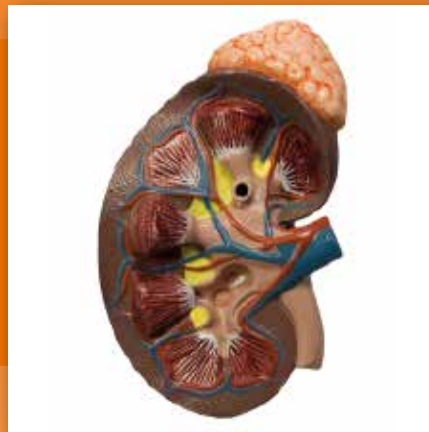
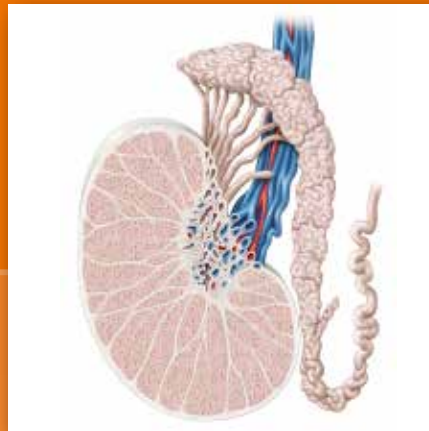


Endokrinologie Informationen



Sonderheft 2014

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

die Endokrinologie ist eines der zentralen Fachgebiete der klinischen und forschenden Medizin: Hormone spielen bei nahezu allen Vorgängen im menschlichen Körper eine wichtige Rolle. Daher freuen wir uns, dieses Sonderheft über den Verbreitungskreis der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (DMW) einer breiten Leserschaft präsentieren zu können.

Alljährlich berichten wir über ausgewählte Themen des Intensivkurses „Klinische Endokrinologie“ – dieses Mal aus Essen. Zentrales Anliegen des Intensivkurses ist stets, interessante Entwicklungen bei Diagnostik und Therapie der Hormon- und Stoffwechselerkrankungen zu geben. Auf den folgenden Seiten finden Sie daher Antworten auf Fragen wie: „Bei welchen klinischen Anzeichen ist an ein Phäochromozytom zu denken? Welche diagnostischen Mittel stehen hierfür zur Verfügung? Wie haben sich das Verständnis und die Möglichkeiten bei der Behandlung des Altershypogonadismus verändert?“ Ferner hat Herr Professor Helmut Schatz die Geschichte der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie unterhaltsam für Sie zusammengefasst (S. 21 ff.).

Seit ihrer Gründung hat sich die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie immer weiter entwickelt und ihre Eigenständigkeit gestärkt. Dies spiegelt sich auch im Konzept von „Endokrinologie 2020“ wider, das aus drei Säulen besteht: Im Zentrum steht die Säule „Klinik, Praxis und Wissenschaft“, flankiert von den Säulen „Strategie und Politik“ sowie „Finanzen und Organisation“. Besonderen Wert legt die Gesellschaft auf die Förderung des klinischen und wissenschaftlichen Nachwuchses, so zum Beispiel der „YARE – Young Active Research in Endocrinology“. Weitere Informationen finden Sie unter www.endokrinologie.net. Neueste Nachrichten aus der Endokrinologie finden sich auch im Blog der DGE unter <http://www.blog.endokrinologie.net>.

Wir wünschen Ihnen eine anregende und aufschlussreiche Lektüre!



Prof. Dr. rer. nat. Jörg Gromoll
Präsident der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie



Prof. Dr. med. Christof Schöfl
Schriftleiter der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie
und Herausgeber der Endokrinologie Informationen



Jörg Gromoll



Christof Schöfl

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Christof Schöfl
Abteilung Endokrinologie und Diabetologie
Medizinische Klinik 1
Universitätsklinikum Erlangen
Ulmenweg 18
91054 Erlangen

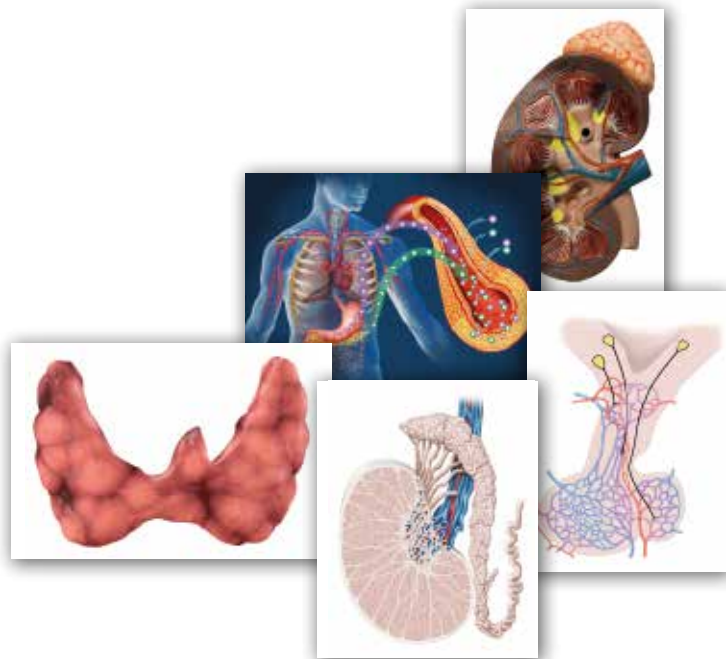
Seite 2
Anzeige

Endokrinologie Informationen Sonderheft

1 Editorial

Übersichtsarbeiten

- 4 Selen und Schilddrüse
- 7 Wachstumshormontherapie in der Transitionsphase
- 11 Testosteronsubstitution /-therapie bei Altershypogonadismus?
- 16 Phäochromozytom
- 21 Sechs Jahrzehnte Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie



Impressum

Verlagsanschrift:

Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart
Telefon (07 11) 89 31-0, Fax -322

Redaktion:

Dr. Marion Rukavina
Telefon (07 11) 89 31-502, Fax -408
marion.rukavina@thieme.de

Anzeigenleitung:

Ulrike Bradler
Telefon (07 11) 89 31-466, Fax -624
Ulrike.Bradler@thieme.de

Satz:

Frank-Meinhard Stephan, Stuttgart

Druck und Verarbeitung:

Grafisches Centrum Cuno GmbH & Co. KG
Gewerbering West 27, 39240 Calbe

Verlag und Copyright:

© 2014 by Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart

Printed in Germany
ISSN 0721-667-X

Mit dem Abdruck des Beitrages erwirbt der Verlag das alleinige und ausschließliche Recht für die Veröffentlichung in sämtlichen Publikumsmedien sowie Übersetzungen in fremde Sprachen. Nachdruck, fotomechanische Wiedergabe und Speicherung in den Datenverarbeitungsanlagen, auch auszugsweise, nur nach schriftlicher Genehmigung des Verlages.

Hinweis:

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnis, insbesondere was Behandlung, medikamentöse Therapie sowie Diagnostik (Laborwerte etc.) anbelangt. Soweit in dieser Zeitschrift Dosierungen, Applikationen oder Laborwerte erwähnt werden, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angaben dem Wissensstand bei Fertigstellung entsprechen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen

werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort angegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitschrift abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Laborwerte müssen immer auf ihre Plausibilität geprüft werden und sind abhängig vom jeweiligen Testgerät bzw. Testkit. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.



Selen und Schilddrüse

J. Feldkamp

Die Schilddrüse ist, bezogen auf 1 g Trockengewicht, das selenreichste Organ des menschlichen Körpers [1]. Selen wird biologisch als Selenocystein verwertet und stellt die 21. proteinogene Aminosäure dar.

Die wichtige Rolle der Glutathionperoxidase für das katalytische Zentrum konnten 2 Arbeitsgruppen im Jahr 1973 zeigen. [2, 3]. Die Effekte einer selenverarmten Diät auf die Aktivität der Glutathionperoxidase, die durch Reaktion mit H_2O_2 vor schädlichen freien Radikalen schützt, wurde 1988 erstmals im Tierexperiment an Ratten vermutet [4]. Ein Jahr später konnte bei Ratten gezeigt werden, dass 2 weitere Enzyme – die Typ 1- und die Typ 2-Dejodase – durch einen Selenmangel in ihrer Funktion gehemmt werden [5]. Anfang der 90er Jahre machten dann 3 Arbeitsgruppen fast zeitgleich die Entdeckung, dass die Typ 1-Dejodase ein Selenoenzym ist [6–8].

Die klinische Bedeutung des Selenmangels für die menschliche Schilddrüse konnte zu dieser Zeit eine belgische Arbeitsgruppe dokumentieren [9]. Durch die alleinige Selensupplementation in einer Bevölkerung mit Selen- und gleichzeitigem Jodmangel in Zaire, kam es zur Verstärkung einer Hypothyreose bei

Personen mit einem sogenannten myxödematösen Kretinismus. Als Ursache vermuten die Forscher zum einen die Zytotoxizität der zellulären intrathyreoidalen Wasserstoffperoxidkonzentration (H_2O_2). Zum anderen führt die Selensupplementation zu einer verbesserten Wirkung selenabhängiger Dejodasen. Die daraus resultierende vermehrte Konversion von Levothyroxin (T4) zu Trijodthyronin (T3) und reverse T3, führt zu einem schnellen Verbrauch von Levothyroxin – damit auch Jod – und zu einem erheblichen Abfall von T4.

Diese frühen klinischen Arbeiten dokumentierten endgültig die Bedeutung der Selenversorgung für die normale Funktion der Schilddrüse.

Selen und Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse

Den ersten Hinweis auf einen klinischen Zusammenhang zwischen Selenstatus und Autoimmunität der Schilddrüse gab Schmidt 1998 mit einer kleinen Beobachtungsstudie [10]. 2002 publizierte

Gärtner dann die erste Studie, die plazebokontrolliert die Wirkung der Gabe von 200 µg Natriumselenit auf die Höhe der Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase (TPO-Antikörper) untersuchte [11]. Nach 3-monatiger Selentherapie kam es bei Patienten mit Hashimotothyreoiditis, die mit Levothyroxin substituiert waren, zu einer signifikanten Abnahme der TPO-Antikörper im Vergleich zur Plazebogruppe. In einem Fragebogen (SF 12) gaben deutlich mehr Patienten unter Selen eine Verbesserung oder zumindest ein stabiles Befinden an, als in der Gruppe der plazebobehandelten Patienten. Die gleiche Arbeitsgruppe konnte in einer Untersuchung an Kindern und Jugendlichen diesen Effekt nicht bestätigen [12]. In der Untersuchung erhielten 18 Kinder eine Levothyroxin-Monotherapie, 13 Kinder eine kombinierte Behandlung mit L-Thyroxin und 100 µg Natriumselenit und eine 3. Gruppe (n=18) 200 µg Natriumselenit. Während die TPO-Antikörper in Gruppe 1 (Levothyroxin-Monotherapie) und Gruppe 3 (200 µg Selen) signifikant abnahmen, konnte dies in der Kombinationsgruppe nicht beobachtet werden. In einer weiteren Studie erhielten Kinder in der Türkei mit frisch diagnostizierter Hashimotothyreoiditis (n=23) über 3 Monate eine niedrige Dosis (50 µg) Selen. Auch bei diesen Kindern kam es nicht zu einer Abnahme der Antikörper. Jedoch berichten die Autoren bei 35% der untersuchten Kinder von einer Abnahme des Schilddrüsenvolumens um mindestens 30% [13].

Aber auch bei Erwachsenen ist die positive Wirkung von Selen auf die TPO-Antikörperkonzentration nicht durchgängig reproduzierbar. Eine österreichische Untersuchung an einem Kollektiv von 18 mit Selen und L-Thyroxin behandelten Erwachsenen fand keine Abnahme der TPO-Antikörper in der Verumgruppe im Vergleich zu Plazebo (n=18) über einen Zeitraum von 3 Monaten [14].

Ergebnisse anderer Studien hingegen können vergleichbaren Effek-

ten wie Gärtner et al. beschreiben. Eine griechische Untersuchung beispielsweise, konnte die günstige Selenwirkung bei Hashimotothyreoiditispatienten unter Schilddrüsenhormonsubstitution bestätigen [15]. Mazokopatis et al. zeigten in einer Studie mit 80 Frauen nach 6 Monaten mit 200 µg Selen-Therapie noch TPO-Antikörper absenkende Effekte. Nach Absetzen kam es innerhalb von 6 Monaten zu einem Wiederanstieg der Antikörper [16]. Eine weitere Arbeitsgruppe untersuchte die Wirkung von 200 µg Selenmethionin bei Thyroxin-substituierten Patienten mit Nachweis einer TPO-Antikörperabnahme nach 3 Monaten. Eine anschließende Dosisreduktion auf 100 µg konnte diesen Effekt nicht mehr bestätigen, so dass diese Autoren eine tägliche Selendosis von 200 µg bei der Hashimotothyreoiditis für erforderlich halten [17].

