

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Diabetes • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse •
Pädiatrische Endokrinologie • Adipositas • Nebenniere • Mineralstoffwechsel und Knochen •
Neuroendokrinologie • Gynäkologische Endokrinologie

MEN-2-Syndrom: Was gibt es Neues?

K. Frank-Raue, F. Raue

Androgenmangel bei Frauen: Wann klinisch relevant?

C. Jaursch-Hancke

**Hypoglykämien:
Ein ernstzunehmendes Problem in der Diabetesbehandlung**

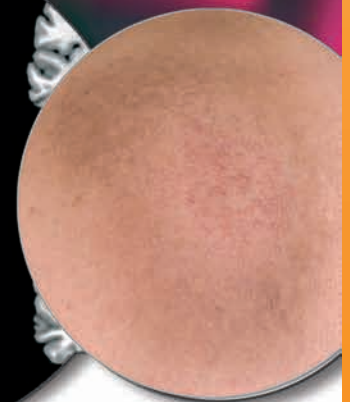
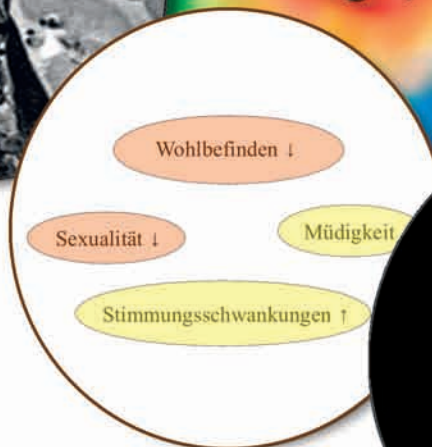
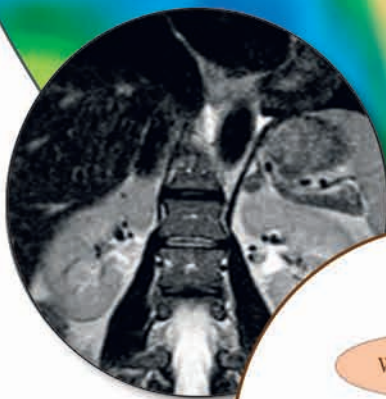
M. Krichbaum, B. Kulzer

**Herzerkrankungen bei Diabetes mellitus:
Auftreten, Diagnostik und Therapie**

B. Stratmann, D. Tschöpe

**Hypokalziämie und Hyperkalziämie:
Ätiologie, Klinik, Diagnose und Therapie**

K. Eller



Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

www.kup.at/klinendokrinologie

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH • VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT • A-3003 Gablitz

P. b. b. 082037833 M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz; Preis: EUR 10,-

Typ-2-Diabetes

Patienten fühlen sich bei der intensivierten Insulintherapie oft überfordert.



Lösungen von Lilly Diabetes
geben Ihren Patienten Zuversicht!

- Das bestdokumentierte analoge Mahlzeiteninsulin¹
- HumaPen® Luxura™ - exakt und zuverlässig²
- Umfassendes Service für Typ-2-Diabetiker³

Humalog®

insulin lispro (rDNA origin) injection

Fachkurzinformation siehe Seite 47

ATDBT00101, Dezember 2010

¹ Medline Pubmed Review, Dezember 2010; Suchkriterien: Insulin lispro, Insulin aspart, Insulin glulisine

² Gebrauchsanleitung HumaPen® Luxura™; Stand 2009

³ z.B. *Conversation Map*™ - "Beginn einer Insulintherapie"

Lilly

Antworten, auf die es ankommt.

Inhalt

Editorial	5
H. Dobnig	
ENDOKRINE ONKOLOGIE	
MEN-2-Syndrom: Was gibt es Neues?	8
K. Frank-Raue, F. Raue	
GYNÄKOLOGISCHE ENDOKRINOLOGIE	
Androgenmangel bei Frauen: Wann klinisch relevant?	12
C. Jaurisch-Hancke	
DIABETES	
Hypoglykämien: Ein ernstzunehmendes Problem in der Diabetesbehandlung	18
M. Krichbaum, B. Kulzer	
Herzerkrankungen bei Diabetes mellitus: Auftreten, Diagnostik und Therapie	26
B. Stratmann, D. Tschöpe	
ADIPOSITAS	
Neuroimaging-Verfahren in der Adipositasforschung	32
S. Kabisch, H. Schlögl, A. Villringer, M. Stumvoll	
MINERALSTOFFWECHSEL	
Hypokalziämie und Hyperkalziämie: Ätiologie, Klinik, Diagnose und Therapie	40
K. Eller	
RUBRIKEN	
Ein Hormon stellt sich vor	
Melatonin: Das Zirbeldrüsenhormon	46
F. Waldhauser	
Klinische Vignette	
Primärer Hyperaldosteronismus: Vom Verdacht zur gar nicht so einfachen Diagnose	48
B. Schmidbauer, G. Höfle	
Pharma-News	50
Impressum	51
Hinweise für Autoren	51

Titelbildnachweise (v. l. n. r.):

1. G. Höfle. Seite 42, Abbildung 1, Nebennieren-Magnetresonanztomographie. 13 mm im Durchmesser haltende, hypointense Raumforderung (weißer Pfeil) kaudal in der linken Nebenniere („Opposed-phase“-Sequenzen); **2.** C. Jaurisch-Hancke. Seite 13, Abbildung 1, Klinische Symptomatik des Androgenmangels bei Frauen („Female Androgen Insufficiency Syndrome“ [FAIS], „Hypoactive Sexual Desire Disorder“ [HSDD]); **3.** S. Kabisch. Seite 34, Abbildung 1, Bedeutende Hirnareale mit Einfluss auf Essverhalten und Gewichtsregulation. Farblich hervorgehobene Bereiche kartieren die Hirnstrukturen anhand der Wahrscheinlichkeit für deren Lokalisation im jeweiligen Areal (so genannte „probability maps“), bezugnehmend auf Daten aus dem „Harvard-Oxford Cortical and Subcortical Structural Atlas“ (<http://www.cma.mgh.harvard.edu>). Bild erstellt mit MRICron; **4.** K. Frank-Raue, F. Raue. Seite 9, Abbildung 1, Kutaner Lichen amyloidosis.

