassen. Gute Nerven bewiesen die versammelten Wissenschaftler, als es kurzzeitig bedingt durch einen Stromausfall dunkel wurde in der großen Posterhalle...drei Stockwerke unter der Erde.

Ein typischer ENDO-Tag begann für diejenigen, die auf die frühmorgendlichen medizinischen Fortbildungssymposien verzichteten, um 8 Uhr mit einer Vorlesung. Diese befaßten sich mit einem breiteren Themengebiet und fanden in einer fußballfeldgroßen Halle statt, in der der Vortragende auf zwei und seine Darstellungen auf drei Leinwänden wiedergegeben wurden. Anschließend bestimmten Symposien und Postersessions den Tagesablauf, der durch Besuch von *lunch-lectures*, *oral*- und *meet the professor-sessions* unterbrochen werden konnte. Die Abendvorlesung fand vor einem bereits geschrumpften Publikum statt.

Ein weiteres Kennzeichen der ENDO ist ausgeprägte Präsenz von Pharma-Unternehmen und Herstellern, die nicht nur Kugelschreiber, Kataloge, Kontakte und Gratisproben neuer Produkte austeilten, sondern sich auch in bewährter Weise um den Blutzucker-gehalt der Besucher kümmerten; der diesjährige Renner waren "Pretzel" wahlweise in (gesundheits)politisch korrekter Form ohne oder mit Salz.
Für diejenigen, die sich von Menschenmassen und

Wissensflut nicht abschrecken lassen: die nächste ENDO findet vom 20.-23. Juni 2001 in Denver, Colorado statt.

Antja C. Rasch
(AG Neuroendokrinologie, Institut für Hormon- und Fortpflanzungsforschung an der Universität Hamburg)

NOTIZEN

Forschungsförderung durch das "Forum Schilddrüse e. V."

Das "Forum Schilddrüse e. V." fördert Forschungsarbeiten auf dem Gebiet von Schilddrüsenkrankheiten. Schwerpunkte der Förderung sind klinisch orientierte Studien, insbesondere zur Epidemiologie, Prävention, Diagnose und Therapie von Schilddrüsenkrankheiten.

Die Mittel werden vordringlich für die Förderung von Nachwuchswissenschaftlern vergeben. Als Richtwert dient eine Förderung von maximal 40.000 DM für ein Einzelprojekt. Der Förderungszeitraum sollte in der Regel 2 Jahre nicht überschreiten.

Die Bewirtschaftung der Mittel erfolgt nach den geltenden Richtlinien zur Verwendung von Drittmitteln in der Verantwortlichkeit des Projektleiters.

Dem Forum Schilddrüse e. V. ist spätestens sechs Monate nach Ablauf der Forschungsförderung ein Bericht zur Verfügung zu stellen. Bei zweijähriger Förderung setzt die Zahlung der zweiten Rate einen kurzen Zwischenbericht voraus. Bei Publikationen ist auf den Förderer hinzuweisen.

Anträge sind an den Vorsitzenden des Wissenschaftlichen Beirates des "Forum Schilddrüse e. V." zu richten.

Der Antrag sollte in kurzer Form erfolgen und sich nach folgender Gliederung richten:

1. Mittlempfänger
 - 1.1. Antragsteller (Name, Vorname, Akademischer Titel, Geburtsdatum, komplette Postanschrift, Telefon-Nr., Fax-Nr., e-mail), Projektleiter (Name, Vorname, Akademischer Titel, Dienstanschrift, Telefon-Nr., Fax-Nr., e-mail)
2. Projekt
 - 2.1. Projektstichwort (Thema)
 - 2.2. Projektmittel
 - 2.3. Projektbeschreibung (nicht mehr als 2 Schreibmaschinenseiten mit Referenzen)
 - 2.3.1. Wissenschaftlicher Hintergrund

- 2.3.2. Eigene Vorarbeiten auf dem Gebiet der Schilddrüse
- 2.3.3. Projektplan
- 2.3.4. Projektziel

3. Mittelbedarf

- 3.1. Gesamtvolumen
- 3.2. Antragsvolumen
- 3.3. Antragsdauer (geplanter Beginn/Ende)

(Unterschrift des Antragstellers)

Das Forum Schilddrüse ist an der wissenschaftlichen Bearbeitung folgender Themenkomplexe besonders (nicht ausschließlich) interessiert:

- Epidemiologische Daten: Rückrufrate beim Hypothyreosescreening, Schilddrüsenvolumen bei Neugeborenen, Thyreoiditis de Quervain, postpartalen Thyreoiditis, Schilddrüsenfunktionsstörungen bei alten Menschen
- Iodversorgung bei Schwangeren mit Hyperthyreose

Anschriften:

Forum Schilddrüse e.V.
Heimhuder Straße 70
20148 Hamburg

Tel: 040 / 41 70 95
Fax: 040 / 41 47 84 50
e-mail: gfeke@mail.hamburg.com
Homepage: www.forum-Schilddruese.de

Vorsitzender des Forum Schilddrüse e.V.
Prof.Dr.med.W.Meng
Klinik für Innere Medizin B
EMA-Universität Greifswald
Loefflerstraße 23
17489 Greifswald
Tel: 03834 / 86 6660
Fax: 03834 / 86 6662
e-mail: meng@mail.uni-greifswald.de

PREISE

Jürgen Bierich Preis 2001

Wissenschaftspreis der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin und der Sektion pädiatrische Endokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (SPE).

Die APE/SPE wird anlässlich ihrer Jahrestagung in Lübeck vom 09.11.-11.11.2001 ihren Wissenschaftspreis verleihen. Dieser besteht aus einer Urkunde und einem Geldpreis von 20.000 DM.

Ziel des Jürgen-Bierich-Preises ist die Förderung von Forschungsprojekten auf dem Gebiet der pädiatrischen

Endokrinologie. Bevorzugt werden Arbeiten, die einen unmittelbaren Bezug zu klinischen Problemen aufweisen.

Der Förderer des Preises ist die Firma *Pharmacia GmbH*. Die Bewerber reichen 4 Exemplare der Manuskripte ihrer noch nicht veröffentlichten Arbeiten (in englischer oder deutscher Sprache) bis zum 31.08.2001 beim Sprecher der APE/SPE: Herrn Prof. Dr. med. E. Schönau (Universität zu Köln, Klinik und Poliklinik f. Allgem. Kinderheilkunde, Joseph-Stelzmann-Str. 9, 50924 Köln) ein. ■

PERSONALIA

Endokrinologische Habilitationen

PD Dr.med. M. Breidert

”Klinische, physiologische, morphologische, zellbiologische und molekularbiologische Untersuchungen zur Bedeutung von Leptin bei endokrinen und gastrointestinalen Systemen”

Med. Klinik I

Universitätsklinikum Dresden

Ernennungen und Berufungen

Dr. W. Sierralto wurde zum Universitätsprofessor ernannt.

Laboratorio de Ultraestructuras

INTA- Universidad de Chile

Casilla 138

Santiago 11

CHILE

Tel: 00562-678-1525

Ehrungen

Dr. med. R. Görges

Nuklearmedizin

Universitätsklinikum Essen

Hufelandstraße 55

45122 Essen

Dr. Rainer Görges wurde im Dezember 2000 mit dem Hans-Creutzig-Preis ausgezeichnet. Der Titel der prämierten Arbeit lautete: ”Hochauflösende B-Mode-Sonographie, Power-Mode-Sonographie und modifizierte Feinnadelpunktion in der Schilddrüsenkarzinomnachsorge.” Herr Dr. Görges ist seit 1990 Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie und war vor seiner Facharztausbildung als Nuklearmediziner drei Jahre im Bereich Endokrinologie tätig.

Adressenänderungen

Univ.-Prof. Dr. Dr. med. habil. W.-B. Schill

Zentrum für Dermatologie und Andrologie

Justus-Liebig-Universität Giessen

Gaffkystr. 14

3585 Giessen

Tel: 0641-9943200

Fax: 0641-9943209

E-mail:

Wolf-Bernhard.Schill@derma.med.uni-giessen.de

Prof. Dr.sc.agr. Folkmar Elsaesser
Direktor des Institutes für Tierzucht
Mariensee
Abteilung: Funktionelle Genetik und Bioregulation
Höltystraße 10
31535 Neustadt
Tel: 05034-871160
E-mail: elsaesser@tzv.fab.de

OÄ Dr. med. B. Völz
Fachärztin für Innere Medizin-
Schwerpunkt Endokrinologie
I.Med. Klinik- Klinikum Görlitz
Girbigsdorfer Straße 1-3
02828 Görlitz

Tel.:03581-371543
Mobil: 0172-3477898

Dr. Dr. L. Belkien
Hötteweg 5-7
48143 Münster
Tel: 0251-482670

Dr. rer. nat. F. Enzmann
MSE Pharmazeutika GmbH
Louisenstraße 114
61348 Bad Homburg
Tel: 06172-676330
Fax: 06172-676357
E-mail: mse-mitomed@t-online.de