In einer italienischen Untersuchung wurden 46 von 76 Hashimotopatienten mit normaler Schilddrüsenfunktion oder nur leicht erhöhtem TSH mit 80 µg Natriumselenit über 1 Jahr behandelt, die übrigen Patienten wurden nur beobachtet [18]. Nach 6 Monaten konnte in der Selengruppe eine Abnahme der Echogenität der Schilddrüse verhindert werden. Die TPO-Antikörper waren nach 6 Monaten nicht unterschiedlich, nach 1 Jahr in der Selengruppe jedoch signifikant niedriger. Eine Beeinflussung der TSH- oder Thyroxinwerte wurde nicht beobachtet.

In China wurden 134 Patienten (89 mit subklinischer Hypothyreose; 45 mit Hypothyreose) einfach blind mit Plazebo oder 200 µg Selen behandelt. Nach 3 Monaten zeigte sich eine Abnahme der TPO-Antikörper in der Selengruppe um 4,3% und nach 6 Monaten um 12,6% (beide $p < 0,05$) [19]. Eine 2013 publizierte niederländische Studie konnte keinen Effekt auf TPO-Antikörper und Schilddrüsenfunktion bei euthyreoten Patienten unter einer Dosis von 200 µg Natriumselenit nachweisen [20].

Eine der größten Studien mit Selen zur Autoimmunität der Schilddrüse, wurde an Schwangeren in Italien durchgeführt [21]. Unter 2227 Schwangeren wurden zwischen der 20.–30. Schwangerschaftswoche 169 Schwangere mit positiven TPO-Antikörpern identifiziert und randomisiert einer Therapie mit 200 µg Natriumselenit (n=85) oder Plazebo (n=84) zugeteilt. In der Plazebogruppe entwickelten 48,6% der Frauen eine Postpartumthyreoiditis, wohingegen nur 28,6% der Frauen aus der Verumgruppe eine Postpartumthyreoiditis aufwiesen. Eine definitive Hypothyreose entwickelten 20,3% der TPO-Antikörper-positiven Frauen unter Plazebo, aber nur 11,7% der Frauen in der Selengruppe. In der Kontrollgruppe (kein Antikörpernachweis) waren es nur 3,7%.

Eine Reihe experimenteller Arbeiten zeigt, dass Selen die Autoimmunprozesse der Schilddrüse beeinflussen kann. So wird durch Selen die HLA-DR-Expression auf Thyrozyten gesteigert [22]. Im murinen Tiermodell kann Selen die lymphozytäre Infiltration der Schilddrüse reduzieren und eine Abnahme der Thyreoglobulinantikörper bewirken. Gleichzeitig werden die immunprotektiven CD 4+ und CD 25+ regulatorischen T-Zellen heraufreguliert [23]. Die Expression der Apoptosemoleküle FAS/FASL wird durch Selen herabgesenkt und beugt daher dem Zelltod im Rattenmodell der Autoimmunthyreoiditis vor [24].

Zusammenfassend zeigen die bisherigen Studien zur Autoimmunthyreoiditis in den meisten – aber nicht in allen Fällen – eine positive Beeinflussung des schilddrüsen-spezifischen Antikörpers. Dies betrifft vor allem mit L-Thyroxin substituierte Patienten. Bei Schwangeren mit TPO-Antikörpern wird die Frequenz der Postpartumthyreoiditis und der Hypothyreose vermindert. Experimentelle Daten belegen eine wichtige Rolle von Selen bei Autoimmunprozessen der Schilddrüse. Weitere

große Studien, die die Selenversorgung der Bevölkerung, den Jodstatus und die Stoffwechsellage berücksichtigen, sind notwendig, um das Verständnis für die Rolle von Selen bei der Autoimmunthyreoiditis näher zu beleuchten.

■ Selen und Morbus Basedow

Bei Patienten mit Morbus Basedow finden sich niedrigere Selenwerte im Blut als in Vergleichskollektiven [25] und werden Patienten mit verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen verglichen, so weisen auch hier Patienten mit M. Basedow (n=18) die niedrigsten Selenwerte auf [26]. In einer retrospektiven Analyse an 77 Patienten gingen hohe Selenwerte (>120µg/L) bei Hyperthyreose eher mit einer Remission einher, als niedrige Selenwerte [27]. Eine Selensupplementation in Kombination mit Vitamin C, Vitamin E und β-Carotin als Antioxidantien, führte in einer kleinen Behandlungsgruppe (n=28) schneller zu einer Remissionserreichung, als die alleinige Therapie mit Methimazol [28]. Eine große multizentrische Studie mit fast 500 geplanten Probanden soll die Frage klären, ob eine Selensupplementation von 100µg/Tag die Remissionsrate nach 24–30-monatiger thyreostatischer Behandlung verbessert und ob die TSH-Rezeptorantikörperwerte nach 18 Monaten Thyreostase beeinflusst werden [29].

Des Weiteren wurden die Effekte einer Selenbehandlung bei milder endokriner Orbitopathie in einer multizentrischen Studie untersucht. Der Augenbefund wurde durch einen für die Therapie unabhängigen Augenarzt objektiviert [30]. Nach 6-monatiger Therapie konnte unter der Selenmedikation eine Verbesserung des Augenbefundes dokumentiert werden, die Progression der Augenerkrankung wurde verlangsamt und die Patienten gaben eine gebesserte Lebensqualität an.

Zusammenfassung: In der sehr schwierigen Therapie der endokrinen Orbitopathie ist die Behandlung mit Selen, zumindest für den Zeitraum der floriden Erkrankung, aufgrund der Datenlage sinnvoll.

■ Selen und Struma

In mehreren Untersuchungen wurde weltweit ein Zusammenhang zwischen Selenversorgung und Schilddrüsengröße gefunden. Eine größere französische Untersuchung mit 1900 Teilnehmern ergab hierbei eine negative Korrelation jedoch nur bei Frauen, nicht bei Männern [31]. Eine dänische Untersuchung (n=805) bestätigte diese Ergebnisse. Gleichzeitig wurde in Dänemark eine Assoziation zwischen niedrigen Selenwerten im Serum und dem Auftreten einer Struma multinodosa gesehen [32]. Auch in anderen Regionen der Welt (Pakistan, Iran, Türkei) war eine zunehmende Schilddrüsengröße mit niedrigen Selenspiegeln verknüpft, was auch bereits für Kinder galt [33–36].

Zusammenfassung: Eine ausreichende Selenversorgung scheint für die Integrität der Schilddrüse ebenso notwendig wie eine gute Jodzufuhr. Ob eine Selensupplementation zur Behandlung einer Struma sinnvoll ist, bleibt ungeklärt. Aktuelle deutschlandweite bevölkerungs-basierte Daten zur Selenversorgung gibt es derzeit nicht.

Literatur

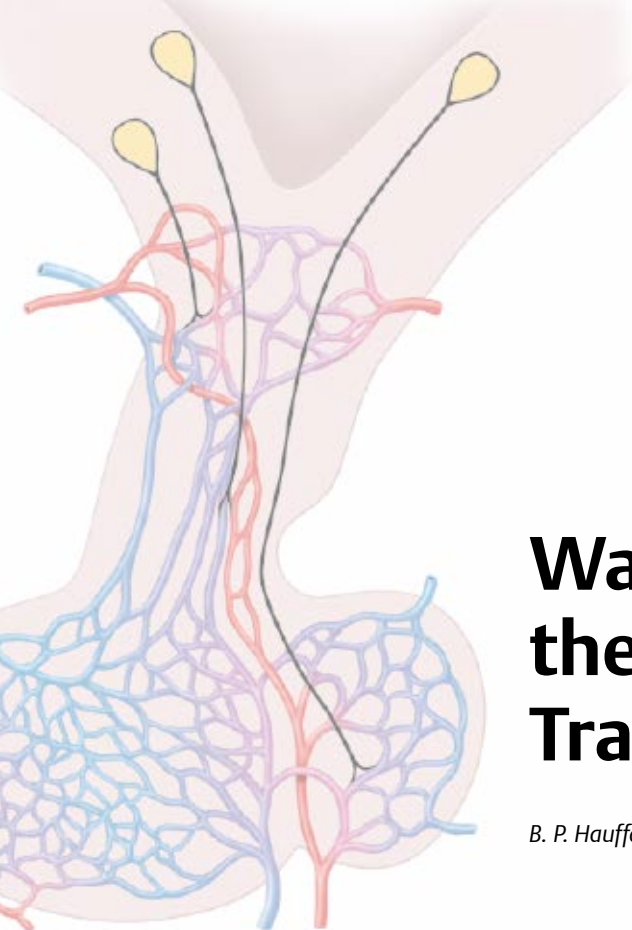
1. Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, et al. Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science*. 1973; 179: 588–590
2. Flohe L, Günzler W, Schock HH. Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. *FEBS Letters*. 1973; 32: 132–134
3. Golstein J, Corvilain B, Lamy F, et al. Effects of a selenium deficient diet on thyroid function of normal and perchlorate treated rats. *Acta Endocrinol [Copenh]*. 1988; 118: 495–502
4. Beckett GJ, MacDougall DA, Nicol F, et al. Inhibition of type I and type II iodothyronine deiodinase activity in rat liver, kid-

- ney and brain produced by selenium deficiency. *Biochem J* 1989; 259: 887–892
5. Behne D, Kyriakopoulos A, Meinhold H, et al. Identification of type I iodothyronine 5-deiodinase as a selenoenzyme. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990; 173: 1143–1149
6. Arthur JR, Nicol F, Beckett GJ. Hepatic iodothyronine 5'-deiodinase. The role of selenium. *Biochem J*. 1990; 272: 537–540
7. Berry MJ, Banu L, Larsen PR. Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme. *Nature*. 1991; 349: 438–440
8. Contempre B, Dumont JE, Ngo B, et al. Effect of selenium supplementation in hypothyroid subjects of an iodine and selenium deficient area: the possible danger of indiscriminate supplementation of iodine-deficient subjects with selenium. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 73: 213–215
9. Köhrle J. The trace element selenium and the thyroid gland. *Biochimie*. 1999; 81: 527–533. Review
10. Schmidt KJ et al. Selensubstitution – ein therapeutischer Ansatzpunkt bei Schilddrüsenerkrankungen. *Vitaminspur*. 1998; 13: 33–39
11. Gärtner R, Gasnier BC, Dietrich JW, et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 1687–1691
12. Bonfig W, Gärtner R, Schmidt H. Selenium supplementation does not decrease thyroid peroxidase antibody concentration in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. *ScientificWorldJournal*. 2010 Jun 1; 10: 990-996. doi: 10.1100/tsw.2010.91
13. Onal H, Keskindemirci G, Adal E, et al. Effects of selenium supplementation in the early stage of autoimmune thyroiditis in childhood: an open-label pilot study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012; 25: 639–644.
14. Karanikas G, Schuetz M, Kontur S, et al. No immunological benefit of selenium in consecutive patients with autoimmune thyroiditis. *Thyroid* 2008 18:7–12
15. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol*. 2003; 148: 389–393

Weiterführende Literatur beim Autor.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Joachim Feldkamp
Klinikum Bielefeld Mitte
Klinik für Allgemeine Innere Medizin,
Endokrinologie, Diabetologie,
Pneumologie, Infektiologie
joachim.feldkamp@klinikumbielefeld.de



Wachstumshormon- therapie in der Transitionsphase

B. P. Hauffa

Ein Wachstumshormon (WH)-Mangel im Kindesalter muss bei unzureichendem Längenwachstum (Wachstumsgeschwindigkeit < 25. Perzentile, Kleinwuchs) differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Nach Ausschluss anderer Ursachen, Nachweis einer niedrigen IGF1-Serumkonzentration und Dokumentation eines unzureichenden Anstiegs von Wachstumshormonen in 2 unabhängigen Funktionstests gilt ein kindlicher WH-Mangel als gesichert [1].

In epidemiologischen Studien liegt die Prävalenz des kindlichen WH-Mangels bei 17,9–28,7 / 100 000 Kinder und Jugendliche < 18 Jahre [2–4]. Ziel einer Therapie ist nicht nur die Normalisierung des Längenwachstums, das mit Aufholwachstum und dem Erreichen einer normalen Erwachsenengröße verbunden ist. Sie muss auch Stoffwechselstörungen in verschiedenen Zielgeweben beheben, die Folge des WH-Mangels sind [5]. Deshalb wird die kindliche WH-Therapie in schweren Fällen nach Abschluss des Längenwachstums im Erwachsenenalter fortgeführt. Beim Übergang der WH-Therapie in die adulte Phase (Transition) sind einige Prinzipien zu berücksichtigen.

Die Transitionsphase als physiologische Lebensphase

Die Transitionsphase, auch „juvenil-adoleszente Phase“ bzw. „late adolescent phase“, ist der Übergang zwischen Pubertätsende und Errei-

chen des Erwachsenenphänotyps. Ihr Beginn wird mit dem Erreichen des Pubertätsstadiums G5 bei Jungen (mittleres Alter [± 2 sd] $14,7 \pm 2,2$ Jahre) und B5 bei Mädchen (mittleres Alter $14,0 \pm 2,4$ Jahre) beziehungsweise mit dem Ende des Längenwachstums definiert [6, 7]. In großen longitudinalen Wachstumsstudien wird das Erreichen von 99% der Erwachsenengröße als Ende des Längenwachstums angesehen. Bei Jungen geschieht dies im Alter von $16,8 \pm 2,2$ Jahren, bei Mädchen mit $15,2 \pm 2,0$ Jahren [8].