Schilddrüsenthherapie – passgenau und individuell

Euthyrox[®]
Levothyroxin

25 µg

50 µg

75 µg

88 µg

100 µg

112 µg

125 µg

137 µg

150 µg

175 µg

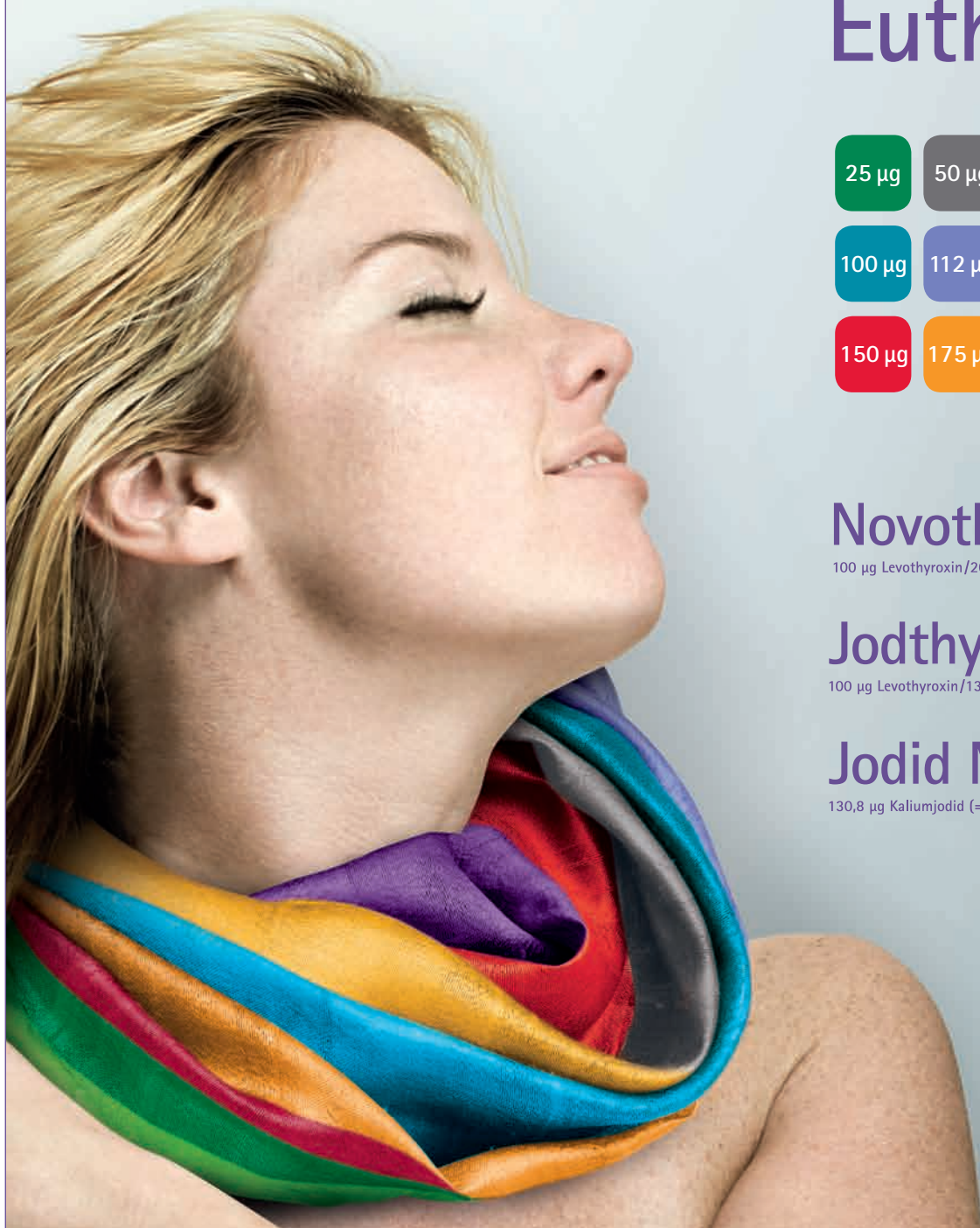
200 µg



Novothyral[®]
100 µg Levothyroxin/20 µg Liothyronin

Jodthyrox[®]
100 µg Levothyroxin/131 µg Kaliumjodid (=100 µg Jod)

Jodid Merck[®]
130,8 µg Kaliumjodid (=100 µg Jod)



Fachkurzinformation siehe Seite 6

EU-11/05-CMC-5-D

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Die vorliegende Ausgabe des *Journals für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* ist wieder ein gelebter Beweis für die Diversität unseres Faches und beinhaltet klinisches State-of-the-Art-Wissen, translationale Forschung sowie auch angewandte Endokrinologie am Patienten.

Im ersten Beitrag behandeln **K. Frank-Raue** und **F. Raue** die Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 und die nun immer besser bekannten Aspekte der „Genotyp-Phänotyp“-Beziehungen dieser Erkrankung, die für die klinische Beurteilung und auch Prognose des einzelnen Patienten für den betreuenden Arzt fundamentale Bedeutung erlangt haben. Bei jedem Patienten mit diagnostiziertem primärem Hyperparathyreoidismus, medullärem Schilddrüsenkarzinom oder Phäochromozytom schwebt das MEN-2 wie ein „Damoklesschwert“ über dem diagnostischen Urteil des Endokrinologen. Eine diesbezügliche Fortbildung ist für einige Leser sicher willkommen.

Auch der Androgenmangel bei Frauen geistert als immer wieder interessierendes Thema seit Jahren durch die endokrinologischen Gazetten. Was die Substitution bei Frauen mit gesichertem Androgenmangel aus heutiger Sicht bringt und ab wann sich eine Substitution tatsächlich als Therapieoption aufdrängt, ist nachzulesen im Artikel von **C. Jaursch-Hancke**.

M. Krichbaum sensibilisiert für die breitere Problematik der Hypoglykämie und beschreibt anschaulich die Dynamik der Entstehung der Hypoglykämiewahrnehmungsstörung beim Typ-1-Diabetiker. Kernpunkt ist dabei, dass sich Hypoglykämiedefinitionen stoffwechselgesunder Menschen nur bedingt auf Patienten mit Diabetes mellitus anwenden lassen, deren gegenregulatorische Systeme bei anderen Schwellenwerten „einspringen“. Für den interessierten Leser werden auch Strategien dargestellt, mit deren Hilfe eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung behandelt werden kann.

Der Beitrag von **B. Stratmann** und **D. Tschöpe** fasst sehr gelungen die verschiedenen Störfaktoren zusammen, die letztlich zusammenwirken und beim herzkranken Diabetiker ein sehr spezielles ätiologisches Risikofeld ergeben. Das Gebot der Stunde ist die umfassende und vor allem frühzeitige kardiovaskuläre Risikointervention – ein Vorgehen, das durch neue Studienergebnisse unterstrichen wird.

Ein Artikel der „anderen Art“ ist derjenige von **S. Kabisch, H. Schlögl, A. Villringer** und **M. Stumvoll**, der den Leser in die komplexe und sicherlich neue Welt der Neuroimaging-Methoden eintauchen lässt. So beschreibt er z. B. kleine hochspezifische „Feuerwerke“ im Kopf, die unser Hunger- oder Sättigungsgefühl in den unterschiedlichen Qualitäten darstellen. Bei aller Tiefe dieses Artikels lassen die Ausführungen erahnen, dass für die Forschung auf diesem Gebiet damit erst ein Anfang gemacht ist.

K. Eller fasst das große Kapitel der vielfältigen Entstehungsmöglichkeiten der Hyper- und Hypokalziämie übersichtlich zusammen – ein Artikel, auf den man vielleicht auch gerne zurückgreift, wenn bei einem konkreten Patienten differenzialdiagnostische Überlegungen anzustellen sind.

Melatonin und Jetlag: Ja, diese klinische Assoziation kennen viele von uns. Gibt es jedoch eindeutige physiologische Funktionen des Zirbeldrüsenhormons beim Menschen? Lesen Sie in dem Artikel von **F. Waldhauser** nach, der dankenswerterweise für uns einen „Steckbrief“ zu diesem nur selten publizierten Hormon zusammengestellt hat.

In der klinischen Vignette von **B. Schmidbauer** und **G. Höfle** geht es um den Fall einer Patientin mit Hyperaldosteronismus, der zwar anfänglich allen „klar“, es aber letzten Endes doch nicht war. Wie ging es weiter?

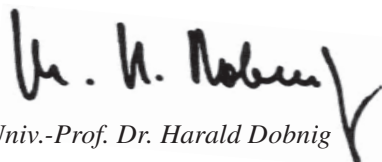


Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig

Ich wünsche Ihnen beim Durchblättern dieses Heftes wieder viele „Haltestationen“, die Ihr Interesse wecken und vielleicht Anregungen für Ihren nächsten Fall bieten können.

Mit besten Grüßen

Ihr,



Ao. Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig

Herausgeber/Chefredaktion:

H. Dobnig, Graz
A. Luger, Wien

Wissenschaftlicher Beirat:

A. Fahrleitner-Pammer, Graz	A. Jungwirth, Salzburg	P. Mikosch, Wien
A. Giuliani, Graz	E. Knosp, Wien	S. Schwarz, Innsbruck
G. Häusler, Wien	M. Krebs, Wien	G. Wolf, Graz