VERANSTALTUNGSKALENDER

APRIL 2001

21.–25. 04.2001 DGiM
Wiesbaden

**Young Master's Turnier im Rahmen der
107. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft
für Innere Medizin**

Informationen: Kongress-Sekretariat der Med. Klinik C,
Klinikum Ludwigshafen GmbH,
Tel.: 06221-5034111,
Fax: 0621-5034112
E-mail: dgim2001@t-online.de
Website: <http://www.dgim.de>

MAI 2001

05.05.2001
Frankfurt/Main

2. Gesundheitspolitisches Forum der DGE
Auskunft:
Geschäftsstelle der DGE, Amselweg 7,
61462 Königstein
Tel.: 06174-933595,
Fax: 06174-933596

05.05.2001
Würzburg

33. Fortbildungstagung - Innere Medizin 2001

Themen: Multiple Endokrine Neoplasie (MEN) / Onko-
logische Notfälle / Endoskopischer Ultraschall / Netz-
werkbetreuung kardiologischer Patienten / Chemothe-
rapie von Viruserkrankungen / "Münchhausen-Syndro-
me" / Rheuma und Gravidität / Ambulant erworbene
Pneumonien

Auskünfte:

Prof. Dr. W. Chowanetz
Medizinische Poliklinik der Universität
Klinikstr. 8
Tel.: 0931-201-7028 oder -7049
Fax: 0931-201-7073

17.–20. 05.2001
Hannover

**Arbeitstagung der Sektion Angewandte
Endokrinologie 2001**

Informationen: Prof. Hensen, Hannover

18.–19. 05.2001

Marburg

1. Marburg-Giessener

Osteodensitometrie-Trainingskurs

Anmeldung: Sekretariat der HAG
Bergheimerstr. 76
69115 Heidelberg
Tel.: 06221-911913/911931,
Fax: 06221-165133
E-mail: HAG@vhs-hd.de

19.–23. 05.2001

Washington, D. C.

**Women's Health and Menopause –
New strategies improved quality of life**

Organisation: for Europe:
Meno 2001- Fondazione Giovanni Lorenzini
Medical Science Foundation
Via A. Appiani, 7 – 20121 Milan
Tel: +39 (02) 29006267,
Fax: +39 (02) 29007018+
E-mail: meno2001@icil64.cilea.it

For USA and Canada:

Meno 2001
Giovanni Lorenzini Medical Foundation
6565 Fannin, M. S. A-601
Houston, Texas 77030-2704 (USA)
Tel.: +1(713) 7970401,
Fax: +1 (713) 7968853
E-mail: meno2001@bcm.tmc.edu

23.–26.05.2001

Aachen

Deutsche Diabetes-Gesellschaft

JUNI 2001

08.–13.06. 2001

Turin, Italy

5th European Congress on Endocrinology

Information: Centro Congressi Internazionali s.r.l.,
Via Cervino 60, 10155 Torino, Italy
Tel: 0039-011-244-6911,
Fax: 0039-011-244-6900
Email: efes2001@ibow.com
<http://www.ibow.com/efes2001>

15.–19.06.2001
Montréal, Canada

Annual Meeting of the American Society of Andrology

Contact: American Society of Andrology,
 74 New Montgomery Suite 230, San Francisco
 CA 94105 USA
 Tel: +1-415-764-4823/5114-398-6335
 Fax: +1-415-764-495/514-398-5047
 E-mail: asa@hp-assoc.com
 Homepage: URL <http://godot.urol.uic.edu/~androlog/>

15.–19.06.2001
Montréal, Canada

7th International Congress of Andrology

Auskunft: Dr. C.R. Morales, Dept. of Anatomy and
 Cell Biology, Strathcona Anatomy and Dentistry
 Building, McGill University, 3640 University Street,
 PQ, Canada, H3A 2B2
 Tel.: 001-514-398-6335
 Fax: 001-514-398-5047

16.–18.06.2001
Denver, Colorado/USA

**Second International Meeting –
 Rapid Responses to Steroid Hormones**

Kontakt: E-mail: rapid@ucr.edu
 Homepage: <http://steroid-rapid-responses.ucr.edu>