Das Ende der Transition ist weniger gut definiert. Medizinspsychologen verwenden den Chronotyp des Schlafs und das Alter bei der Akrophase. Sie haben die Beobachtung gemacht, dass Jugendliche ihre Einschlafphase in immer tiefere Nachtstunden verlegen, bis dann eine Umkehr dieser Entwicklung erfolgt. Der Zeitpunkt dieser Umkehr markiert das Erreichen des Erwachsenenalters, er liegt bei Jungen bei 20,9 und

Bild oben: © Schünke M. u. a. Prometheus. LernAtlas der Anatomie. Kopf, Hals und Neuroanatomie. Illustrationen von M. Voll und K. Wesker. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2012.

bei Mädchen bei 19,5 Jahren [9]. Alternativ wird der Plateaubeginn der Ganzkörper-Knochenmineraldichte („peak bone mass“) verwendet. Das Plateau wird bei Jungen im Mittel (95% CI) mit 23,1 Jahren (20,8–25,5), bei Mädchen mit 19,9 Jahren (17,4–22,4) erreicht [10]. Je nach Definition erstreckt sich die Transitionsphase bei Jungen über etwa 4–9 Jahre, bei Mädchen über 4–6 Jahre. Die Transitionsphase besitzt eine eigene Physiologie, die folgende Merkmale kennzeichnet:

- Erreichen der Erwachsenen-größe,
- Schluss der Wachstumsfugen,
- Erreichen der maximalen Knochendichte,
- Ausprägung der adulten Beckenform,
- Eruption der bleibenden Zähne,
- Ausbildung einer adulten Korpus/Zervix-Ratio (Uterus),
- Stabilisierung des Menstruationszyklus bei Mädchen,
- Reifung von Enzymsystemen.

In der Transitionsphase haben Frauen das geringste Risiko für Fehlgeburten beziehungsweise intrauterine Wachstumsretardierungen [11]. Die Transitionsphase chronisch endokrinologisch kranker Patienten beinhaltet charakteristischerweise einen Betreuungsübergang vom pädiatrischen zum internistischen Endokrinologen.

Der kombinierte WH-Mangel in der Transition

Beim kombinierten WH-Mangel treffen junge Erwachsene mit „childhood onset“ und einer pädiatrisch geprägten Therapie auf eine Betreuungsstruktur, die auf den WH-Mangel mit Beginn im Erwachsenenalter („adult onset“) ausgerichtet ist.

Vor dem Übergang in die Erwachsenenbetreuung erhält der adoleszente Patient möglicherweise noch Wachstumshormone in wachstumsfördernder Dosis (0,035 mg/kg/Tag). Hydrokortison wird in einer eher niedrigen Dosis von 10 mg/m²/Tag

(aufgeteilt auf 3 Dosen) gegeben, um das Ergebnis der wachstumsfördernden Therapie nicht zu gefährden. Die Behandlung einer zentralen Hypothyreose mit L-Thyroxin erfolgt mit 1–2 µg/kg/Tag. Die Pubertätsinduktion bei hypogonadotropem Hypogonadismus ist nach vorsichtiger Dosiserhöhung über einen Zeitraum von 2–3 Jahren beendet. Jungen zwischen 16 und 18 Jahren bekommen hierfür alle 4 Wochen 250 mg Testosteron Enantat i.m.; Mädchen eine Kombination aus täglich 1,5–2,0 mg Estradiolvalerat (Tag 1–28) und 10 mg Medroxyprogesteronacetat (Tag 14–28). Andere Präparate sind zur Pubertätsinduktion nicht geeignet oder zugelassen.

Ein etwa gleichaltriger Patient, bei dem der internistische Endokrinologe einen „adult onset“ kombinierten WH-Mangel neu diagnostiziert, wird anders behandelt. Er erhält zu Beginn ein Wachstumshormon in einer Dosis von täglich 0,15–0,3 mg und wird dann bis zur Normalisierung der IGF1-Konzentrationen titriert. Bei hypogonadotropem Hypogonadismus erhalten junge Männer > 18 Jahre alle 3 Monate 1000 mg i.m. Testosteron Undecanoat, alternativ 25–50 mg/Tag Testosteron-Gel transdermal.

Bei jungen Frauen kommen fertige Kombinationen von 2,0 mg Estradiolvalerat mit Gestagenen (in der 2. Zyklushälfte) zum Einsatz. Alternativ können transdermale Estrogene in Kombination mit Gestagenen appliziert werden. Die Glukokortikoid-Substitution erfolgt meist mit 2 Dosen Hydrokortison 15–25 mg/Tag.

Management des kombinierten WH-Mangels in der Transition

Mehrere Maßnahmen sind erforderlich, um den Übergang von einer pädiatrisch optimierten Therapie zu einer für Erwachsene optimierten Therapie zu gestalten.

In den meisten Fällen muss die WH-Therapie zur Testung der soma-

totropen Achse vorübergehend beendet werden. Diese Maßnahme basiert auf der Beobachtung, dass sich nach Beendigung einer pädiatrischen WH-Therapie (zum Abschluss des Längenwachstums) die Sekretion von Wachstumshormon bei vielen Patienten normalisiert. Die Häufigkeit der Normalisierung hängt jedoch von der Ursache des WH-mangels ab. Beim isolierten WH-Mangel normalisierte sich die somatotrope Achse bei 56% der Patienten, bei multiplen hypothalamo-hypophysären Ausfällen ließ sich eine Normalisierung nur bei 11% beobachten. Lagen nach der Bestrahlung von Hypothalamus und Hypophyse Hirntumoren vor, normalisierte sich die WH-Sekretion lediglich bei 3% aller Patienten. Bei WH-Mangel nach Therapie eines Kraniopharyngeoms im Kindesalter kam es in der Regel zu keiner Erholung der somatotropen Achse [12–16]. Auch bei genetischen Formen des kombinierten WH-Mangels ist nicht von einer Normalisierung der WH-Sekretion auszugehen. Laut Konsensus der Expertenkonferenzen soll beim Ausfall von mehr als 3 Achsen, bei tumorbedingter Zerstörung von Hypothalamus und/oder Hypophyse und bei genetischen Formen des WH-Mangels die WH-Therapie ohne Unterbrechung fortgesetzt werden. Nach Abschluss des Längenwachstums muss dann lediglich auf die niedrigere „Stoffwechseldosis“ umgesetzt werden, diese beträgt im Transitionsalter initial 0,2–0,5 mg/Tag [17, 18]. Die deutschen Zulassungstexte der meisten WH-Präparate setzen allerdings auch in diesen Fällen den Nachweis einer Serum-IGF1-Konzentration von <–2SD nach Absetzen der WH-Therapie über 1 Monat für eine Weiterbehandlung voraus.

In allen anderen Fällen ist ein erneuter Nachweis eines WH-Mangels mittels IGF1-Messung in Kombination mit geeigneten Funktionstests für die Weiterbehandlung mit Wachstumshormon erforderlich. Die Zulassungsvorschriften der WH-Präpa-

Tab. 1 Maßnahmen bei Patienten mit kombiniertem Wachstums-hormonmangel in der Transition.

- WH-Therapie absetzen und IGF1 messen
- Test wiederholen (wenn indiziert)
- Wiederaufnahme der WH-Therapie (wenn indiziert)
- Kontrolle kernspintomografischer Veränderungen der Hypothalamus-Hypophysen-Region
- Diagnose neu hinzugekommener Achsenausfälle
- Kontrolle und Anpassung der Begleittherapie (L-Thyroxin, Sexualsteroid, Glukokortikoide)
- Ergänzung molekulargenetischer Diagnostik
- Ausgangsbefund in Bezug auf Körperzusammensetzung und Knochendichte (DXA)
- QoL: AGHDA, Nottingham Health Profile

rate in Deutschland gehen unterschiedlich von 1 oder 2 Stimulationstests aus. Die Grundlagen der Behandlung des schweren WH-Mangels im Erwachsenenalter sind in Leitlinien festgehalten [19]. Tab. 1 zeigt die Aufgaben der Transitions-Sprechstunde bei der Aufnahme von „childhood onset“-Patienten.

Bei diesen Maßnahmen sind viele Details nicht ausreichend durch Studien belegt. So ist nicht abschließend geklärt, wie lange die WH-Therapie vor dem Wiederholungstest unterbrochen werden darf, um im Falle eines persistierend schweren

WH-Mangels keine Nachteile für den Patienten zu erzeugen. Einerseits muss die Unterbrechung lang genug anhalten, um der Reaktionslage der somatotropen Achse Gelegenheit zu geben, in ihren Grundzustand zurückzukehren. Dies ist nach mindestens 1 Monat der Fall [18]. Wird die WH-Therapie länger als 1 Jahr unterbrochen, fällt die altersentsprechende Zunahme des Knochenmineralgehalts und der Knochendichte an der LWS unzureichend aus [20]. Bei Unterbrechung der Therapie über 2 Jahre kommt es zu einem Anstieg des LDL- und Abfall des HDL-Cholesterins in den Bereich eines erhöhten kardiovaskulären Risikos. Die Stammfettmasse nimmt signifikant zu [21]. Somit sollten Transitions-Patienten nach einem Monat Therapieunterbrechung zügig nachuntersucht werden.

Der Insulinhypoglykämie-Test, der GHRH-Arginin-Test und der Glukagon-Test gelten als Verfahren erster Wahl während der Transition und im Erwachsenenalter [22]. Zu den wenigen Studien, die Cut-off-Werte für WH-Patienten in der Transition gemessen mit dem Anstieg gesunder Gleichaltriger verglichen haben, gehört die Studie von Donaubaer et al. [23]. Diese Cut-off-Werte lagen deutlich höher als die für das spätere Erwachsenenalter akzeptierten Werte. Dies mag auf die physiologisch höhere Aktivität der somatotropen Achse beim Adoleszenten zurückzuführen sein. In

der täglichen Praxis haben sich diese Cut-off-Werte nicht durchgesetzt. Vielmehr werden Cut-off-Werte angewandt, die aus Konsensus-Empfehlungen pädiatrischer und interner Fachgesellschaften stammen (Tab. 2). Dabei ist zu beobachten, dass sich die Empfehlungen über die Zeit geändert haben und in den Details nicht übereinstimmen [18, 19, 24, 25].

In der Essener Transitions-Sprechstunde wenden wir für den IHT die Kriterien des ESPE-Konsensus für die Transition und für den GHRH-Arginin-Test die BMI-bezogenen Kriterien der GRS und AACE an. Bei Unterschreiten der dort beschriebenen Cut-off-Werte liegt ein persistierender WH-Mangel vor, bei dem eine Indikation zur Weiterbehandlung besteht.

Nicht alle Patienten, die in der Kindheit wegen anderer Diagnosen mit WH behandelt wurden, benötigen wiederholte Tests und eine Weiterbehandlung, viele von ihnen benötigen aber die Betreuung in einer Transitions-Sprechstunde (Tab. 3).

■ Fazit

Bei 50–60% aller Patienten mit einem kindlich diagnostizierten isolierten WH-Mangel lässt sich dieser in der juvenil-adulten Phase nicht mehr nachweisen. Bei Jugendlichen mit genetischem, tumorbedingtem oder radiatio-induziertem WH-Mangel, bzw. bei chirurgisch bedingter hypothalamo-hypophysärer Schädi-

Tab. 2 Empfohlene Cut-off-Werte bei wiederholten WH-Tests in der Transition und im Erwachsenenalter, bei deren Unterschreiten ein persistierender WH-Mangel angenommen werden muss.

Federführende Fachgesellschaft	Jahr	Cut-off-Wert WH-Peak (ng/ml)			
		Insulinhypoglykämietest		GHRH-Arginin-Test	
		adult	Transition	adult	Transition
ESPE	2005	<3	<5	–	–
GRS	2007	<3	–	≤ 11 (BMI <25) ≤ 8 (BMI ≥25 <30) ≤ 4 (BMI ≥30)	–
AACE	2009	<5	–	wie GRS	–
ES	2011	<5	–	<4,1	–

ESPE: European Society for Pediatric Endocrinology; GRS: Growth Hormone Research Society; AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; ES: Endocrine Society (USA)

Tab.3 Empfehlungen zur Transition für Jugendliche mit Indikation zur GH-Therapie im Kindesalter bei Erkrankungen jenseits des WH-Mangels.

Diagnose	WH-Mangel	Weiterbehandlung mit WH nach Ende des Längenwachstums	Transitions-Sprechstunde
Chronische Niereninsuffizienz	nein	keine Indikation	ja (nephrol.)
UTS/SHOX-Defekt	nein	keine Indikation	ja (endo. / gyn.)
Small-for-gestational-age (SGA)	nein	keine Indikation	nein
Prader-Willi-Syndrom	ja (> 85%)	nur bei Erfüllung der adulten Kriterien des GH-Mangels	ja (endo.)

gung oder bei bleibendem Ausfall von mehr als 3 Achsen sehen die deutschen Zulassungstexte nach Erreichen der Erwachsenenkörperhöhe eine Unterbrechung der WH-Therapie für 1 Monat mit Nachweis eines erniedrigten IGF1-Werts vor. In allen andern Fällen muss bei erniedrigtem IGF1 der WH-Mangel zusätzlich durch mindestens einen Funktionstest bestätigt werden. Bei Bestätigung eines schweren WH-Mangels soll die Therapie in der Erwachsenenendosis wiederaufgenommen werden. Es liegen jedoch noch ungenügend Kenntnisse über die Cut-off-Werte vor, die für die Bewertung des wiederholten WH-Tests geeignet wären, sodass man sich derzeit am ESPE-Consensus 2005 (IHT) und an den Empfehlungen der GRS 2007 und AACE 2009 (GHRH-Arginin-Test: BMI-abhängige Cut-offs) orientieren sollte. Mit Ausnahme von Jugendlichen mit Prader-Willi-Syndrom und bei einem Nachweis des WH-Mangels nach dem 18. Lebensjahr gibt es nach Abschluss des Längenwachstums bei Kindern keine Indikation zur Weiterbehandlung mit WH.