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4

Euthyrox® 25 µg – Tabletten, **Euthyrox® 50 µg** – Tabletten, **Euthyrox® 75 µg** – Tabletten, **Euthyrox® 88 µg** – Tabletten, **Euthyrox® 100 µg** – Tabletten, **Euthyrox® 112 µg** – Tabletten, **Euthyrox® 125 µg** – Tabletten, **Euthyrox® 137 µg** – Tabletten, **Euthyrox® 150 µg** – Tabletten, **Euthyrox® 175 µg** – Tabletten, **Euthyrox® 200 µg** – Tabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** 1 Tablette Euthyrox 25 Mikrogramm enthält 25 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 50 Mikrogramm enthält 50 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 75 Mikrogramm enthält 75 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 88 Mikrogramm enthält 88 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 100 Mikrogramm enthält 100 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 112 Mikrogramm enthält 112 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 125 Mikrogramm enthält 125 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 137 Mikrogramm enthält 137 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 150 Mikrogramm enthält 150 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 175 Mikrogramm enthält 175 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. 1 Tablette Euthyrox 200 Mikrogramm enthält 200 Mikrogramm Levothyroxin-Natrium. **Sonstige Bestandteile:** Enthält Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Euthyrox 25–200 Mikrogramm: – Therapie der benignen Struma mit euthyreoter Funktionslage – Prophylaxe einer Rezidivstruma nach Resektion einer Struma mit euthyreoter Funktionslage, abhängig vom postoperativen Hormonstatus – Schilddrüsenhormonsubstitution bei Hypothyreose - Suppressionstherapie bei Schilddrüsenmalignom; Euthyrox 25–100 Mikrogramm: – Begleittherapie bei thyreostatischer Behandlung einer Hyperthyreose; Euthyrox 100/150/200 Mikrogramm: – diagnostischer Schilddrüsen-suppressionstest. **Gegenanzeigen:** – Unverträglichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile – Unbehandelte Nebennierenrindeninsuffizienz, unbehandelte Hypophyseninsuffizienz und unbehandelte Hyperthyreose. – Eine Therapie mit Euthyrox darf nicht begonnen werden bei akutem Myokardinfarkt, akuter Myokarditis und akuter Pankarditis. – Eine Begleitbehandlung mit Levothyroxin und Thyreostatika bei Hyperthyreose ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Schilddrüsenhormone, ATC-Code: H03AA01. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Maisstärke, Croscarmellose-Natrium, Gelatine, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbabasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: September 2010

Novothyral – Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 100 µg Levothyroxin-Natrium (T₄, L-Thyroxin-Natrium) und 20 µg Liothyronin-Natrium (T₃, L-Triiodthyronin-Natrium). **Sonstige Bestandteile:** Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** – Non- oder Low-Responder unter L-Thyroxintherapie bei allen Formen der Hypothyreose. – Bei Patienten mit Struma oder Rezidivprophylaxe nach Strumektomie bzw. Suppressionstherapie nach Therapie eines Schilddrüsenkarzinoms, bei denen eine Störung der Konversion von T₄ zu T₃ in der Körperperipherie auf Grund von niedrigen T₃-Konzentrationen im Serum vermutet wird. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile – unbehandelte Hyperthyreose jeglicher Genese – unbehandelte Nebennierenrindeninsuffizienz – unbehandelte Hypophyseninsuffizienz – Myocardinfarkt – Angina pectoris – Myocarditis, Pancarditis – tachykarde Herzinsuffizienz – Herzrhythmusstörungen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Schilddrüsenhormone, Kombination aus Levothyroxin und Liothyronin, ATC-Code: H03AA03. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Gelatine, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbabasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: Dezember 2010

Jodthyrox – Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 100 µg Levothyroxin-Natrium und 131 µg Kaliumiodid, entsprechend 100 µg Iod. **Anwendungsgebiete:** – Behandlung der Struma mit bestehendem Iodmangel – Rezidivprophylaxe nach Operation einer Iodmangelstruma. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile – autonome Areale bzw. Adenome der Schilddrüse – Struma nodosa – Hyperthyreose jeglicher Genese - nicht kompensierte Nebennierenrindeninsuffizienz – Myocardinfarkt – Angina pectoris – Myocarditis, Pancarditis – tachykarde Herzinsuffizienz – Herzrhythmusstörungen – echte Iodallergie – Dermatitis herpetiformis Duhring. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Schilddrüsenhormone, ATC-Code: H03AA. **Liste der sonstigen Bestandteile:** mikrokristalline Cellulose, Gelatine, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbabasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: Jänner 2011

Jodid „Merck“ 100 µg – Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 130,8 µg Kaliumiodid, entsprechend 100 µg Iod. **Sonstige Bestandteile:** Enthält 83,8 mg Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Behandlung des Iodmangelkropfes bei Neugeborenen und Kindern. **Gegenanzeigen:** – manifeste Hyperthyreose – latente Hyperthyreose bei einer Dosierung über 150 µg Iodid/Tag – autonomes Adenom der Schilddrüse sowie fokale und diffuse Schilddrüsenautonomien – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Schilddrüsen-therapeutika, Iodtherapie, ATC-Code: H03CA. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Magnesiumstearat, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Maisstärke, Cellulosepulver, Lactose-Monohydrat. **Inhaber der Zulassung:** Merck GmbH, Zimbabasse 5, 1147 Wien. **Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: Dezember 2008

Sandostatin® Sandostatin® LAR®



STRENGTH, BUILT ON EVIDENCE

MEN-2-Syndrom: Was gibt es Neues?

K. Frank-Raue, F. Raue

Kurzfassung: Die multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN-2) ist eine autosomal dominant vererbte Krebserkrankung. Die Erkrankung wird durch eine Mutation im RET-Protoonkogen bedingt, die Mutationen führen zur Aktivierung des Onkogens. Drei verschiedene klinische Subtypen der MEN-2 sind bekannt: die MEN-2A, die MEN-2B und das familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinom (FMTC). Jede spezifische RET-Mutation induziert einen eigenen Phänotyp mit unterschiedlichem klinischem Verlauf. Bei Genträgern der RET-Mutation ist eine altersabhängige Entwicklung von der normalen C-Zelle über die prä maligne C-Zell-Hyperplasie (CCH) zum medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC) bis hin zur Metastasierung belegt. Die Zeitdauer dieser Entwicklung sowie auch die Penetranz und Aggressivität der Erkrankung hängen ganz wesentlich von der Lokalisation der Mutation (Genotyp) ab, die eine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation aufweist. Die Empfehlungen zum Zeitpunkt der prophylaktischen Thyreoidektomie

bei Genträgern berücksichtigen das Risikopotenzial der verschiedenen Mutationen, die in 4 Risikogruppen kategorisiert werden. Die günstige Prognose des MTC bei frühzeitiger Therapie unterstreicht die Bedeutung der molekulargenetischen Analyse des RET-Protoonkogens bereits im Kindesalter beim hereditären MTC.

Schlüsselwörter: hereditäres medulläres Schilddrüsenkarzinom, multiple endokrine Neoplasie Typ 2, RET-Protoonkogen

Abstract: Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 (MEN-2): An Update. Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN-2) is an autosomal dominant hereditary cancer syndrome. The disorder is caused by missense mutations of the RET proto-oncogene that result in their gain of function. Three distinct clinical subtypes of MEN-2 are characterized: MEN-2A, MEN-2B, and familial MTC (FMTC). The precise RET mutations may suggest a predilection toward a particular

phenotype and clinical course. In RET mutation carriers, an age-related progression has been documented from normal C-cells to premalignant C-cell hyperplasia (CCH) and finally to MTC with or without cervical lymph node metastases. The time required for this neoplastic development as well as penetrance and aggressiveness of disease mainly depends on the specific RET mutation with a strong genotype-phenotype correlation. Recommendations for the timing of prophylactic thyroidectomy are based upon a model that utilizes these genotype-phenotype correlations to stratify mutations into 4 risk levels. The excellent prognosis for MTC diagnosed at its earliest stage underscores the importance of early diagnosis by RET mutation analysis for hereditary MTC. **J Klin Endokrinol Stoffw 2011; 4 (3): 8–11.**

Key words: hereditary medullary thyroid carcinoma, multiple endocrine neoplasia, RET proto-oncogene

■ Einleitung

Das gemeinsame Auftreten eines medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) mit einem Phäochromozytom und/oder einem primären Hyperparathyreoidismus oder ein familiär gehäuftes Auftreten eines MTC ist typisch für eine multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN-2, OMIM171400). Das MEN-2-Syndrom hat eine geschätzte Häufigkeit von 1:30.000 mit mehreren 1000 publizierten Familien weltweit. Das hereditäre MTC kommt in 3 verschiedenen phänotypischen Ausprägungsformen vor, die sich bezüglich Häufigkeit, Genetik, Alter bei klinischer Manifestation, Assoziation mit anderen Tumoren, Aggressivität und Prognose unterscheiden [1–3] (Tab. 1):

- MEN-2A (Sipple-Syndrom): Charakterisiert durch MTC, uni- oder bilaterale Phäochromozytome, primären Hyperparathyreoidismus auf dem Boden einer Vier-Drüsen-Hyperplasie mit Manifestation des MTC im Jugendalter (Häufigkeit bezogen auf hereditäres MTC: 60 %).
- MEN-2B: assoziiert mit MTC, uni- oder bilateralen Phäochromozytomen und phänotypisch richtungsweisender zentrofazialer und intestinaler Ganglioneuromatose sowie marfanoidem Habitus mit Manifestation z. T. im Säuglingsalter [4] (Häufigkeit bezogen auf hereditäres MTC: 5 %).
- FMTC: familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom mit überwiegend alleinigem Auftreten eines MTC bei min-

destens 2 Familienangehörigen mit Manifestation meist im Erwachsenenalter und nur selten Auftreten eines Phäochromozytoms oder primären Hyperparathyreoidismus [5] (Häufigkeit bezogen auf hereditäres MTC: 35 %, mit steigender Tendenz).