20.–23.06.2001
Denver, Colorado/USA

Endo 2001

20.–23. 06.2001
Montreal, Canada

**2nd International Meeting on Male Mediated
 Developmental Toxicity**

Dr. Barbara Hales, Dept. Pharmacology and
 Therapeutics, McGill University, 3655 Promenade
 Sir William Osler, Montreal, Quebec, H3G 1Y6, Canada
 Tel: 001-514-398-3610, Fax: 001-514-398-7120
 e-mail: bhales@pharma.mcgill.ca
<http://www.medserv.mcgill.ca/malemediated2001>

29.06.–01.07.2001
Boston, USA

**4th annual Frontiers in Reproduction Symposium
 „Reproductive Genetics, Genomics, and
 Proteomics: Advances in Genetic, Molecular, and
 Statistical Techniques“**

Informationen: Program Director:
 Susan Taymans, PhD, Tel.: 301-496-6517,
 Fax: 301-496-0962, e-mail: TaymansS@mail.nih.gov

JULI 2001

04.-07. 07. 2001
Berlin

**„Grenzen überwinden“
 8. Deutscher AIDS-Kongreß**

Veranstaltungsort: Estrel Convention Center
 Sonnenallee 225
 12057 Berlin
 Auskunft: PD Dr. Keikawus Arastéh
 Auguste Viktoria-Krankenhaus
 Rubensstraße 125- 12157 Berlin
 Sekretariat: Susanne Werner
 Tel: 030-7903-3939/-2609
 Fax: 030-7903-3938
 E-mail: arasteh@avk.b.shuttle.de
 Anmeldung, Abstracts, Informationen online
www.daignet.de

01.–04.07.2001
Lausanne, Switzerland

17th Annual Meeting of the ESHRE

Contact: ESHRE Central Office, Van Akenstraat 41,
 B-1850 Grimbergen, Belgium
 Tel: +32-2269-0969,
 Fax:+32-2269-5600
 E-mail: eshre@pophost.eunet.be
 Homepage: URL:<http://www.eshre.com>

02.07.2001
Anaheim, USA

**Annual Meeting of the Society for the Study of Male
 Reproduction**

Auskunft: SSMR, 1111 North Plaza Drive, Suite 550,
 Schaumburg, Illinois 60173, USA
 Tel.: 001-847-517-7225

07.2001
Cambridge, UK

**Annual Meeting of the Society for the Study
 of Fertility**

Contact: Society for the Study of Fertility,
 892A High Street Sawston, Cambridge CB2 4HJ,
 UK
 Tel.: +44-1223-830665, Fax: +44-1223-839804
 E-mail: office@ssf.org.uk

AUGUST/SEPTEMBER 2001

26.08–01.09.2001
Christchurch, NZ

XXXIV International Congress of Physiological Sciences From Molecule to Malady
Auskunft: The Conference Company, PO Box 90-040, Auckland, New Zealand
Tel.: 0064-9-360-1240 Fax: 0064-9-360-1242
Email: info@tcc.co.nz
6.–9.09.2001
Berlin

13. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Andrologie (DGA)
Auskunft: Porstmann Kongresse GmbH
Friedrichstraße 130a
Tel.: +49(030)284499-0, Fax: +49(030)284499-11
E-mail: porstmann@porstmann-kongresse.de
Website: http://wwwl.porstmann-kongresse.de

13.–14.09.2001
Birmingham, UK

Interactive Workshop of the British Fertility Society – Functional Genomics in Reproductive Medicine
Kontakt: Christopher Barratt
Tel: +44-121-627-2797
E-mail: c.l.barratt@bham.ac.uk

22.–23.09.2001
Dresden

Menopause-Gesellschaft

OKTOBER 2001

20.–25.10.2001
Orlando, USA

Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine
Auskunft: American Society for Reproductive Medicine, 1209 Montgomery Highway, Birmingham, Alabama 35216-2809, USA, Tel.: 001-205-978-5000, Fax: 001-205-978-5005, Email: asrm@asrm.com

24.–27.10.2001
Hannover

VI. Intensivkurs für klinische Endokrinologie
Anmeldung: CPO Hanser Service, Büro Hamburg
Tel.: 040-670882-0, Fax: 040-6703283
e-mail: hamburg@cpo-hanser.de

NOVEMBER 2001

09. – 11. 11.2001
Lübeck

Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Endokrinologie gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie in Lübeck
Auskunft: Prof. Dr. med. Klaus Kruse, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck, Tel.:0451-5002545, Fax:0451-5006222, E-mail: kruse@paedia.ukl.mu-luebeck.de