Literatur

- Binder G, Brämwig JH, Kratzsch J et al. Leitlinie zur Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. Monatsschr Kinderheilkd 2009; 157: 997–1006
- Vimpani GV, Vimpani AF, Lidgard GP et al. Prevalence of severe growth hormone deficiency. Br Med J 1977; 2: 427–430
- Lindsay R, Feldkamp M, Harris D et al. Utah growth study: Growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. J Pediatr 1994; 125: 29–35
- Thomas M, Massa G, Craen M et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986–2001. Eur J Endocrinol 2004; 151: 67–72
- Kann PH. Wachstumshormontherapie im Erwachsenenalter: Eine aktuelle Übersicht. Wien Klin Wochenschr 2011; 123: 259–267
- Largo RH, Prader A. Pubertal development in Swiss girls. Helv Paediatr Acta 1983; 38: 229–243
- Largo RH, Prader A. Pubertal development in Swiss boys. Helv Paediatr Acta 1983; 38: 211–228
- Prader A, Largo RH, Molinari L & Issler C. Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development. Helv Paediatr Acta [Suppl] 1989; 52: 1–125
- Roenneberg T, Kuehne T, Pramstaller PP et al. A marker for the end of adolescence. Curr Biol 2004; 14: R1038–R1039
- Boot AM, De Ridder MA, van dS et al. Peak bone mineral density, lean body mass and fractures. Bone 2010; 46: 336–341
- Rosenfeld RG, Nicodemus BC. The transition from adolescence to adult life: physiology of the 'transition' phase and its evolutionary basis. Horm Res 2003; 60: 74–77
- Clayton PE, Price DA & Shalet SM. Growth hormone state after completion of treatment with growth hormone. Arch Dis Child 1987; 62: 222–226
- Nicolson A, Toogood AA, Rahim A & Shalet SM. The prevalence of severe growth hormone deficiency in adults who received growth hormone replacement in childhood. Clin Endocrinol (Oxf) 1996; 44: 311–316
- Rutherford OM, Jones DA, Round JM et al. Changes in skeletal muscle and body composition after discontinuation of growth hormone treatment in growth hormone deficient young adults. Clin Endocrinol (Oxf) 1991; 34: 469–475
- Wacharasindhu S, Cotterill AM, Camacho-Hübner C et al. Normal growth hormone secretion in growth hormone insufficient children retested after completion of linear growth. Clin Endocrinol (Oxf) 1996; 45: 553–556

Weiterführende Literatur beim Autor.

Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Berthold P. Hauffa
Abteilung für pädiatrische
Endokrinologie und Diabetologie
Klinik für Pädiatrie II
Zentrum für Kinderheilkunde und
Jugendmedizin
Universität Duisburg-Essen
E-Mail berthold.hauffa@uk-essen.de



Testosteronsubstitution / -therapie bei Altershypogonadismus?

E. Nieschlag¹

In den Jahren 2005 und 2008 haben Experten im Auftrag nationaler und internationaler andrologischer Gesellschaften erstmalig Empfehlungen zur „Untersuchung, Behandlung und Überwachung des Altershypogonadismus (Late-onset hypogonadism) des Mannes“ verfasst, die als Richtlinien allgemeine Anerkennung gefunden haben [1, 2]. Im vorliegenden Beitrag werden Kernpunkte aus diesen Richtlinien aufgegriffen und im Lichte der seit der Erstveröffentlichung erschienenen Publikationen kommentiert. Diese Textstellen werden kursiv gekennzeichnet.

Definition des Altershypogonadismus

Altershypogonadismus (Late-onset hypogonadism, LOH), der auch als altersassoziiertes Testosteronmangel-Syndrom (Testosterone Deficiency Syndrome, TDS) bezeichnet wird, ist ein klinisches und biochemisches Syndrom, das mit fortschreitendem Alter einhergeht und durch Symptome und Testosteronmangel (Werte unter der Untergrenze für gesunde junge Männer) einhergeht.

Den Begriff „Altershypogonadismus“ haben wir erstmalig in einer Publikation 2002 verwandt [3] und als Übersetzung „late-onset hypogonadism“ beim 3rd International Congress on the Aging Male in Berlin 2002 vorgeschlagen, der dann in die Literatur übernommen wurde [4]. Altershypogonadismus/LOH ist als altersspezifische Mischform aus pri-

märem und sekundärem Hypogonadismus jetzt allgemein akzeptiert und hat verschwommenen Begriffe wie Klimakterium virile, männliche Menopause, Partial Androgen Deficiency of the Aging Male (PADAM) als klare nosologische Einheit verdrängt.

Klinische Diagnose und Fragebögen

Um einen behandelbaren Hypogonadismus zu diagnostizieren, bedarf es gegenwärtig des Vorliegens von Symptomen und Zeichen, die auf einen Testosteronmangel schließen lassen. Das am häufigsten mit Hypogonadismus assoziierte Symptom ist eine erniedrigte Libido. Zu weiteren Manifestationen des Hypogonadismus gehören: erektile Dysfunktion, erniedrigte Muskelmasse und -kraft, vermehrtes Körperfett, verminderte Knochendichte und Osteoporose, verminderte Vitalität und depressive Verstimmungen. Keines dieser Symptome ist spezifisch für einen Androgenmangelzustand, aber sie können den Verdacht auf einen Testosteronmangel lenken. Eines oder mehrere dieser Symptome müssen durch einen niedrigen Testosteronwert belegt werden.

¹ Univ.-Prof. em. Dr. med. Dr. h.c. Eberhard Nieschlag, Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie des Universitätsklinikum Münster und Center of Excellence in Genomic Medicine Research, King Abdulaziz University, Jeddah, Saudi Arabia; www.nieschlag.de

Sowohl eine eigene Studie an 425 Männern mit Altershypogonadismus [5] als auch die große Europäische Male Aging Study (EMAS) [6] mit über 3000 Probanden haben den Libidoverlust als ein Kardinalsymptom bestätigt. Auch in der Perception der Ärzteschaft sind Libidoverlust und erektile Dysfunktion die prominentesten Symptome eines Testosteronmangels [7]. Allerdings fanden wir, dass ein allgemeiner Aktivitätsverlust der verminderten Libido meist vorausgeht und dass bestimmte Symptom-Cluster mit Antriebsarmut, Libidoverlust und depressiven Verstimmungen charakteristisch sind. Auch die EMAS hat diese Symptomkonstellationen bestätigt. Fragebögen wie der AMS oder der ADAM haben sich zur Verlaufskontrolle einer Behandlung, nicht aber zur primären Diagnose bewährt.

Labordiagnose

Zur Bestimmung des Gesamttestosterons sollte eine Serumprobe zwischen 07:00 und 11:00 Uhr gewonnen werden. Die Messung des Gesamttestosterons im Serum ist der am besten akzeptierte Parameter zur Etablierung der Diagnose eines Hypogonadismus. Es gibt keine generell akzeptierten unteren Grenzwerte. Es wird aber allgemein akzeptiert, dass ein Gesamttestosteronwert über 12 nmol/L (350 ng/dL) keiner Substitution bedarf. Basierend auf den Daten jüngerer Männer besteht in ähnlicher Weise Konsens, dass Patienten mit Gesamttestosteronwerten unterhalb 8 nmol/L (230 ng/dL) von einer Therapie profitieren werden. Sollte der Gesamttestosteronwert zwischen 8 und 12 nmol/L liegen, kann die wiederholte Bestimmung des Gesamttestosterons zusammen mit dem sexualhormonbindenden Globulin zur Berechnung des freien Testosterons hilfreich sein.

Bei der Angabe von 8 nmol/L als untere Grenze zur Indikation für eine Testosteronsubstitution handelt es sich um einen Minimalkonsensus unter den beteiligten Experten. Davon abweichend zeigt die Er-

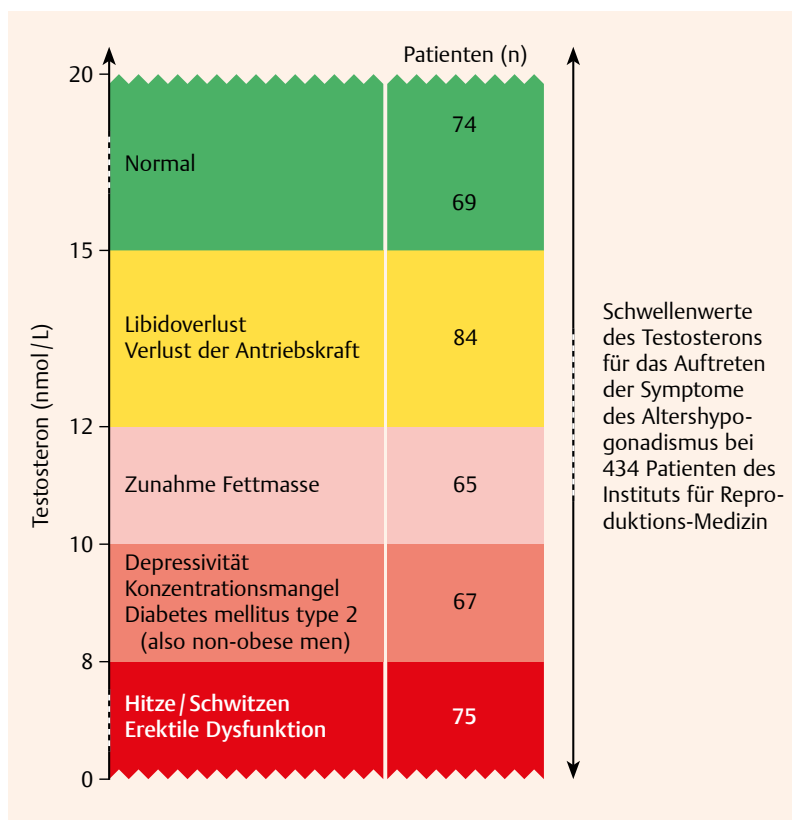


Abb. 1 (nach Zitzmann, Faber & Nieschlag. JCEM 2006; 91: 4335–4343) [5].

fahrung, dass eine Substitution bei Werten bereits unter 12 nmol/L zu besseren Resultaten führt. Allerdings gibt es spezifische Grenzwerte für die einzelnen Symptome.

Da Libidoverlust das häufigste nach Therapie verlangende Symptom bildet und bereits bei Werten unter 12 nmol/L einsetzt, ergibt sich hieraus ein klarer Schwellenwert für den Einsatz einer Testosterontherapie. Da die Werte jüngerer Männer auch als Referenzwerte für ältere Männern gelten, sind mehrere große epidemiologische Studien aus den USA [8], Australien [9] und Europa [10, 11], von Bedeutung. Dabei liegt die Untergrenze für Testosteron im Serum bei gesunden jungen Männern zwischen 11 und 12 nmol/L.

Das Gesamttestosteron ist nach wie vor der wichtigste diagnostische Parameter, vorausgesetzt, dass es mit einer strengen Qualitätskontrolle unterliegenden Methoden exakt bestimmt wird. Das freie Testosteron kann durchaus als zusätzlicher Para-

meter bei Grenzfällen herangezogen werden. Allerdings wird gerade in Deutschland von vielen Laboratorien der „Freie Androgen-Index“ (FAI) als Pseudoparameter angeboten, bei dem lediglich das Gesamttestosteron durch das Sexualhormonbindende Globulin (SHBG) geteilt wird. Dieser Index korreliert zwar bei Frauen, nicht aber bei Männern mit dem tatsächlichen freien Testosteron. Dieser kann über eine allgemein zugängliche Formel leicht berechnet werden (<http://issam.ch/freetesto.htm>). Nur das so gemessene freie Testosteron kann in der Diagnostik hilfreich sein [12, 13].

Die gegenwärtig üblichen immunometrischen Methoden zur Bestimmung von Testosteron können zwischen Hypogonadismus und Eugonadismus unterscheiden. Die auf Massenspektrometrie basierenden Methoden sind jedoch genauer und werden zunehmend als Methode der Wahl für die Bestimmung von Serumtestosteron betrachtet.

Zweifelsfrei sind massenspektrometrische Methoden (LC-MS/MS) [14] der „Goldstandard“ für die Bestimmung von Testosteron. Sie bieten den Vorteil, dass ein ganzes Spektrum von weiteren Steroidhormonen in demselben Arbeitsgang mitbestimmt werden können [15]. Allerdings sind diese Methoden nach wie vor größeren Zentren vorbehalten und haben sich bisher eigentlich nur im Zusammenhang mit zulassungsrelevanten klinischen Studien durchgesetzt. Darüber hinaus haben Vergleiche von Methoden zur Bestimmung von Testosteron gezeigt, dass in der Diagnostik des Hypogonadismus die Ergebnisse gut kontrollierter Immunoassays mit den massenspektrometrisch ermittelten Werten sehr gut korrelieren [8, 10, 18].