■ Medulläres Schilddrüsenkarzinom

Leittumor aller familiären Varianten ist das MTC, eine maligne Entartung der parafollikulär gelegenen C-Zellen der Schilddrüse. Das MTC betrifft ca. 8 % aller malignen Schilddrüsensentumoren, wobei Männer und Frauen nahezu gleich häufig betroffen sind mit einer Inzidenz von 0,3/100.000. 70–75 % aller MTC sind sporadisch, 25–30 % sind hereditär im Rahmen der MEN-2, der Erbgang ist autosomal dominant, die Prävalenz 1–10/100.000. Während sich das sporadische MTC klinisch meist zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr präsentiert, entwickelt sich die hereditäre Variante mit unterschiedlicher Penetranz: bei der MEN-2B schon im ersten Lebensjahr, bei der MEN-2A meist im zweiten Lebensjahrzehnt und bei der FMTC im vierten Lebensjahrzehnt. Nicht alle genetisch Betroffenen entwickeln ein MTC, insbesondere bei der FMTC-Variante gibt es sehr milde Formen mit geringer Penetranz [1].

Der Indexfall einer familiären Variante des MTC wird häufig erst als Zufallsbefund bei der histologischen Aufarbeitung eines Strumaresektats entdeckt. Klinisch präsentiert sich das MTC wie die übrigen Schilddrüsenkarzinome mit Schwellung im Halsbereich (Schilddrüsenknoten oder zervikale Lymphknoten) oder wird im Rahmen der Diagnostik von Schilddrüsenknoten (Feinnadelpunktion, Kalzitonscreening) präoperativ diagnostiziert. Selten führen Zeichen eines fortgeschrittenen Karzinoms wie therapieresistente Durchfälle oder Komplikationen durch Fernmetastasen (Leber, Lunge, Knochen) zur

Eingelangt am 21. Oktober 2010; angenommen nach Revision am 8. Dezember 2010; Pre-Publishing Online am 17. Jänner 2011

Aus der Endokrinologischen Praxis/dem Molekulargenetischen Labor, Heidelberg, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Karin Frank-Raue, Endokrinologische Gemeinschaftspraxis, Molekulargenetisches Labor, D-69120 Heidelberg, Brückenstraße 21; E-Mail: karin.frankraue@raue-endokrinologie.de

Tabelle 1: Klinische Klassifikation der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 (MEN-2), des familiären medullären Schilddrüsenkarzinoms (FMT) sowie Häufigkeit assoziierter Tumoren und Auftreten anderer Erkrankungen

Subtyp	% aller hereditären MTC	Typisches Alter bei Erstmanifestation	MTC (%)	Phäochromozytom	pHPT (%)	Assoziierte Erkrankungen
MEN-2A	56	10	100	50	25	Kutaner Lichen amyloidosis M. Hirschsprung
MEN-2B	9	2	100	50		Ganglioneuromatose Marfanoider Habitus
FMT	35	30	95			Sehr selten

SD: Schilddrüse; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; pHPT: primärer Hyperparathyreoidismus

Diagnose. Bei Schilddrüsenkarzinomen in der Familie oder familiärem Auftreten assoziierter Tumoren (Phäochromozytom oder primärer Hyperparathyreoidismus) oder multiplem Auftreten der assoziierten Tumoren (bilaterale Phäochromozytome, Vier-Drüsen-Hyperplasie der Epithelkörperchen) ist an ein hereditäres MTC zu denken.

■ Phäochromozytom

Da in der Reihenfolge der klinischen Manifestationen das MTC meist an erster Stelle steht und nur 50 % der MEN-2-Patienten ein Phäochromozytom entwickeln, fallen Indexpatienten selten primär über ein Phäochromozytom auf. Klinisch unterscheidet sich das Phäochromozytom bei Indexpatienten im Rahmen der MEN-2 nicht von der sporadischen Form mit Herzrasen, Hypertonie, Kopfschmerzen und Schweißneigung. Bei familiär auftretenden, sich häufig bilateral entwickelnden Phäochromozytomen ist differenzialdiagnostisch neben der MEN-2 auch an das von Hippel-Lindau-Syndrom und Paragangliom-Syndrom zu denken. Weitere klinische, laborchemische und molekulargenetische Untersuchungen erleichtern die Zuordnung. Nicht diagnostizierte und/oder therapierte Phäochromozytome stellen immer wieder eine Todesursache (im Rahmen von Narkose, Unfall, Schwangerschaft) bei MEN-2-Patienten dar.

■ Primärer Hyperparathyreoidismus

Selten fällt ein MEN-2-Patient primär durch einen primären Hyperparathyreoidismus auf, der sich nur in 10–20 % der MEN-2-Patienten entwickelt. Er verläuft meistens asymptomatisch. Bei rezidivierendem Hyperparathyreoidismus und multiplen Adenomen/Hyperplasien sollte man an sowohl an eine MEN-1- als auch an eine MEN-2-Erkrankung denken.

■ Seltene Manifestationen

Patienten mit MEN-2B entwickeln im frühen Kindesalter ein MTC und bilaterale Phäochromozytome, aber keinen primären Hyperparathyreoidismus. Typisch und pathognomonisch für die MEN-2B sind neben dem marfanoiden Habitus die zentrofazial betonten Schleimhautneurome an Lippe, Zunge und Augenlidern und die intestinale Ganglioneuromatose, die zu Phasen von Konstipation und Diarrhö führen kann. Differenzialdiagnostisch ist bei letzteren Beschwerden an eine Hirschsprung'sche Erkrankung zu denken, da die Aganglionose ähnlich wie die Ganglioneuromatose zu vergleichbaren Darmbeschwerden führen kann. Meist erlaubt aber die typi-



Abbildung 1: Kutaner Lichen amyloidosis.

sche Fazies die Blickdiagnose einer MEN-2B. Als frühester klinischer Hinweis auf eine MEN-2B wird die fehlende Tränenproduktion schon im Säuglingsalter beschrieben [6]. Bei MEN-2A-Patienten kann eine symmetrische, juckende erythematöse Hautveränderung zwischen den Schulterblättern (Lichen amyloidosis) vorkommen. Hiervon sind ca. 30 % der Genträger einer Mutation im Kodon 634 betroffen (Abb. 1).

■ Genotyp der MEN-2: RET-Protoonkogen, Struktur, Funktion, Mutationen

Ursache für das autosomal dominant vererbte MEN-2-Syndrom ist eine Keimbahnmutation im RET-Protoonkogen auf Chromosom 10q11.2, das für einen membranständigen Tyrosinkinase-Rezeptor kodiert [7, 8]. Die physiologische Aktivierung des Rezeptors erfolgt durch Bindung von Liganden und führt zu einer Zellproliferation. Der RET-Rezeptor wird in neuroendokrinen Zellen wie C-Zellen, Nebennierenmarks-Ganglien- und Nebenschilddrüsenzellen exprimiert. Punktmutationen in den RET-Protoonkogen-Exons 5, 8, 10, 11 und 13–16 führen zu einer spontanen und dauernden Aktivierung des RET-Rezeptors ohne Ligandenbindung und damit zu einer Aktivierung der Postrezeptor-Signalkaskade, die u. a. für die Proliferation der neuroendokrinen Zellen verantwortlich ist. In sporadischen Tumoren lassen sich häufig somatische Mutationen im RET-Protoonkogen nachweisen, sodass eine analoge Pathogenese auch für das sporadische Karzinom angenommen werden kann [9].

Als Vorstufe bzw. Präkanzerose des hereditären MTC kann die C-Zell-Hyperplasie, definiert als multifokale Proliferation der C-Zellen parafollikulär, gelten. Der Übergang von der C-Zell-Hyperplasie zum C-Zell-Karzinom ist fließend, das Nebeneinander von multifokaler Hyperplasie und kleinen Karzinomherden ist typisch für die familiäre Variante des MTC. Ähnlich kommt es zur Proliferation von Nebennierenmark-, Nebenschilddrüsen- und Ganglienzellen.