25.–31.11.2001
Melbourne, Australia

17th World Congress of Fertility and Sterility
Kontakt: IFFS Conference Secretariat, Waldron Smith Convention Network, 93 Victoria Ave., Albert Park Victoria 3206 Australia
Tel: +61-3-9690-6744, Fax: +61-3-9690-7155
E-mail: wscn@bigpond.com

DEZEMBER 2001

12.2001
London, UK

Winter Meeting of the Society for the Study of Fertility
Contact: Society for the Study of Fertility, 892A High Street Sawston, Cambridge CB2 4HJ, UK
Tel.: +44-1223-830665, Fax: +44-1223-839804
E-mail: office@ssf.org.uk

FEBRUAR 2002

27.02.–02.03.2002
Göttingen

46. Symposion der DGE
Auskunft: C&P Congress & Promotion
Frau Bock-Schildbach,
Amselweg 7, 61462 Königstein
Tel.: 06174-933595, Fax: 06174-933596
E-Mail: Bock-Schildbach@t-online.de

APRIL 2002

13.04.2002
New York, USA

Annual Meeting of the Society for the Study of Male Reproduction

Auskunft: SSMR, 1111 North Plaza Drive, Suite 550,
Schaumburg, Illinois 60173, USA, Tel.: +1-847-517-7225

26.–29.04.2002
Seattle, USA

27th Annual Meeting of the American Society for Andrology

Contact: American Society of Andrology 74
New Montgomery Suite 230, San Francisco CA94105,
USA
Tel.: +1-415-764-4823,
Fax: +1-415-764-495
E-mail: asa@hp-assoc.com

JUNI 2002

10.–14.06.2002
Berlin, Germany

10th World Congress on the Menopause

Congress and Exhibition Office: 10th World Congress
on the Menopause, CPO HANSER SERVICE GmbH,
Schaumburgallee 12, D-14052 Berlin, Germany
Tel.: +49-30-300 669-0,
Fax: +49-30-305 73 91
E-mail: berlin@cpo-hanser.de
Web: www.cpo-hanser.de

06.2002
Leeds, UK

Annual Meeting of the Society for the Study of Fertility

Contact: Society for the Study of Fertility, 892A High
Street Sawston, Cambridge CB2 4HJ, UK
Tel.: +44-1223-830665,
Fax: +44-1223-839804
E-mail: office@ssf.org.uk

19.–22.06.2001
USA

Endocrinology 2002

30.06–03.07.2001
Vienna, Austria

18th Annual Meeting of the ESHRE

Kontakt: ESHRE Central Office, c/o Bruno Van den Ee-
de, Van Akenstraat 41, B-1850 Grimbergen, Belgium
Tel: +32-2-269-0969,
Fax: +32-2-269-5600
E-mail: eshre@popost.eunet.be

AUGUST 2002

31.08–04.09.2002
Bristol, UK

5th International Congress of Neuroendocrinology

Website: <http://www.bioscientifica.com/icn2002.htm>

SEPTEMBER 2002

11.–14.09.2002
München, Germany

10th Meeting of the European Neuroendocrine Association

Auskunft: Prof. Dr. med. G.K. Stalla, Chairman of the Local
Organising Committee, Max-Planck-Institut für Psychiatrie,
Endokrinologie, Kraepelinstrasse 10, 80804 München,
Tel.: +49/89/30 622-270,
Fax: +49/89/30 622-605, E-mail: ENEA@mpipsykl.mpg.de

OKTOBER 2002

06.–11.10.2002
Cape Town, South Africa

9th International Symposium on Spermatology

Website: <http://numbat.murdoch.edu.au/spermatology/inv2002.htm>

21.–25.10.2002
Fukuoka, Japan

11th International Congress on Hormonal Steroids

Information: Dept. Of Medicine and Bioregulatory
Science, Graduate School of Medical Sciences
Kyushu University
3-1-1 Maidashi, Fukuoka, 812-8582 Japan
Tel.: +81-92-642-5280,
Fax: +81-92-642-5287,5297
e-mail: ichs2002@convention.co.jp
<http://www2.convention.co.jp/ichs2002>

APRIL 2003

24.–30.04.2003
Lyon, France
6th European Congress of Endocrinology

04.2003
New York, USA
28th Annual Meeting of the American Society for Andrology

MAI 2003

08.–10.05.2003
Satellite Symposia European Endocrine Society Meeting

JULI 2003

07.2003
Aberdeen, UK

Annual Meeting of the Society for the Study of Fertility

Kontakt: Society for the Study of Fertility, 892A High Street Sawston, Cambridge CB 2 4HJ, UK
Tel: +44-1223-830665, Fax: +44-1223-839804
E-mail: Office@ssf.org.uk