Knochendichte und Frakturrate

Osteopenie, Osteoporose und Frakturen treten bei jüngeren und älteren hypogonadalen Männern häufiger auf. Unter Testosterontherapie nimmt die Knochendichte bei hypogonadalen Männern in allen Altersgruppen zu. Daten über Frakturaten unter Testosterontherapie liegen noch nicht vor. Die Messung der Knochendichte in 2-jährigen Intervallen ist bei hypogonadalen Männern anzuraten, bei allen Männern mit Osteopenie sollten Testosteronmessungen im Serum vorgenommen werden.

Die Zusammenhänge zwischen Testosteronwerten und Knochendichte haben sich weiter erhärtet [17, 18] und eine Reihe von Studien haben die Zunahme der Knochendichte unter einer transdermalen oder intramuskulären Testosterontherapie weiter substantiiert (z. B. [19]). Trotz der gesicherten Zunahme der Knochendichte bei Patienten mit Altershypogonadismus steht der Beweis noch aus, dass eine Testosteronsubstitution auch die Frakturrate vermindert.

Testosteron und Sexualfunktionen

Bei der ersten Untersuchung aller Männer mit erektiler Dysfunktion und/oder verminderter Libido sollte Serumtestosteron gemessen werden.

Männer mit erektiler Dysfunktion und/oder verminderter Libido sind Kandidaten für eine Testosterontherapie.

Es gibt Hinweise auf einen therapeutischen Synergismus bei kombinierter Anwendung von Testosteron und Phosphodiesterase-5-Inhibitoren bei hypogonadalen oder grenzwertig eugonadalen Männern.

Der in den Richtlinien noch als Hinweis erwähnte Synergismus der kombinierten Phosphodiesterase-5-Inhibitoren bei gleichzeitig erniedrigtem Testosteron ist inzwischen durch mehrere Studien erhärtet worden (z. B. [20]).

Da mit zunehmendem Alter auch vermehrt Statine und Antihypertensiva verordnet werden, ist daran zu denken, dass diese Medikamente zu erektiler Dysfunktion führen können oder eine erektile Dysfunktion verschlechtern können [21].

Testosteron und Übergewicht, metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2

Viele Komponenten des metabolischen Syndroms (Übergewicht, erhöhter Blutdruck, Dyslipidämie, verschlechterte Glukosetoleranz und Insulinresistenz) sind auch bei hypogonadalen Männern zu beobachten. Serumtestosteron sollte bei Männern mit Typ-2-Diabetes und Symptomen des Testosteronmangels gemessen werden.

Der Einfluss des Testosterons auf die Kontrolle des Blutzuckers bei Männern mit Diabetes sind weniger gut gesichert. Es ist verfrüht, eine Testosterontherapie zur Behandlung des metabolischen Syndroms oder des Diabetes mellitus bei fehlenden Laborwerten oder klinischen Symptomen des Hypogonadismus zu empfehlen.

Gerade in diesem Bereich wurden in den letzten Jahren neue Daten vorgelegt. Grossmann et al. (2011)

[22] stellte neun Studien zusammen, die einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Gewichtsabnahme und der Zunahme des Gesamttestosterons nachwies, wobei eine Gewichtsabnahme zwischen 10 und 20% zu einem Testosteronanstieg um 3–6 nmol/L führte. Auch in der EMAS wurde bei 2395 Männern, die über 4,4 Jahre verfolgt wurden, ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Änderungen des Körpergewichtes und den Konzentrationen an gesamtem und freiem Testosteron nachgewiesen. Die Gewichtsabnahme führte zu einem Anstieg und die Gewichtszunahme zu einem Abfall des Testosterons [23].

Während Gewichtsabnahme zu einem höheren Testosteronwert führt, kann die Testosteronsubstitution bei erniedrigten Testosteronwerten zu einer deutlichen Gewichtsabnahme führen. Wie eigene Daten [24] und jüngst Daten von Saad et al. (2013) [25] und Yassin & Doros (2013) [26] zeigten: Bei einer Normalisierung der Testosteronwerte mittels Testosteronundecanoat kommt es zu einem Gewichtsverlust. Dies wurde an 255 Patienten i. m. über fünf Jahre getestet, wobei diese im Mittel 15,3 kg.

Ein erniedrigtes Testosteron ist ein Prädiktor für das metabolische Syndrom (z. B. Haring et al. 2009 [27]). Auch die Behandlung des metabolischen Syndroms und des Diabetes mellitus Typ 2 mit Testosteron als adjuvante Therapie erzielte Fortschritte. In einer Placebo-kontrollierten Studie wurden Männer mit metabolischem Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2 mit Hilfe einer Diät und Sport behandelt. Dabei zeigte sich ein zusätzlicher günstiger Effekt auf die HbA1c-Konzentrationen bei gleichzeitiger Testosterongabe [28]. Diese Substitutionstherapie hat auch gleichzeitig auf die häufig bei Diabetes Typ 2 bestehende erektile Dysfunktion einen signifikant positiven Einfluss [29].

Die gefäßbedingte erektile Dysfunktion wird heute generell als ein

Prodromum für koronare Herzkrankheit und Herzinfarkt betrachtet [30]. Dagegen kann eine Testosteronsubstitution einen präventiven Effekt auf die Weiterentwicklung einer Arteriosklerose haben [31]. Sie kann sogar zu einer Verbesserung der Koronardurchblutung und verbesserten Herzleistung führen [32]. Testosteron (und andere anabole androgene Steroide) kann in missbräuchlich extrem hohen Dosen zur Koronarsklerose führen [33]. Im physiologischen Bereich dagegen hat Testosteron eine kardioprotektive Funktion.

Prostatakarzinom und benigne Prostatahyperplasie (BPH)

Gegenwärtig gibt es keinerlei schlüssige Beweise, dass eine Testosterontherapie das Risiko für ein Prostatakarzinom oder eine BPH erhöht. Es gibt ebenfalls keine Beweise dafür, dass eine Testosteronbehandlung ein subklinisches Prostatakarzinom in ein klinisch manifestes Prostatakarzinom verwandelt. Es ist jedoch unbestritten, dass Testosteron bei Männern mit lokal fortgeschrittenem und metastasierendem Prostatakarzinom das Wachstum stimuliert und die Symptome verschlechtert.

Vor einer Testosterontherapie muss das Risiko eines Patienten für ein Prostatakarzinom abgeschätzt werden; dazu gehören mindestens die digitale rektale Untersuchung (DRU) und die Messung des PSA (PSA) im Serum.

Derzeit liegen keine weiteren Daten vor, die gegen diese vorsichtige Vorgehensweise sprächen. Im Gegenteil, die unter Testosterontherapie neu auftretenden Prostatakarzinome scheinen mit derselben Inzidenz aufzutreten, wie bei unbehandelten Männern [34].

Testosteron nach Behandlung eines Prostatakarzinoms

Patienten, deren Prostatakarzinom erfolgreich behandelt wurde und die an den nachgewiesenen Symptomen eines Hypogonadismus leiden, sollte eine Testosterontherapie nach einem angemessenen

Zeitraum nicht vorenthalten werden, wenn es keine klinischen oder Laborzeichen mehr für die Erkrankung gibt.

Da eine Androgen-Entzugsbehandlung bei Prostatakarzinom zum Vollbild des Hypogonadismus inklusive metabolischem Syndrom, koronare Herzkrankheit, Osteoporose und Knochenfrakturen, ganz abgesehen von der verminderten Lebensqualität, führen kann [35], hat sich die Frage gestellt, ob eine derartige Therapie angesichts der Nebenwirkungen auf Dauer zu rechtfertigen ist. Hier hat sich die Meinung erhärtet, dass, wenn mindestens ein Jahr nach der erfolgreichen Behandlung keine Zeichen eines Rezidivs bestehen, und der Gleason-Score vor der Operation < 8 und das PSA < 10 ng/ml lag, eine Testosteronsubstitution gerechtfertigt erscheint [36, 37, 38]. Allerdings muss hier mit aller Vorsicht und unter ständiger Kontrolle vorangegangen werden, da große definitive Studien noch fehlen.

Testosteronbehandlung und Applikationsformen

Zur Substitutionstherapie sollten Präparate mit natürlichem Testosteron verwandt werden. Gegenwärtig erhältliche intramuskuläre, subdermale, transdermale, orale und bukkale Testosteronpräparate sind sicher und effektiv.

Da das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen (insbesondere eines erhöhten Hämatokrits oder eines Prostatakarzinoms) ein schnelles Absetzen der Testosteronsubstitution erforderlich macht, werden kurzwirkende Präparate vor langwirkenden Depotpräparaten bei der Erstbehandlung von LOH-Patienten bevorzugt.

An dieser Empfehlung hat sich grundsätzlich nichts geändert. In der Praxis stellt sich heraus, dass vorwiegend transdermale Gele und Testosteronundecanoat i.m. eingesetzt werden [39]. Bei den Gelen ist darauf zu achten, dass es nicht zu einem unbeabsichtigten Transfer durch Hautkontakt auf Kinder und Frauen

kommt. Über einige derartige Fälle mit Zeichen einer Androgenisierung bei Jungen, Mädchen und Frauen wurde berichtet [40, 41]. Die Gefahr sollte am geringsten bei Präparaten sein, die kurz nach dem Auftragen wieder abgewaschen werden können, da hier das Eindringen in die Haut in wenigen Minuten nach Applikation erfolgt [42].

Nebenwirkungen und Überwachung

Eine Testosteronbehandlung ist bei Männern mit Prostata- oder Mammakarzinom kontraindiziert.

Männer mit einer deutlichen Erythrozytose (Hämatokrit $> 52\%$; unbehandelter obstruktiver Schlafapnoe, unbehandelter schwerer Herzinsuffizienz sollten nicht mit Testosteron behandelt werden, bevor diese Komorbiditäten zurückgegangen sind. Während es noch nicht völlig geklärt ist, welcher kritische Grenzwert nicht überschritten werden sollte, kann eine Dosisanpassung und/oder ein gelegentlicher Aderlass erforderlich sein, um den Hämatokrit unter $52\text{--}55\%$ zu halten. Übergewichtige Männer tendieren häufiger zu unerwünschten Nebenwirkungen.

Die Gefahr einer Polyzythämie besteht vor allem bei älteren injizierbaren Testosteronpräparaten wie Testosteronenanthat, die zu unphysiologisch hohen Spitzenwerten im Serum führen und vor Testosteronundecanoat i.m. überwiegend eingesetzt wurden [43]. Diese Gefahr ist mit den moderneren Präparaten, die physiologische Serumspiegel erzeugen, geringer geworden. Allerdings bleibt zu beachten, dass ältere Männer im Vergleich zu jüngeren ebenso wie übergewichtige Männer empfindlicher auf Testosteron im Hinblick auf die Erythropoese reagieren [5] und daher grundsätzlich eine Behandlung bei älteren Männern mit niedrigeren Dosierungen als bei jüngeren hypogonadalen begonnen werden sollte. Obwohl Testosteron bei konventionell optimal behandelter Herzinsuffizienz durchaus einen zusätzlichen positi-

ven Effekt ausüben kann [44, 45], muss auch hier eine Überdosierung des Testosterons vermieden werden, die zum Aufsehen erregenden vorzeitigen Abbruch einer entsprechenden Studie geführt hat [46].

Schlussfolgerung und Ausblick

In den zehn Jahren, seit diese Empfehlungen erstmalig konzipiert wurden, hat unser Verständnis des Altershypogonadismus und die Möglichkeit der Behandlungen enorm zugenommen. Bei Anwendung dieser Kriterien weist der Altershypogonadismus eine deutlich niedrigere Inzidenz auf als ursprünglich vermutet (und von Pharmafirmen erhofft). So gingen Araujo et al (2007) [47] noch davon aus, dass 10–30% der über 60jährigen Männer betroffen sein könnten, während die EMAS von 3–5% der 60–79-jährigen ausgeht [48].

Zur Überraschung skeptischer Beobachter hat sich Testosteron in den letzten Jahren zu einem Biomarker für die generelle Gesundheit und die Lebenserwartung schlechthin herauskristallisiert. Diese Rolle des Testosterons wird inzwischen durch mehrere große epidemiologische Studien belegt [49, 50, 51, 52]. Aus dieser Beobachtung den Schluss zu ziehen, hypogonadale Patienten mit erniedrigten Testosteronwerten auch mit Testosteron zu substituieren, erhält zusätzliche Unterstützung durch die signifikant höhere Lebenserwartung bei substituierten im Gegensatz zu nicht-substituierten hypogonadalen Patienten [34].