Die Mutationen liegen in der extrazellulären Region (Exons 5, 8, 10 und 11) sowie in der intrazellulären Tyrosinkinase-Domäne (Exons 13–16) des RET-Gens [2]. Bisher sind > 50 verschiedene Mutationen in den diversen MEN-2-Familien bekannt. In nahezu allen Familien mit MEN-2 (95–98 %) ließen sich Keimbahnmutationen im RET-Gen nachweisen [10]. Diese Keimbahnmutationen im Bereich des RET-Protoonkogens lassen sich in der DNA peripherer Lymphozyten nachweisen und dienen als genetischer Marker. Zwischen dem Genotyp (Art und Lage der Punktmutation im RET-Protoonkogen) und dem Phänotyp (klinisches Erscheinungsbild) findet sich eine Korrelation, die am deutlichsten bei der Kodon-918-Mutation ausgeprägt ist, die für ca. 95 % aller MEN-2B verantwortlich

zeichnet. Mutationen für MEN-2A findet man am häufigsten in den Exons 10 und 11 mit Mutationen im Kodon 634 assoziiert, während Mutationen, die mit einer FMTC einhergehen, zunehmend in den Exons 13–15 gefunden werden [10, 11] (Tab. 2).

■ Neue Risikoeinstufung der RET-Mutationen und empfohlenes Alter bei prophylaktischer Thyreoidektomie

Die einzige Möglichkeit Patienten mit MTC zu heilen, ist die operative Therapie. Das multizentrische und bilaterale Auftreten des MTC bei der hereditären Form macht eine totale Thyreoidektomie nötig. Idealerweise sollte eine „prophylaktische“ Thyreoidektomie bei einem klinisch asymptomatischen Genträger einer RET-Mutation vor der Entwicklung eines medullären Karzinoms durchgeführt werden, spätestens jedoch, solange das MTC noch auf die Schilddrüse begrenzt ist und noch keine Lymphknotenfiliae vorhanden sind. Bei letzterer Situation kann dann streng genommen nicht mehr von einer prophylaktischen Thyreoidektomie gesprochen werden. Strategien, den optimalen Zeitpunkt der prophylaktischen Thyreoidektomie festzulegen, beinhalten 2 wesentliche Punkte: (1) das Alter des jüngsten Kindes mit MTC, von dem in der Literatur berichtet wurde, und (2) das eher „typische“ Alter bei Entwicklung eines MTC bezogen auf einen bestimmten Genotyp. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte wurden in den neuen Leitlinien [2] alle bekannten Mutationen einer von 4 Risikogruppen (A–D) zugeordnet (Tab. 3). Die Mutationen, die das aggressivste MTC induzieren, werden der ATA-D-Risikogruppe (MEN-2B) zugeordnet, die Thyreoidektomie wird in dieser ATA-D-Risikogruppe so früh wie möglich im 1. Lebensjahr empfohlen. Die RET-634-Mutation wird als eigene Risikogruppe geführt (ATA-C), die Thyreoidektomie wird in dieser Gruppe vor dem 5. Lebensjahr (LJ) empfohlen. Die Risikogruppen B und A beinhalten die Mutationen mit geringerer transformierender Kapazität. Der ATA-B-Gruppe sind alle Exon-10-Mutationen (Kodons 609, 611, 618 und 620) zugeordnet; in der ATA-B-Gruppe wird empfohlen, die Thyreoidektomie im 5. LJ zu erwägen. Der ATA-A-Gruppe sind die Mutationen in den Kodons 768, 790, 791, 804 und 891 zugeordnet. Der Phänotyp in dieser Risikogruppe ist bekanntermaßen heterogen und zwar sowohl innerhalb als auch zwischen den verschiedenen mutierten Kodons [12]. Neu in den aktuellen Leitlinien ist bezüglich der niedrigeren Risikogruppen A und B, dass die Möglichkeit aufgeführt wird, unter

Tabelle 2: Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei MEN-2. Erstellt nach [2] und aus eigenen Daten.

Mutation Kodon	Exon	ATA- Risiko	Phänotyp überwiegend	Penetranz		
				MTC	PHEO	pHPT
321	5	A	FMTC	M		
531	8	A	FMTC	M		
609	10	B	FMTC/MEN-2A	M	H/S	S
611	10	B	FMTC/MEN-2A	M	H/S	S
618	10	B	FMTC/MEN-2A	M	H/S	S
620	10	B	FMTC/MEN-2A	M	H/S	S
630	11	B	FMTC	M		
634	11	C	MEN-2A	M	M/H	H/S
790	13	A	FMTC	M	S	S
791	13	A	FMTC	M	S	S
804	14	A	FMTC	M	S	S
883	15	D	MEN-2B	M	M/H	–
891	15	A	FMTC	M	S	S
919	16	D	MEN-2B	M	M/H	–

ATA: „American Thyroid Association“; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; PHEO: Phäochromozytom; pHPT: primärer Hyperparathyreoidismus; FMTC: familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom; M: Mehrheit (bis zu 100 %); H: häufig (bis zu 50 %); S: selten (< 5 %)

Tabelle 3: Management von Patienten mit verschiedenen RET-Mutationen. Mod. nach [2].

Kodon	321, 515, 533, 600, 603, 606, 635, 649, 666, 768, A	609, 611, 618, 620, 630, 631 B	634 C	918, 883 D
ATA-Risikograd	A	B	C	D
MEN-2-Subtyp	FMTC	FMTC/MEN-2A	MEN-2A	MEN-2B
MTC-Aggressivität	Moderat	Hoch	Höher	Am höchsten
MTC-Alter bei Manifestation	Erwachsene	5 Jahre	Vor dem 5. LJ	1. LJ
Empfohlenes Alter bei prophylaktischer Thyreoidektomie	Wenn Kalzitinin ansteigt/ 5. oder 10. LJ	5 Jahre	< 5 Jahre	So früh wie möglich im 1. LJ
Screening Phäochromozytom	Ab dem 20. LJ regelmäßig	Ab dem 20. LJ jährlich	Ab dem 8. LJ jährlich	Ab dem 8. LJ jährlich
Screening primärer Hyperparathyreoidismus	Ab dem 20. LJ regelmäßig	Ab dem 20. LJ regelmäßig	Ab dem 8. LJ LJ jährlich	–

LJ: Lebensjahr; ATA: „American Thyroid Association“; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; FMTC: familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom

bestimmten, klar definierten Umständen die Thyreoidektomie hinauszuschieben: normaler Kalzitonspiegel, normaler jährlich erhobener Ultraschallbefund der Schilddrüse, wenig aggressiver Verlauf des MTC in der betroffenen Familie und Wunsch der Eltern/des Patienten [2]. Wird die prophylaktische Thyreoidektomie in jungen Jahren durchgeführt, ist die Heilungsrate hoch [13, 14]. Die Heilungsrate wird durch das Alter bei der Thyreoidektomie, den Risikograd der Mutation, den präoperativen Kalzitonspiegel und durch die Präsenz von Lymphknotenmetastasen beeinflusst [15].

■ Empfehlungen zum Screening bezüglich Phäochromozytom und primärem Hyperparathyreoidismus

Genträger einer RET-Mutation im Exon 11 Kodon 634 (klassische MEN-2A) und Genträger der RET-Mutation im Exon 16 Kodon 918 (klassische MEN-2B) haben ein Risiko von etwa 50 %, im Laufe ihres Lebens ein Phäochromozytom zu entwickeln [16, 17]. Das Risiko der Phäochromozytomentwicklung liegt bei Genträgern von Mutationen im Exon 10 (Kodons 609, 611, 618 und 620) bei etwa 20 % [18], bei allen übrigen Kodons liegt das Risiko z. T. deutlich < 5 %. Bei den Mutationen 918, 883, 634 und 630 (ATA-D und ATA-C) wird das Phäochromozytom-Screening jährlich ab dem 8. Lebensjahr, bei den Mutationen der ATA-B-Risikogruppe ab dem 20. Lebensjahr jährlich und bei allen anderen Mutationen ab dem 20. Lebensjahr in „regelmäßigen“ Abständen empfohlen [2]. Letztere sind nicht genauer definiert, die Autorin schlägt hier einen 3–5-Jahres-Abstand vor. Vor jeder geplanten Schwangerschaft oder so früh wie möglich in der Schwangerschaft sowie vor jedem operativen Eingriff sollte bei MEN-2-Patienten ein Phäochromozytom ausgeschlossen werden.