JUNI 2004

16.–19.06.2004
New Orleans, USA
Annual Meeting of the USA- Endocrine Society

JULI 2004

19.–22.07.2004
Lissabon, Portugal

International Congress of Endocrinology

Kontakt: Maguelone G Forest, DRI-Inserm-U. 329, Hopital Debrousse, 29 rue Sur Bouvier, 69322 Lyon Cedex 05, France
Tel: +33-4-7238-5848,
Fax: +33-4-7825-6168
E-mail: forest@lyon151.inserm/fr

AUGUST 2004

08.–12.08.2004
Salvadore, Brasilien

15th International Congress on Animal Reproduction (ICAR)

Information: <http://www.cbra.org.br/icar2004>

Komische Typen

Ein Volksfest an einem heißen Sommertag. Folglich sind mein Mann und ich ganz leger mit Shorts, T – Shirts und Sandalen bekleidet. Während sich mein Mann in eine lange Schlange am Getränkestand einreihet, suche ich schon mal ein gemütliches Plätzchen auf der Wiese. Eine dunkle Stimme dringt an mein Ohr, sie hat so ein Timbre...akromegal? Neugierig drehe ich mich nach dem Sprecher um. Viel ist von ihm nicht zu sehen, er liegt auf dem Rücken, mit aufgestellten Beinen, doch diese Kniegelenke und vor allem die Form der Füße, die sich in bloßen Sandalen zeigen.... Der Herr ist mit seiner Familie da. Ich schiele so lange zu ihm herüber, daß ich langsam die Aufmerksamkeit seiner Ehefrau befürchten muß. Da! Eines seiner Kinder tritt an ihn heran, und er hebt seine Hand, groß und breit, mit ausgeprägten Gelenken! Er muß akromegal sein. Wie gebannt starre ich zu ihm herüber und beiße mir vor Aufregung fast auf die Lippen. Endlich setzt er sich auf. Bingo! Was für Wangenknochen, welch ein Kinn, was für eine Stirn! Von seinem Kind zum Lachen gebracht, entblößt er freundlich seine Zähne, zwischen jedem eine Lücke. Es katapultiert mich auf die Füße, in Windeseile hechte ich zu dem Getränkestand, mein Mann kommt mir gerade entgegen. "Komm sofort mit, da ist ein Akromegaler!" keuche ich ihm entgegen. Vergessen sind Cola und Volksfest. Wie zwei Jäger auf der Pirsch schleichen wir uns an unser Opfer heran, setzen uns "unauffällig" in seine Nähe und lassen ihn nicht aus den Augen. Schließlich ist es mein Mann, der sich ein Herz faßt und den ahnungslosen Menschen darauf anspricht, daß sein Äußeres durchaus

typische Merkmale einer hormonellen Erkrankung aufweist. Seine Frau, seine Kinder und vor allem er starren uns an, als wüßten sie nicht so recht, ob sie jetzt die Polizei rufen sollten. Mein Mann empfiehlt dem Herrn, sich doch mal bei seinem Hausarzt Wachstumshormon abnehmen zu lassen, und falls ein pathologischer Befund vorliegt, sich bei ihm zu melden. Eifrig zückt er eine zerfledderte Serviette aus seiner Brusttasche und schreibt dem Überrumpelten die Telefonnummer der Ambulanz der Uni - Klinik auf, dann ziehen wir es vor, zu verschwinden. "Ob der sich wohl jemals meldet?" zweifelt mein Mann angesichts seiner Shorts und seines T – Shirts. "Der muß uns doch für zwei Spinner gehalten haben, so, wie wir aussehen." Drei Monate später wird mein Mann telefonisch um einen Termin gebeten. Dem Patienten geht es gut, und er weiß auch nicht so recht, aber er wäre da mal vor einiger Zeit auf einem Volksfest von zwei so komischen Typen auf Wachstumshormone angesprochen worden und will das mal abklären lassen, obwohl seine Hausärztin meinte, das sei Quatsch... Etwas befangen stand der Patient kurze Zeit später einem der komischen Typen gegenüber, diesmal mit einem weißen Kittel bekleidet, doch nach dem die Diagnose gesichert und ein zwei Zentimeter großes Hypophysenadenom festgestellt ist, wird das Verhältnis durchaus herzlich.

(bei Bedarf kann der Schriftleiter den Kontakt zu den "komischen Typen" herstellen)