Literatur

- Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Int J Androl.* 2005; 28: 125–127
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff R et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159: 507–514
Deutsche Übersetzung: Nieschlag E, Nieschlag S. Untersuchung, Behandlung und Überwachung des Altershypogonadismus (Late-onset hypogonadism) des Mannes: ISA-, ISSAM-, EAU-, EAA- und ASA-Empfehlungen. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 7: 60–66, 2010
- Zitzmann M, Nieschlag E. Der Altershypogonadismus des Mannes: Diagnose und Therapie. *Reproduktionsmedizin* 2002; 18: 241–246
- Morales A, Lunenfeld B; International Society for the Study of the Aging Male. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. *International Society for the Study of the Aging Male.* 2002; 5: 74–86
- Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4335–4343
- Wu FC, Tajar A, Pye SR et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 2737–2745
- Gooren LJ, Behre HM. Diagnosing and treating testosterone deficiency in different parts of the world: changes between 2006 and 2010. *Aging Male.* 2012; 15: 22–27
- Bhasin S, Pencina M, Jasuja GK et al. Reference ranges for testosterone in men generated using liquid chromatography tandem mass spectrometry in a community-based sample of healthy non-obese young men in the Framingham Heart Study and applied to three geographically distinct cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 2430–2439
- Sartorius G, Spasevska S, Idan A et al. Serum testosterone, dihydrotestosterone and estradiol concentrations in older men self-reporting very good health: the healthy man study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 77: 755–763
- Huhtaniemi IT, Tajar A, Lee DM et al. Comparison of serum testosterone and estradiol measurements in 3174 European men using platform immunoassay and mass spectrometry; relevance for the diagnostics in aging men. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166: 983–991
- Frost M, Wraae K, Nielsen TL et al. Similar reference intervals for total testosterone in healthy young and elderly men: results from the Odense Androgen Study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 78: 743–751
- Morris PD, Malkin CJ, Channer KS et al. A mathematical comparison of techniques to predict biologically available testosterone in a cohort of 1072 men. *Eur J Endocrinol.* 2004; 151: 241–249
- Rosner W, Auchus RJ, Azziz R et al. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 405–413
- Simoni M, Fanelli F, Roli L et al. Methodology for measuring testosterone, dihydrotestosterone and sex hormone-binding globulin in a clinical setting. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds.) *Testosterone: Action, deficiency, substitution.* 4th edition, Cambridge: Cambridge University Press; 2012: 60–86
- Schänzer W, Thevis M. Detection of illegal use of androgens and selective androgen receptor modulators. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (eds.) *Testosterone: Action, deficiency, substitution.* 4th edition, Cambridge, Cambridge University Press; 2012: 517–534

Die Zitate 16–52 können beim Autor angefordert werden.

Korrespondenz:

Prof. em. Dr. med. Dr. h. c.

Eberhard Nieschlag

Centrum für Reproduktionsmedizin

und Andrologie des Universitäts-

klinikum Münster

Eberhard.Nieschlag@ukmuenster.de



Phäochromozytom

Möglichkeiten der Labordiagnostik für Prädiktion des klinischen Befundes und der Genetik

M. Peitzsch¹, M. Gruber² und G. Eisenhofer^{1,2}

Phäochromozytome sind katecholaminproduzierende Tumoren, welche vom chromaffinen Gewebe des Nebennierenmarks abstammen. Von diesen werden die extra-adrenalen vorkommenden, ebenso neuroendokrinen Paragangliome unterschieden. Diese sind bevorzugt im sympathischen Nervengeflecht des Bauch- und Beckenbereiches, seltener im Thorax oder im Hals-Nacken-Bereich lokalisiert. Die meisten Phäochromozytome und Paragangliome treten sporadisch auf. Jedoch sind ca. 30% auf eine Keimbahnmutation in einem von mittlerweile 11 bekannten Suszeptibilitätsgenen zurückzuführen [1, 2].

Phäochromozytome und Paragangliome (PPGL) sind durch eine gesteigerte Katecholaminsekretion gekennzeichnet, deren Höhe und Muster sehr variabel sind. Die oft episodische Sekretion der Katecholamine erzeugt im klassischen Fall anfallartige Kopfschmerzen, Schwitzen, Tachykardie, Palpitationen und arteriellen Bluthochdruck. Diese Symptome müssen nicht regelhaft auftreten. Asymptomatische Verläufe sind möglich. Diese eher unspezifischen Leitsymptome erklären sich aus der unterschiedlichen kardiovaskulären sowie metabolischen Wirkung der gesteigerten Sekretion von Noradrenalin und Adrenalin in den Blutstrom. Im Falle des Nichterkennens bzw. Nichtbehandeln von PPGL können diese zu Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt, Myokardinfarkt ähnlicher Symptomatik (Tako-Tsubo-Syndrom), Schlaganfall oder im schlimmsten

Fall zum Tode führen. Folglich sollte beim Auftreten der genannten Symptome sowie bei behandlungsresistenter Hypertonie die Existenz eines PPGL bzw. das Auftreten eines Rezidivs bei entsprechender Vorerkrankung abgeklärt werden.

Weiterhin erfordert das Vorliegen eines adrenalen Inzidentaloms, eine bekannte prädisponierende familiäre Syndromerkrankung oder auch eine für PPGL positive Familienanamnese, eine biochemische Diagnostik.

Laborchemische Marker / Substanzen zur Diagnose von PPGL

Katecholamine, oder besser deren Metabolite, werden zur laborchemischen Diagnose von PPGL herangezogen. Hierbei ist durch das verbesserte Verständnis des Katecholaminmetabolismus in den letzten 10 Jahren ein Wechsel weg von der Messung der Katecholamine im Plasma und der Vanillinmandelsäure im Urin hin zur Messung der Metanephrine, den O-methylierten Metaboliten der Katecholamine zu verzeichnen. Die wohl wichtigste Ent-

¹ Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

² Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

deckung hierbei war die Katecholamin-O-Methyltransferase. Dieses Enzym kommt sowohl in Zellen des Nebennierenmarks als auch in Phäochromozytom-Tumorzellen vor. Dort wandelt es Noradrenalin zu Normetanephrin, Adrenalin zu Metanephrin und Dopamin zu 3-Methoxytyramin um [3]. In Patienten mit PPGL dominiert die O-Methylierung zu Metanephrinen gegenüber der üblicherweise stattfindenden intraneuronalen Desaminierung. Die kontinuierlich hohe intratumorale O-Methylierung führt in Patienten mit PPGL zu relativ hohen und vor allem kontinuierlichen Anstiegen der Metanephrine. Katecholamine hingegen werden teilweise nur episodisch oder in niedrigen Mengen sekretiert [4].

Die oben beschriebenen Zusammenhänge zeigen eine Überlegenheit der Metanephrine gegenüber den Katecholaminen als diagnostische Marker. Phäochromozytom-Experten empfehlen daher seit einem internationalen Treffen 2005: Wird ein Katecholaminüberschuss aufgrund klinischer Zeichen vermutet, sollte die initiale Diagnostik auf das Vorliegen von PPGL eine Messung der freien Metanephrine im Plasma oder/und den Sulfat-konjugierten Metanephrinen im Urin beinhalten [5]. Im Zuge dessen sind in den letzten Jahren verschiedene analytische Methoden sowohl etabliert als auch weiterentwickelt worden. Hierzu zählen vor allem die Anwendung der Flüssigchromatografie gekoppelt mit der Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) [6, 7]. Gegenüber der ursprünglichen Anwendung der HPLC mit elektrochemischer Detektion (HPLC-ECD) generiert diese Methode präzisere Ergebnisse und erlaubt einen höheren Probendurchsatz. Im Weiteren gibt es enzym-immunologische Verfahren, bei deren Anwendung allerdings mehr und mehr deutlich wird, dass sie gegenüber HPLC-ECD und LC-MS/MS-Methoden im Hinblick auf ihre Messgenauigkeit/-sicherheit unter-

legen sind. Dies wurde in internationalen Qualitätssicherungsprogrammen und anderen Studien durch vergleichsweise niedrig gemessene Konzentrationen an freien Metanephrinen demonstriert [8]. Daraus ergab sich 2011 auf einem weiteren Expertensymposium zum Phäochromozytom folgende Schlussfolgerung: Enzym-immunologische Verfahren sind ungeeignet für klinische screening-Protokolle, die zur biochemischen Detektion von Phäochromozytomen entwickelt wurden. Die Frage, welcher laborchemische Test überlegen ist, und damit generelle Anwendung finden sollte, bleibt bis dato unbeantwortet.

Trotz modernster Messtechniken wie der LC-MS/MS sind beide vorgeschlagenen Verfahren mit einigen präanalytischen Herausforderungen verbunden. Wie kürzlich gezeigt wurde, ist eine 20 bis 30-minütige Liegendpositionierung des Patienten sowie eine 12-stündige Nahrungskarenz vor der Blutabnahme Voraussetzung für eine adäquate Interpretation der Laborergebnisse [9]. Diese als obligatorisch anzusehenden präanalytischen Bedingungen sind ggf. im klinischen Alltag nicht immer zu realisieren. Daher kann ein Zurückgreifen auf die Sulfat-konjugierten Metanephrine, gemessen im 24-Stunden-Sammelurin, eine entsprechende Alternative darstellen. Hierbei ist allerdings anzumerken, dass es sich bei diesen um sogenannte Downstream-Metabolite der freien Metanephrine handelt. Sie werden durch eine Sulfotransferase hauptsächlich im Gastrointestinaltrakt gebildet. Die Messung der Sulfat-konjugierten Metanephrine erfolgt üblicherweise nach saurer Hydrolyse, welche in Abhängigkeit der Reaktionsbedingungen hinsichtlich pH-Wert und Temperatur variieren kann [10]. Verschärft wird das Problem durch das Fehlen kommerziell erhältlicher Standards. Diese könnten als Kalibratoren und interne Standards bei potentiell auftretende Probleme während der Probenvorbereitung

korrigierend wirken. Zusätzlich zeigte sich in den letzten Jahren mehrfach: Kommerziell erhältliche Qualitätskontrollmaterialien eignen sich nicht zur assay-Validierung hinsichtlich der Probenvorbereitung, da die entsprechenden Standardsubstanzen fehlen [7, 10]. Abhilfe hierfür könnte zukünftig durch die schwierigere, aber mittels moderner LC-MS/MS-Techniken mögliche Messung der freien Metanephrine im Urin geschaffen werden [7, 11].

Biochemische und molekularbiologisch-genetische Stratifizierung von PPGL

Obwohl ein Großteil der auftretenden PPGL sporadisch, d.h. nicht auf eine Keimbahnmutation zurückzuführen ist, resultiert ein signifikanter Anteil aus Keimbahnmutationen von inzwischen 11 bekannten Suszeptibilitätsgenen (Tab. 1) [1, 2]. Genexpressionsanalysen haben hierbei einen Zusammenhang zwischen Genexpression und biochemischem Phänotyp hervorgebracht. Diese folgt einer Zweiteilung hinsichtlich der Produktion oder Nichtproduktion von Adrenalin.

Die erste Gruppe (Cluster 1) beinhaltet Tumoren, die durch Mutationen im von-Hippel-Lindau-Gen (VHL) sowie durch Mutationen in Genen von Succinat-Dehydrogenase-Untereinheiten (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD) verursacht werden. Diese Tumorentität lässt sich in zwei Unterentitäten (VHL vs. SDHx) mit ebenfalls deutlich abgegrenzten Genexpressionsmustern sowie biochemischen Phänotypen unterteilen. Biochemisch ist dieses Cluster durch eine stark erhöhte Noradrenalin-Produktion sowie eine stark reduzierte Adrenalin-Ausschüttung gekennzeichnet. Dies sollte idealerweise durch die Betrachtung der freien Metanephrine im Plasma bewertet werden. Etwa 70% der Tumoren, die durch eine Mutation in einer der SDH-Untereinheiten (SDHB, SDHD) verursacht wurden, sind durch erhöhte Konzentrationen von 3-Methoxyty-

Tab.1 Phänotypische Merkmale erblich bedingter PPGL in Abhängigkeit des betroffenen Gens.

Gen	Chromosomale Lokation	Biochemischer Phänotyp	Prävalenz innerhalb PPGL	Tumorlokation	Neigung zu Malignität
<i>NF1</i>	17q11.2	MN oder MN und NMN	5 %	A ⁺⁺⁺	niedrig
<i>VHL</i>	3p25-26	NMN	5 %	A ⁺⁺⁺ , EA ⁺	niedrig
<i>RET</i>	10q11.2	MN oder MN und NMN	5 %	A ⁺⁺⁺	niedrig
<i>SDHD</i>	11q23	NMN und/oder MTY	4 %	KN ⁺⁺⁺ , EA+A ⁺	mittel
<i>SDHB</i>	1p36.13	NMN und/oder MTY	10 %	EA ⁺⁺⁺ , A+EA ⁺ , KN ⁺	hoch
<i>SDHC</i>	1q23.3	NMN und/oder MTY	<2 %	KN ⁺⁺⁺ , EA+A ⁺	niedrig
<i>SDHA</i>	5p15	NMN und/oder MTY	<1 %	KN ⁺⁺⁺ , EA+A ⁺	niedrig
<i>SDHAF2</i>	11q12.2	keine Daten verfügbar	<1 %	KN ⁺⁺⁺	niedrig
<i>TMEM127</i>	2q11.2	MN oder MN und NMN	<2 %	A ⁺⁺⁺	niedrig
<i>MAX</i>	14q23	NMN > MN (häufig normal)	2 %	A ⁺⁺⁺	niedrig/mittel
<i>HIF2A</i> *	14q21-q24				

MN: Metanephrin; NMN: Normetanephrin; MTY: 3-Methoxytyramin; *NF1*: Neurofibromatose Typ 1; *VHL*: von Hippel Lindau; *RET*: rearranged during transfection; *SDH*: Succinat-Dehydrogenase (Untereinheiten D, B, C, A); *SDHAF2*: SDH complex assembly factor 2; *TMEM127*: Transmembranprotein 127; *MAX*: MYC assoziierter Faktor X; *HIF2A*: Hypoxia Inducible Factor 2A; A: adrenales Phäochromozytom; EA: extra-adrenales Paragangliom; KN: Kopf-Nacken-Paragangliom

*erste Hinweise im Zusammenhang mit erblich bedingter Polyzythämie [2]

ramin, dem O-methylierten Metaboliten von Dopamin, gekennzeichnet. Dabei können ebenfalls deutlich erhöhte Konzentrationen von Normetanephrin beobachtet werden [12].