Ein primärer Hyperparathyreoidismus ist bei MEN-2-Genträgern im Kindesalter selten, denn das Alter bei Diagnose liegt im Mittel bei 38 Jahren [19]. Eine jährliche Kalzium- und Parathormon-Bestimmung wird bei Patienten mit Kodon-630- und -634-Mutation ab dem 8. Lebensjahr empfohlen, bei allen anderen MEN-2A-Mutationen ab dem 20. Lebensjahr, bei FMTC-Mutationen in größeren Abständen [2].

■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

PD Dr. med. Karin Frank-Raue

Medizinstudium an der Universität Heidelberg, 1983–1996 wissenschaftliche Assistentin, Abteilung Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universitätsklinik Heidelberg, seit 1991 Fachärztin für Innere Medizin, Endokrinologie, Venia legendi 1997 für Innere Medizin, derzeit tätig in endokrinologischer Gemeinschaftspraxis mit molekulargenetischem Labor.



■ Relevanz für die Praxis

Durch eine molekulargenetische Untersuchung des RET-Protoonkogens lässt sich die multiple endokrine Neoplasie Typ 2 je nach betroffenem Kodon in verschiedene Subtypen klassifizieren. Bei der MEN-2A kommt es zum gemeinsamen Auftreten eines medullären Schilddrüsenkarzinoms mit Phäochromozytomen und pHPT. Beim FMTC sind weitere Endokrinopathien neben dem MTC sehr selten. Die MEN-2B ist durch ein typisches Äußeres in Assoziation mit einem MTC und Phäochromozytom gekennzeichnet, ein pHPT kommt nicht vor. Durch Familienscreening lassen sich Genträger von Nicht-Genträgern abgrenzen, die keiner weiteren Abklärung bedürfen. Je nach betroffenem Kodon lässt sich eine Aussage bezüglich der Aggressivität, des Alters, der Manifestation des medullären Schilddrüsenkarzinoms und des Zeitpunkts der prophylaktischen Thyreoidektomie im präklinischen Stadium treffen. Durch dieses Vorgehen können in den Familien die Betroffenen von ihrem potenziellen Tumorleiden geheilt werden, bezüglich der anderen Manifestationen sind meist jährliche Kontrolluntersuchungen angezeigt.

Literatur:

- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5658–71.
- Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19: 565–612.
- Frank-Raue K, Rondot S, Raue F. Molecular genetics and phenomics of RET mutations: Impact on prognosis of MTC. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 322: 2–7.
- Vasen HF, van der Feltz M, Raue F, et al. The natural course of multiple endocrine neoplasia type 1b. A study of 18 cases. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1250–2.
- Berndt I, Reuter M, Saller B, et al. A new hot spot for mutations in the RET proto-oncogene causing familial medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 770–4.
- Brauckhoff M, Gimm O, Weiss CL, et al. Multiple endocrine neoplasia 2B syndrome due to codon 918 mutation: clinical manifestation and course in early and late onset disease. *World J Surg* 2004; 28: 1305–11.
- Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993; 363: 458–60.
- Donis-Keller H, Dou S, Chi D, et al. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN-2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 851–6.
- Schilling T, Burck J, Sinn HP, et al. Prognostic value of codon 918 (ATG → ACG) RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Int J Cancer* 2001; 95: 62–6.
- Frank-Raue K, Rondot S, Schulze E, et al. Change in the spectrum of RET mutations diagnosed between 1994 and 2006. *Clin Lab* 2007; 53: 273–82.
- Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 1996; 276: 1575–9.
- Frank-Raue K, Machens A, Scheuba C, et al. Difference in development of medullary thyroid carcinoma among carriers of RET mutations in codons 790 and 791. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69: 259–63.
- Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1517–25.
- Frank-Raue K, Buhr H, Dralle H, et al. Long-term outcome in 46 gene carriers of hereditary medullary thyroid carcinoma after prophylactic thyroidectomy: impact of individual RET genotype. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 229–36.
- Schreinemakers JM, Vriens MR, Valk GD, et al. Factors predicting outcome of total thyroidectomy in young patients with multiple endocrine neoplasia type 2: a nationwide long-term follow-up study. *World J Surg* 2010; 34: 852–60.
- Machens A, Brauckhoff M, Holzhausen HJ, et al. Codon-specific development of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3999–4003.
- Quayle FJ, Fialkowski EA, Benveniste R, et al. Pheochromocytoma penetrance varies by RET mutation in MEN-2A. *Surgery* 2007; 142: 800–5.
- Frank-Raue K, Rybicki LA, Erlic Z, et al. Risk profiles and penetrance estimations in multiple endocrine neoplasia type 2A caused by germ-line RET mutations located in exon 10. *Hum Mutat* 2011; 32: 51–8.
- Raue F, Kraimps JL, Dralle H, et al. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A. *J Intern Med* 1995; 238: 369–73.

Androgenmangel bei Frauen: Wann klinisch relevant?

C. Jaurisch-Hancke

Kurzfassung: Androgene haben bei Männern und Frauen Einfluss auf Muskulatur, Fettverteilung sowie Sexualität, allgemeine Leistungsfähigkeit und Wohlbefinden. Bei Frauen sind im Unterschied zu Männern Symptome des Hypogonadismus weniger klar definiert und es gibt derzeit keine Messparameter, die eine Androgenmangelsituation bei Frauen sicher erfassen. Der Begriff „Hypoactive Sexual Desire Disorder“ (HSDD) hat sich für die klinische Symptomatik durchgesetzt. Zu gesicherten Androgenmangelzuständen gehören die chirurgische Menopause, der Panhypopituitarismus, der Morbus Addison, die natürliche Menopause und verschiedene Medikamente, die zu einer Androgensupprimierung führen. Eine Testosteronsubstitution ist nur sinnvoll bei klinischer Symptomatik (HSDD). Die Patientinnen müssen darauf hingewiesen wer-

den, dass es sich um eine noch nicht etablierte Therapie handelt und Langzeitdaten somit fehlen. Bei richtiger Indikationsstellung ist der Erfolg der Therapie aber oftmals überzeugend.

Schlüsselwörter: Androgenmangel bei Frauen, „Hypoactive Sexual Desire Disorder“ (HSDD), Testosteron, DHEA

Abstract: Androgen Deficiency in Women: When Does It Reach Clinical Relevance? In both men and women alike, androgens have an impact on musculature, distribution of fat, sexuality, general fitness, and well-being. Contrary to men, the symptoms of hypogonadism in women are less clearly defined and reliable surrogate parameters to determine androgen deficiency in women have not been established so far. The term "hypoactive sexual

desire disorder" (HSDD) has been accepted to define clinical symptoms. Confirmed androgen deficiencies are related to surgical menopause, panhypopituitarism, Addison's disease, natural menopause, and a number of drugs that cause androgen suppression. Testosterone replacement only makes sense in the presence of clinical symptoms (HSDD). Patients must be explicitly informed that androgen replacement is not a standard treatment and that long-term safety data are still missing. Provided that the indication has been clear-cut before therapy is initiated its outcome is often very convincing. **J Klin Endokrinol Stoffw 2011; 4 (3): 12–6.**

Key words: androgen deficiency in women, hypoactive sexual desire disorder (HSDD), testosterone, DHEA

■ Einleitung

Androgene regulieren bei Männern und Frauen Stoffwechselfunktionen und haben Einfluss auf Muskulatur und Fettverteilung sowie Sexualität, allgemeine Leistungsfähigkeit und Wohlbefinden. Bei Männern ist der Hypogonadismus anhand von Hormonparametern und typischem klinischem Erscheinungsbild klar definiert. Die Behandlung mit Testosteron bei Hypogonadismus führt in der Regel schnell zum Erfolg. Bei Frauen hingegen sind die Symptome weniger klar definiert und Messparameter, die eine Androgenmangelsituation bei Frauen sicher erfassen, gibt es derzeit nicht [1]. Auf der anderen Seite zeigen Daten aus den vergangenen Jahren, dass Frauen von einer Androgensubstitution hinsichtlich Wohlbefinden und Sexualität erheblich profitieren können [2–10]. Ein speziell für Frauen hergestelltes Testosteronpflaster ist seit wenigen Jahren rezeptpflichtig erhältlich. DHEA, das wichtigste Testosteronvorprodukt, ist in den USA und anderen Ländern auf dem Markt frei verkäuflich.

Das zunehmende allgemeine Interesse hat dazu geführt, dass 2006 in den USA klinische Leitlinien zur Androgentherapie bei Frauen publiziert wurden [11]. In der deutschsprachigen Literatur werden weibliche Androgene hingegen kaum erwähnt, auch nicht in der 2009 publizierten S3-Leitlinie „Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause“ [12]. Der folgende Bei-

trag stellt die aktuelle Datenlage zur Diagnostik und Therapie bei Frauen mit klinisch relevantem Androgenmangel vor.

Androgenproduktion und Regulation bei gesunden Frauen

Die weiblichen Androgene werden von den Ovarien und den Nebennieren produziert. Die klinisch bedeutsamsten Androgene sind Testosteron (T), Dihydrotestosteron (DHT), Androstendion (A), Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS) und Dehydroepiandrosteron (DHEA). DHEA, DHEAS und Androstendion haben selber wenig androgene Aktivität und werden deshalb auch als Pro-Androgene bezeichnet, d. h. sie entfalten ihre androgene Aktivität über die Metabolisierung zu Testosteron in den Zielorganen. In der Prämenopause sind nur ca. 50 % des zirkulierenden Testosterons direkter ovarieller oder adrenaler Genese, die andere Hälfte wird aus den Pro-Androgenen DHEA, DHEAS und Androstendion metabolisiert. Testosteron ist das am stärksten wirksame weibliche Androgen, 10× wirksamer als Androstendion und 20× wirksamer als DHEA und DHEAS.

Die adrenale Androgenproduktion wird überwiegend hypothalamisch-hypophysär durch ACTH kontrolliert. In der Postmenopause nimmt die adrenale Androgenproduktion ab, dafür erhöht sich die ovarielle Testosteronproduktion unter dem Einfluss des steigenden luteotropen Hormons [13–15].

Zusammenfassend erfolgt die Regulation der Androgene bei Frauen auf vielfältige Weise. Zum einen über die Stimulation durch ACTH (adrenal) und LH (ovariell) sowie durch intraglanduläre – adrenale und ovarielle – para- und autokrine Mechanismen. Dazu kommen interindividuell variable Enzymaktivitäten des Fettgewebes, der Leber und der Haut, die einen wesentlichen Anteil an der Metabolisierung von Pro-Androgenen zu Testosteron haben.

Eingelangt am 2. Dezember 2010; angenommen nach Revision am 11. Juli 2011

Aus dem Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel, Stiftung Deutsche Klinik für Diagnostik GmbH, Wiesbaden, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Cornelia Jaurisch-Hancke, Schwerpunkt Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechsel, Stiftung Deutsche Klinik für Diagnostik GmbH, D-65191 Wiesbaden, Aukammallee 33; E-Mail: jaurisch-hancke.end@dkd-wiesbaden.de

Dehydroepiandrosteron-Sulfat

DHEAS wird ausschließlich in der Zona reticularis der Nebenniere produziert mit einer Sekretionsrate bis zur Menopause von 3,5–20 mg täglich. Die Serumkonzentration steigt beginnend vom 7.–8. Lebensjahr (Adrenarche) und erreicht einen Gipfel zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr, gefolgt von einem kontinuierlichen Abfall mit zunehmendem Alter. Im Senium beträgt die DHEAS-Konzentration in der Regel nur noch 10–20 % im Vergleich zur reproduktiven Phase. Die DHEAS-Sekretion wird durch ACTH beeinflusst, aber auch Prolaktin, IGF 1 und Östrogene spielen in der Regulation eine Rolle. Weder der Menstruationszyklus noch die Prä- oder Postmenopause haben einen Einfluss auf die DHEAS-Konzentration [13, 15].

Dehydroepiandrosteron

DHEA wird zu 50 % in der Zona reticularis der Nebenniere produziert, zu 20 % ovariell und zu 30 % metabolisiert aus zirkulierendem DHEAS. Die tägliche Produktionsrate liegt bei 6–8 mg pro Tag, die messbaren Normalwerte zwischen 1 und 10 ng/ml (3–35 nmol/l). DHEA nimmt ebenfalls mit zunehmendem Alter kontinuierlich ab [13].

Androstendion

Androstendion entstammt zu 50 % aus der Zona fasciculata der Nebenniere und zu 50 % aus den ovariellen Stromazellen, wobei die ovarielle Androstendion-Produktion während des Menstruationszyklus unterschiedlich ist. Die tägliche Sekretionsrate liegt bei 1,4–6,2 mg pro Tag, die Plasmawerte im Bereich von 0,5–2 ng/ml (2–8 nmol/l).

Androstendion unterliegt einer zirkadianen Rhythmik und es kommt parallel zum mittzyklischen Östradiol-Peak auch zu einem Androstendion-Peak [13].

Testosteron

Das effektivste Androgen Testosteron wird zu 25 % in der Zona fasciculata der Nebenniere produziert und zu 25 % ovariell, jeweils mit einer Sekretionsrate von ca. 50 µg pro Tag. Die anderen 50 % entstehen durch Metabolisierung der Pro-Androgene. Täglich werden 0,1–0,4 mg sezerniert, die gemessenen Werte liegen zwischen 0,2 und 0,7 ng/ml (0,6–2,5 nmol/l). Die Testosteronkonzentration ist in der Lutealphase des Menstruationszyklus höher als in der frühen follikulären Phase und weist einen mittzyklischen Peak auf. Sensitive Assays zeigen, dass auch Testosteron eine zirkadiane Rhythmik aufweist mit höheren Konzentrationen in den frühen Morgenstunden.

Im peripheren Blut ist Testosteron zu 65–75 % an das Sexalbumin-bindende Globulin (SHBG) gebunden, zu 25–35 % an Albumin und nur ca. 1–3 % des Testosterons sind frei im Plasma und somit nicht gebunden [11].

Testosteron nimmt mit zunehmendem Alter ebenfalls kontinuierlich ab ohne dramatischen Abfall in der Menopause, da sich postmenopausal die ovarielle Testosteronsekretion verdoppelt. Gleichzeitig fällt um die Menopause die SHBG-Konzentration, sodass der freie Testosteron-Index zunimmt [13–15].

Dihydrotestosteron

Dihydrotestosteron wird im Wesentlichen in der Peripherie abhängig von der 5- α -Reduktaseaktivität aus Testosteron metabolisiert. Nur eine ganz geringe Menge entstammt der adrenalen Zona fasciculata [13].

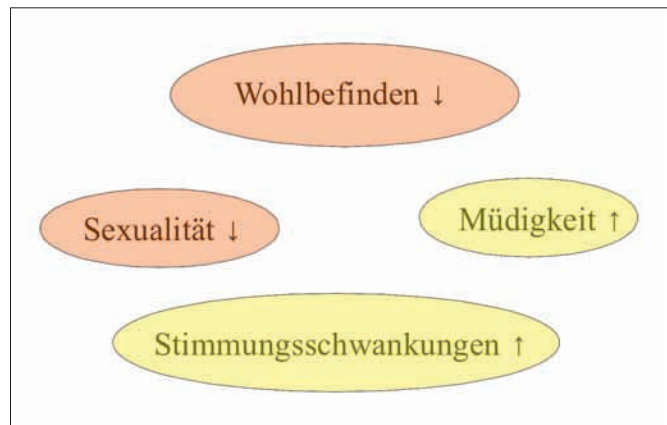


Abbildung 1: Klinische Symptomatik des Androgenmangels bei Frauen („Female Androgen Insufficiency Syndrome“ [FAIS], „Hypoactive Sexual Desire Disorder“ [HSDD]).

■ Klinische Bedeutung der Androgene bei Frauen

Die physiologische Rolle der weiblichen Androgene ist nicht gut untersucht. Gesicherte Daten von Normalwerten für Frauen unterschiedlichen Alters gibt es nicht, da spezifische und sensitive Androgen-Assays fehlen, insbesondere um sehr niedrige Testosteronwerte bei Frauen zu diagnostizieren [16].