Die zweite Gruppe (Cluster 2) umfasst Tumore mit Mutationen im *RET* (rearranged after transfection), *NF1* (Neurofibromatosis Type 1) oder *TMEM127*-Gen (transmembranprotein 127). Diese sind vor allem durch eine gesteigerte Adrenalin-Produktion charakterisiert [12].

Die dargestellten Zusammenhänge oder Beziehungen zwischen dem Auftreten verschiedener Mutationen und dem zugehörigen biochemischen Phänotyp gewähren einen Einblick in die Biologie des Tumors. Diese stehen möglicherweise mit weiteren phänotypischen Besonderheiten wie der gesteigerten Neigung zur Metastasenbildung, der Tumorlokation oder dem geringeren Alter bei Erstdiagnose von Cluster 1-Tumoren gegenüber Cluster 2-Tumoren in Verbindung [12].

Der biochemische Phänotyp lässt Rückschlüsse auf eine ggf. vorliegende Mutation zu und kann somit Hinweise geben, welche Gene auf eine entsprechende Mutation getes-

tet werden sollten. Bei 11 möglichen Genen, welche für die Existenz eines PPGL verantwortlich sein können, hilft dies unnötige Analysen und damit Kosten zu vermeiden.

Personalisierte genetische Untersuchungen

Personalisierte medizinische Betreuung von PPGL-Patienten sollte aufgrund des hohen Anteils an vererblichen Tumoren grundsätzlich in Betracht gezogen werden. Um unnötige Tests zu vermeiden, sollte hierbei das Auftreten bestimmter klinischer Merkmale in die Überlegung, welche Gene zu testen sind, einbezogen werden. Hierzu ist auch die Betrachtung der familiären Vorgeschichte hinsichtlich eines PPGL hilfreich.

Das Auftreten von PPGL im Zusammenhang mit dem MEN2-Syndrom (Multiple Endokrine Neuroplasie 2) oder dem von-Hippel-Lindau-Syndrom ist weithin bekannt. Sollten sich klinische Anzeichen, wie das zusätzliche Auftreten eines Schilddrüsenkarzinoms oder eines Angioms in der Anamnese zeigen, steht die Untersuchung des *RET*-Gens und des *VHL*-Gens im Vorder-

grund. Hierbei gibt der biochemische Phänotyp weitere Hinweise. *VHL*-Mutationen führen nicht zur Ausbildung von Tumoren mit Adrenalin bzw. Metanephrin-Produktion. Im Gegensatz dazu sekretieren Phäochromozytome im Zusammenhang mit dem MEN2-Syndrom sowohl Noradrenalin als auch Adrenalin und deren Metabolite. Hierbei wäre das *RET*-Gen auf eine entsprechende Mutation zu testen. Das gehäufte Auftreten von sogenannten Café-au-lait-Flecken oder von Neurofibromen legt eine Mutation im Neurofibromatose-Typ1-Gen (*NF1*) nahe. In diesem Fall sind, wie auch beim Vorliegen einer *RET*-Mutation, die Katecholamin-Metabolite Metanephrin und Normetanephrin erhöht.

Bei fehlender PPGL-Vorerkrankung innerhalb der Familie sowie der Abwesenheit der o.g. klinischen Merkmale kann das Alter des Patienten prädiktiv für das Vorliegen eines genetischen Defekts sein. Grundsätzlich kann man hier annehmen, dass *VHL*-, *SDHB*- und *SDHD*-Mutationen im Vergleich zu *NF1*- und *RET*-Mutationen eher bei jüngeren PPGL-Patienten auftreten [13].

Tab.2 Leitlinien zur personalisierten Untersuchung bei Verdacht auf Vorliegen eines PPGL.

Anzeichen und Symptome eines Katecholamin-Überschusses
<ul style="list-style-type: none"> → Bestimmung von Normetanephrin und Metanephrin → geringer Anfangsverdacht (negative Testergebnisse schließen die Existenz eines katecholamin-produzierenden Tumors für gewöhnlich aus) → Falsch-Positive Testergebnisse möglich
Abdominale oder adrenale Inzidentalome
<ul style="list-style-type: none"> → Betrachtung von Tumorlokation und Tumorgroße → Adrenal – Bestimmung von Normetanephrin und Metanephrin → Extra-Adrenal – Bestimmung von Normetanephrin, Metanephrin und 3-Methoxytyramin → Hoher Anfangsverdacht (erhöhte Konzentrationen sind sehr verdächtig; bei Tumorgroßen < 1 cm, sind negative, bzw. nicht erhöhte Konzentration fragwürdig)
Prädisponierende erbliche Veranlagung oder identifizierte Keimbahnmutation
<ul style="list-style-type: none"> → routinemäßige biochemische Untersuchung in regelmäßigen Abständen → <i>RET</i>, <i>TMEM127</i>, <i>MAX</i>, (<i>NF1</i>) – Bestimmung von Normetanephrin und Metanephrin → <i>VHL</i> – Bestimmung von Normetanephrin → <i>SDHx</i> – Bestimmung von Normetanephrin und 3-Methoxytyramin → Hoher Anfangsverdacht (erhöhte Konzentrationen sind sehr verdächtig)
Vorgeschichte bezüglich PPGL
<ul style="list-style-type: none"> → routinemäßige biochemische Untersuchung in regelmäßigen Abständen → Beachtung/Vergleich von / mit Vorbefunden (inkl. 3-Methoxytyramin) → Hoher Anfangsverdacht (erhöhte Konzentrationen sind sehr verdächtig)

Weitere Faktoren bei der Identifizierung möglicher genetischer Defekte bei PPGL-Patienten sind die Tumorlokation, der biochemische Phänotyp sowie das Auftreten von Metastasen (Tab. 1). Bilaterale, adrenale Tumore und multifokale, extra-adrenale Tumore sind mit einem besonders hohen Risiko für das Auftreten von SDHx-Mutationen verknüpft. Beim Auftreten letzterer sollte eine mögliche Mutation in einem der Succinat-Dehydrogenase-Gene (SDHx) untersucht werden. In Verbindung mit erhöhten Konzentrationen von 3-Methoxytyramin sowie üblicherweise erhöhten Normetanephrin-Konzentrationen sollte hier vor allem SDHB- und SDHD-Mutationen nachgegangen werden. Dies ist besonders bedeutsam, da in mindestens 40% der betroffenen Patienten ein maligner Krankheitsverlauf gezeigt wurde [14]. Mutationen des *RET*-, *TMEM127*- sowie des *MAX*-

Gens sind dem gegenüber nur selten mit extra-adrenalen Tumoren verknüpft.

■ Schlussfolgerungen

Bluthochdruck sowie weitere klinische Anzeichen von PPGL wie paroxysmale Tachykardie, Kopfschmerzen, Schwitzen und Blässe sind zurückzuführen auf eine tumorale Produktion und Freisetzung von Katecholaminen. Patienten mit dieser Symptomatik sollten daher auf das Vorhandensein von PPGL geprüft werden.

Für eine erste Untersuchung wird die Bestimmung der freien Metanephrine im Plasma oder /und der Sulfat-konjugierten Metanephrine im Urin empfohlen. Beide Tests werden derzeit in diagnostischer Sensitivität und Spezifität als vergleichbar angesehen. Falsch-positiv erhöhte Normetanephrin-Konzentrationen lassen sich ggf. durch die

Anwendung eines Clonidin-Tests aufklären [15]. Bei Erhöhungen von Metanephrin und 3-Methoxytyramin wird eine Testwiederholung unter strenger Beachtung der präanalytischen Bedingungen empfohlen [9].

Circa 30% der PPGL-Erkrankungen werden durch Keimbahn-Mutationen verursacht. Daher sollte eine molekulargenetische Untersuchung personalisiert in die Diagnostik miteinbezogen werden (Tab. 2). Die molekulare Diagnostik sollte sorgfältig, hinsichtlich vorliegenden Hinweisen für eine Syndromerkrankung, in Abhängigkeit phänotypischer Besonderheiten (klinisches Erscheinungsbild, Erstmanifestations-Alter, Tumorlokalisierung) und des biochemischen Phänotyps (Tab. 1) ausgewählt werden.

Literatur

1. Eisenhofer G. Screening for Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Current Hypertension Reports* 2012; 14: 130–137
2. Taieb D, Yang C, Delenne B et al. First report of bilateral pheochromocytoma in the clinical spectrum of HIF2A-related polycythemia-paraganglioma syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013; 98: 908–913
3. Eisenhofer G, Keiser H, Friberg P et al. Plasma metanephrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1998; 83: 2175–2185
4. Eisenhofer G, Huynh TT, Hiroi M, Pacak K. Understanding catecholamine metabolism as a guide to the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2: 297–311
5. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 2007; 3: 92–102
6. Peitzsch M, Prejbisz A, Kroiss M et al. Analysis of plasma 3-methoxytyramine, normetanephrine and metanephrine by ultra performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry: utility for diagnosis of dopamine-producing metastatic pheochromocytoma. *Annals of Clinical Biochemistry* 2013; 50: 147–155
7. Peitzsch M, Pelzel D, Glockner S et al. Simultaneous liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of urinary free metanephrines and catecholamines, with comparisons of free and deconjugated metabolites. *Clin Chim Acta* 2013; 418: 50–58

8. Pillai D, Callen S. Pilot quality assurance programme for plasma metanephrines. *Annals of Clinical Biochemistry* 2010; 47: 137–142
9. Darr R, Pamporaki C, Peitzsch M et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma using plasma-free normetanephrine, metanephrine and methoxytyramine: importance of supine sampling under fasting conditions. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013
10. Simonin J, Gerber-Lemaire S, Centeno C et al. Synthetic calibrators for the analysis of total metanephrines in urine: Revisiting the conditions of hydrolysis. *Clinica Chimica Acta* 2012; 413: 998–1003
11. Boyle JG, Davidson DF, Perry CG, Connell JMC. Comparison of diagnostic accuracy of urinary free metanephrines, vanillyl mandelic acid, and catecholamines and plasma catecholamines for diagnosis of pheochromocytoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92: 4602–4608
12. Eisenhofer G, Tischler AS, de Krijger RR. Diagnostic Tests and Biomarkers for Pheochromocytoma and Extra-adrenal Paraganglioma: From Routine Laboratory Methods to Disease Stratification. *Endocrine Pathology* 2012; 23: 4–14
13. Eisenhofer G, Timmers HJ, Lenders JWM et al. Age at Diagnosis of Pheochromocytoma Differs According to Catecholamine Phenotype and Tumor Location. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 96: 375–384
14. Brouwers FM, Eisenhofer G, Tao JJ et al. High frequency of SDHB germline mutations in patients with malignant catecholamine-producing paragangliomas: Implications for genetic testing. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91: 4505–4509
15. Darr R, Lenders JW, Stange K et al. Diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: the clonidine suppression test in patients with borderline elevations of plasma free normetanephrine. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2013; 138: 76–81

Korrespondenz:*Dr. Mirko Peitzsch**Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin**Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden**Mirko.Peitzsch@uniklinikum-dresden.de*

Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten. Bei Lieferungen außerhalb [D] werden die anfallenden Versandkosten weiterberechnet. Schweizer Preise sind unverbindliche Preisempfehlungen.

Testen Sie Ihr Wissen

Schmerzmedizin – 1000 Fragen

Bernateck et al.

49,99 € [D]

51,40 €[A]/70 CHF

Idealer Begleiter für die Zusatzbezeichnung „Spezielle Schmerztherapie“ und hilfreich für ein sicheres Entscheiden in tagtäglichen Fällen

Jetzt bestellen!

Versandkostenfrei bestellen unter www.thieme.de/shop

 **Thieme**



Sechs Jahrzehnte Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie

H. Schatz

Die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) repräsentiert als wissenschaftliche Fachgesellschaft und Interessenvertretung all diejenigen, die auf dem Gebiete von Hormonen und Stoffwechsel forschen, lehren oder ärztlich tätig sind. Die Gründung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie erfolgte im Jahr 1953 in Hamburg (Abb. 1).

Der Arzt und Zoologe Arnold Adolph Berthold wird weltweit als Pionier der Endokrinologie betrachtet. Durch Entfernung und Replantation der Hoden bei männlichen Küken konnte er im Jahre 1849 in Göttingen zeigen, welche große Bedeutung hormonpro-

duzierende Drüsen für den Körper haben (Abb. 2). Auch die Väter der modernen Diabetologie, Paul Langerhans, Josef von Mering und Oskar Minkowski arbeiteten auf damals deutschem Gebiet (Abb. 3). Zu dieser Zeit war die Diabetologie noch eine Disziplin der Endokrinologie – und

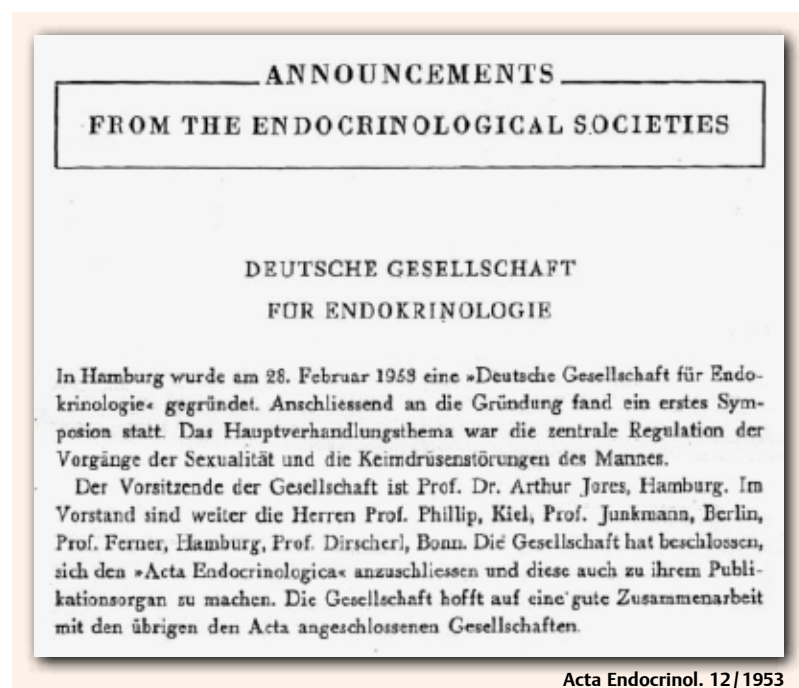


Abb. 1 Mitteilung der Gründung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie in den Acta Endocrinologica 1953.



Arnold Adolph Berthold
*1803 Soest, †1861 Göttingen

1849 in Göttingen: Kastration männlicher Küken hemmte deren Entwicklung. Nach Reimplantation der Hoden normale Entwicklung.



Gedenktafel in Göttingen

Abb. 2 Der Pionier der Endokrinologie: Arnold Adolph Berthold.

das ist in vielen Ländern der Welt bis heute noch so.

A. A. Berthold und P. Langerhans sind auch Namensgeber der höchsten Auszeichnungen für das Lebenswerk der deutschen Fachgesellschaften von Endokrinologie und Diabetologie, die Berthold-Medaille (Tab. 1) und die Langerhans-Medaille.

Gründung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie im Jahre 1953

Auf Vorschlag von Arthur Jores wurde 1953 in Hamburg die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) gegründet (Abb. 1). Im Jahre 1964 verselbständigte sich die Dia-

Tab. 1 Die Träger der Berthold-Medaille.

Berthold-Vorlesung und Medaille

Die höchste internationale Auszeichnung der Gesellschaft

1980: H. H. Simmer, USA	1998: G. Schütz, Heidelberg, Germany
1981: A. Prader, Zürich, Switzerland	1999: P. Czernichow, Paris, France
1982: <i>Keine Vorlesung im Archiv vorhanden.</i>	2000: S. W. J. Lamberts, Rotterdam, NL
1983: S. Reichlin, Arizona, USA	2001: R. Cone, Portland, USA
1984: J. T. Potts jr., Massachusetts, USA	2002: P. Gruss, Göttingen, Germany
1985: W. F. Ganong, San Francisco, USA	2003: W. B. Huttner, Dresden, Germany
1986: N. Josso, Paris, France	2004: I. Huhtaniemi, London, UK
1987: P. Franchimont, Liege, Belgien	2005: S. L. Berga, Pittsburgh, USA
1988: A. Ullrich, USA	2006: A. Dunaif, Chicago, USA
1989: A. Oksche, Giessen, Germany	2007: J. G. Verbalis, Washington, USA
1990: H. Studer, Bern, Switzerland	2008: R. Leibel, New York, USA
1991: D. Knorr, Gilching, Germany	2009: W. Scherbaum, Düsseldorf, Germany
1992: P. C. Scriba, München, Germany	2010: A. Grüters-Kieslich, Berlin, Germany
1993: K. Federlin, Giessen, Germany	2011: J. Köhrle, Berlin and H.-D. Röher, Düsseldorf, Germany
1994: L. E. Braverman, Boston, USA	2012: E. Nieschlag, Münster, Germany
1995: R. G. Edwards, Cambridge, UK	2013: B. Alloio, Würzburg, Germany
1996: S. A. Wells, Pennsylvania, USA	
1997: D. de Wied, Utrecht, NL	

betologie einem internationalen Trend folgend und es etablierte sich die Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) mit ihrem ersten Vorsitzenden Karl Oberdisse. Tab. 2 zeigt alle DGE-Präsidenten von 1953 bis heute.

Seit 1953 finden jährlich Symposien statt. Die Hauptthematik der ersten beiden Tagungen veranschaulicht Abb. 4. Die Besonderheit der DGE ist ihre Interdisziplinarität: Unter den Mitgliedern finden sich Internisten, Pädiater, Gynäkologen, Chirurgen, Neurochirurgen und Nuklearmediziner sowie klinische Chemiker, Biochemiker, Molekularbiologen, Zoologen und Genetiker. Diese Liste erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Im Jahre 1964 entstand in der Deutschen Demokratischen Republik (DDR) die Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen. Ihr erster Präsident war Konrad Seige. Nach der Wiedervereinigung Deutschlands verschmolz sie mit der DGE. Heute hat die DGE etwa 1600 ordentliche Mitglieder, dazu kommen außerordentliche Mitglieder aus den endokrinologischen Assistenzberufen, Seniorsmitglieder, korrespondierende Mitglieder und Ehrenmitglieder.

Endokrinologische Bücher und Zeitschriften

Das erste umfassende Lehrbuch der Endokrinologie von Artur Biedl erschien 1910 beim Verlag Urban & Schwarzenberg in deutscher Sprache. Das erste endokrinologische Fachblatt „Endokrinologie“ erschien im Jahre 1928. Dieses wurde 1964 offizielles Organ der Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen in der DDR und später in englischer Sprache als „Experimental and Clinical Endocrinology“ (Exp. Clin. Endocrinol.) weitergeführt. Für die DGE diente die Acta Endocrinologica als offizielles Publikationsorgan. Darin wurden auch die Abstracts der DGE-Symposien publiziert. Nach der deutschen Wiedervereinigung wählte man „Experi-



Paul Langerhans
*1847 Berlin, †1888 Funchal/Madeira



Josef von Mering
*1848 Köln, †1908 Halle/Saale



Oskar Minkowski
*1858 Kaunas/Lit., †1931 Fürstenberg

Abb. 3 Die Väter der Diabetologie: Paul Langerhans sowie Joseph von Mering und Oskar Minkowski (v.l.n.r.).

mental and Clinical Endocrinology“ als offizielles Organ der DGE. Im Jahre 2005 wurde diese Zeitschrift auch offizielles wissenschaftliches Organ der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG), unter Erweiterung des Titels auf „Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes“.

■ Gesellschaftsstruktur

Die Amtszeit des Präsidenten der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie beträgt heute drei Jahre, die des Tagungspräsidenten ein Jahr, dessen Aufgabe die Organisation des Jahressymposiums ist (Tab.2). Das Jahressymposium findet in der Regel an dessen Wirkungsort statt. Innerhalb der DGE besteht eine Akademie für Endokrinologische Weiterbildung, die sich derzeit reorganisiert. Neun Sektionen, drei Kommissionen und drei Arbeitsgruppen befassen sich mit den verschiedenen endokrinen Organen oder mit berufspolitischen und anderen Aspekten. Unsere Nachwuchsgruppierung stellt darunter die Arbeitsgemeinschaft „Young Active Research in Endocrinology“ (YARE) dar, junge, hochaktive Endokrinologen vom Doktorandenstadium bis zum 35. Lebensjahr. Es werden drei Register über endokrine Erkrankungen geführt. Die DGE betreibt eine Geschäftsstel-

le mit der Endoscience GmbH und eine Pressestelle, die derzeit beim Georg Thieme Verlag angesiedelt ist. Das „Industrieforum Hormone“ (IFH) unterstützt die Aktivitäten der DGE auf vielerlei Gebieten.

■ Auszeichnungen, Preise, Fellowships

Jährlich werden verschiedene Preise, Projektförderungen und Stipendien vergeben, die herausragende Arbeiten auf dem Gebiet „Hormone und Stoffwechsel“ auszeichnen. Die höchste Würdigung für das Lebenswerk eines in- und ausländischen Endokrinologen ist die Berthold-Vorlesung mit Verleihung der Berthold-Medaille. Bis zum 40. Lebensjahr können sich Forscher um den Schöller-Junkmann-Preis bewerben. Der Marius-Tausk-Förderpreis unterstützt die Forschungen von jüngeren Endokrinologen. Mit dem Dietrich-Knorr-Preis werden Nebennieren- und Gonadenuntersuchungen prämiert; auf dem Gebiet der Schilddrüse wird der Von Basedow-Preis vergeben. Neuroendokrinologische Forschung wird mit dem Ernst und Berta Scharrer-Preis ausgezeichnet, für Osteologen steht der Von Recklinghausen-Preis zur Verfügung. Es existierte auch ein MSD-Fellowship. Mit dem Novartis-Preis

Tab.2 Die Präsidenten der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie 1953–2013.

1953 – 1963: A. Jores
1963 – 1968: K. Oberdisse

Ein Jahr Amtszeit

beinhaltet auch die Organisation des Jahressymposiums

1969: J. Zander
1970: E. Tonutti
1971: J. Tamm
1972: H. L. Krüskemper
1973: H. Schriefers
1974: J. R. Bierich
1975: H. Karg
1976: H. Breuer
1977: G. Bettendorf
1978: E. F. Pfeiffer
1979: P. W. Jungblut
1980: J. Hammerstein
1981: H. Helge
1982: H. Breuer

Zwei, ab 1988 drei Jahre Amtszeit

mit wechselnden Vorsitzenden des Organisationskomitees der Jahressymposien

1983 – 1984: M. Breckwoldt
1985 – 1987: P. C. Scriba
1988 – 1990: W. Staib
1991 – 1993: E. Nieschlag
1994 – 1996: W. Wuttke
1997 – 1999: R. Ziegler
2000 – 2002: K. Voigt
2003 – 2005: H. Lehnert
2006 – 2008: Guder mann
2009 – 2011: A. Pfeiffer
2012 – 2014: J. Gromoll



Hamburg 1953

Zentrale Steuerung der Sexualfunktionen. Die Keimdrüsen des Mannes.

Goslar 1954

Stoffwechselwirkungen der Steroidhormone.

Abb. 4 Die ersten beiden Tagungsbände der DGE-Symposien 1953 und 1954.

werden jüngere Wissenschaftler bis zum 35. Lebensjahr geehrt, ebenso mit einem von der Firma Pfizer gesponsertem Fellowship.

Gegenwärtig wird im Vorstand der DGE über eine Neuordnung der Preise und Förderungen unserer Gesellschaft nachgedacht mit dem Ziel, eine neutrale, von Firmeninteressen möglichst unabhängige Verteilung der Auszeichnungen und der Preisgelder zu etablieren.

Das Konzept „Endokrinologie 2020“

Unter der derzeitigen Präsidentschaft von Prof. Gromoll wurde ein Konzept „Endokrinologie 2020“ erarbeitet, das aus drei Säulen besteht: Im Zentrum steht die Säule „Klinik, Praxis und Wissenschaft“, flankiert von den zwei Säulen „Strategie und Politik“ sowie „Finanzen und Organisation“. Das Programm für „Wissenschaft“ umfasst stärkere Interaktion mit der Deutschen Forschungsgemeinschaft, verstärkte Präsentation von Forschungsgruppierungen

innerhalb der DGE während der Jahrestagungen, Förderung junger Endokrinologen einschließlich der YARE-Gruppe – Young Active Research in Endocrinology – und verstärkte Wissenschaftspräsentation auf der Homepage der DGE.

Homepage der DGE

Der Homepage der DGE können weitere Details entnommen werden; insbesondere zu Struktur, Personen und Preisen. Ferner können alle Pressemitteilungen und Kurzbeiträge im DGE-Blog inklusive aller Kommentare der Leser und vieles andere nachgelesen werden.

Sie sind herzlich dazu eingeladen, www.endokrinologie.net anzuklicken!

Der Beitrag basiert auf einem Vortrag für die Deutsch-Russische Tagung über Endokrinologie und Diabetologie des Koch-Metschnikow-Forums in der Russischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften in Moskau, 24.–25. Oktober 2013.

*Korrespondenz:
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c.
Helmut Schatz
Mediensprecher der Deutschen
Gesellschaft für Endokrinologie
Direktor a. D. der Med. Univ.-Klinik
Bergmannsheil der Ruhr-Universität
Bochum
helmut.schatz@rub.de*