Dazu kommt, dass es nur wenige Studien mit geringen Fallzahlen bei Frauen unterschiedlichen Alters und in nicht vergleichbaren Zyklusphasen gibt, sodass die Aussagefähigkeit im Hinblick auf Normalwerte limitiert ist. Es ist aber schon lange bekannt, dass Frauen mit gesichertem Androgenmangel beispielsweise nach beidseitiger Ovariectomie unter Libidoverlust, Abnahme der Lebensqualität und Stimmungsschwankungen leiden [3, 5]. Bereits in den 1990er-Jahren wurde der Begriff „Hypoactive Sexual Desire Disorder“ (HSDD) geprägt (Abb. 1). Er wird definiert als ein chronischer oder periodisch wiederkehrender Mangel oder ein Fehlen des sexuellen Verlangens, der zu weiteren klinischen Symptomen führt [17, 18]. In der Literatur hat sich eine weitere Bezeichnung für diesen klinischen Zustand durchgesetzt: „Female Androgen Insufficiency Syndrom“ (FAIS). Auch unter wissenschaftlichen Bedingungen ist es bisher aber nicht gelungen, einen bestimmten Androgenwert mit klinischen Symptomen zu korrelieren [1]. Gefordert werden deshalb verbesserte Assays, um erniedrigte Androgenwerte bei Frauen zu messen und klinische Symptome damit zu korrelieren [11].

Zusammenfassend werden aktuell Begriffe wie HSDD und FAIS bei Frauen mit eingeschränkter Sexualität und verminderter Lebensqualität gleichermaßen verwendet. Eine etablierte, allgemein gültige wissenschaftliche Definition wie beim männlichen Hypogonadismus gibt es bis heute nicht.

■ Klinisch gesicherte Androgenmangelzustände

Chirurgische Menopause

Nach beidseitiger Ovariectomie (chirurgischer Menopause) reduziert sich die Androgenproduktion sowohl in der Prämenopause als auch postmenopausal um ca. die Hälfte. Dabei klagen 30–50 % der Frauen über eine Abnahme von Libido und

sexueller Aktivität [19, 20]. Damit einhergehend kann es zum Verlust von Lebensqualität und allgemeinem Wohlbefinden kommen. In 2 randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studien wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit eines transdermalen Testosteronpflasters bei Frauen nach chirurgisch bedingter Menopause mit Mangel oder Verlust von sexuellem Verlangen untersucht. Voraussetzung war, dass die Symptome des verminderten sexuellen Verlangens (HSDD) mit dem Zeitpunkt der chirurgisch bedingten Menopause aufgetreten waren. Alle Frauen mussten in einer stabilen Beziehung leben mit einem Partner, der während $\geq 50\%$ der Studiendauer anwesend war. Es zeigte sich, dass sich durch die 2x wöchentliche Anwendung von 300 μg Testosteron transdermal in Kombination mit Östrogen allein und/oder plus Gestagen bei vorhandenem Uterus sowohl die Parameter der Sexualität als auch das allgemeine Wohlbefinden signifikant besserten [3, 4].

Panhypopituitarismus

Bei einer Hypophyseninsuffizienz mit sekundärem Hypogonadismus und/oder sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz kommt es unabhängig vom Alter zu einer signifikanten Verminderung der ovariellen und adrenalen Androgene und Pro-Androgene [14]. Eine kleine placebokontrollierte Studie bei Frauen mit Hypophyseninsuffizienz konnte signifikant positive Effekte auf Muskelmasse, fettfreie Masse, Stimmung sowie Sexualität und einzelne Faktoren der Lebensqualität unter Testosterontherapie zeigen [9, 21]. Bei 10 Frauen mit sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz konnte placebokontrolliert gezeigt werden, dass die tägliche Gabe von 50 mg DHEA zu einer signifikanten Verbesserung der Sexualität und der Stimmung führt [8]. In einer weiteren, kleinen placebokontrollierten Studie bestätigten sich die positiven Effekte einer DHEA-Therapie in der Dosis zwischen 20 und 50 mg pro Tag im Hinblick auf Verbesserung der Lebensqualität, z. T. auch auf die Sexualität und die Stimmung [7]. Allerdings waren die Effekte relativ gering und weitere Studien bei Patienten mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz bestätigten diese Ergebnisse nicht.

Morbus Addison

Bei der primären Nebennierenrindeninsuffizienz sind DHEA und Metaboliten inklusive Testosteron vermindert. Kleinere Studien mit kleinen Fallzahlen konnten auch bei Morbus Ad-

dison eine relevante Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens und der Sexualität feststellen [7, 8]. Andere Studien wiederum konnten keinen Effekt einer DHEA-Therapie in diesem Patientenkollektiv zeigen [22, 23]. In einer aktuellen Untersuchung bei 158 Morbus-Addison-Patienten fand sich zudem trotz subnormaler Androgenwerte im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung keine Beeinträchtigung der Sexualität [24].

Menopause

Mit zunehmendem Alter verringert sich die DHEA-Sekretion kontinuierlich, sodass im Alter von 80 Jahren nur noch maximal 20 % der ursprünglichen DHEA-Konzentration messbar sind. Dies betrifft auch die Testosteronproduktion, die schon im Alter von 40 Jahren nur noch ca. 50 % der Aktivität einer 20-jährigen Frau beträgt [15]. Menopausal bis ins hohe Lebensalter nimmt Testosteron weiter ab, im Unterschied zu den Östrogenen ist der Hormonabfall in der Menopause aber nur gering, da ovariell vermehrt Testosteron produziert wird. Ein Nachlassen von Libido und Sexualität findet sich sowohl in der natürlichen Menopause als auch nach beidseitiger Ovariectomie [19, 20, 25–27]. Schon in den 1990er-Jahren hat die Arbeitsgruppe von Susan Davis zeigen können, dass postmenopausale Frauen im Hinblick auf Parameter der Sexualität signifikant von der kombinierten Östrogen-/Testosterongabe im Vergleich zur alleinigen Östrogengabe profitieren [28]. Aber auch postmenopausale Frauen ohne zusätzliche Gabe von Östrogenen profitieren von einer Testosterontherapie. In einer doppelblinden, randomisierten placebokontrollierten Studie wurden natürlich postmenopausale Frauen und Frauen mit chirurgischer Menopause transdermal mit Testosteron behandelt. Nach ½ Jahr hatten sich die Parameter der Sexualität in der Testosterongruppe signifikant verbessert unabhängig von der Ursache der Menopause [10]. Eine kleine Studie über 4 Monate konnte bei natürlich und chirurgisch menopausalen Frauen zeigen, dass im Unterschied zur alleinigen Östrogentherapie die zusätzliche tägliche Gabe von 2,5 mg Methyltestosteron sowohl die Lebensqualität als auch die Sexualität verbesserte. Außerdem wurden in der kombinierten Östrogen-/Testosterongruppe günstigere Effekte auf Muskel- und Fettmasse erzielt [2].

Zusammenfassend haben mehrere doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Studien bei natürlich und chirurgisch menopausalen Frauen signifikant positive Effekte auf Parameter der Sexualität gezeigt. Es sieht auch nicht so aus, dass eine relevante Aromatisierung von Testosteron zu Östrogen dabei eine Rolle spielt [10, 29].

Kontrollierte Studien zur DHEA-Behandlung in der Menopause fehlen derzeit [30].

Medikamente

Medikamente, die die Hypophysen/Nebennieren/Gonadenachse supprimieren, führen auch zu einer Supprimierung der Androgenproduktion. Durch eine systemische Glukokortikoidtherapie kommt es bei Frauen zu einer signifikanten Suppression der DHEA-, DHEAS-, Androstendion-, Testosteron- und Dihydrotestosteronproduktion [31]. Werden Männer unter einer Glukokortikoidtherapie mit Testosteron behandelt, zeigen sich günstige Effekte auf Knochenumbau und -masse

Tabelle 1: Gründe für die Indikation einer Androgentherapie bei der Frau

- Zunehmendes Alter, da Androgene kontinuierlich abfallen. Im Unterschied zu den Östrogenen ist der Hormonabfall in der Menopause aber geringer, da die Ovarien weiterhin Testosteron produzieren.
- Nach Ovariectomie, da die Testosteron- und Androstendionwerte im Mittel um 50 % abnehmen.
- Bei Hypophyseninsuffizienz mit sekundärem Hypogonadismus und/oder sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz. Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen haben diese Frauen unabhängig von Alter oder durchgeführter Östrogentherapie signifikant niedrigere Testosteron-, freie Testosteron-, Androstendion- und DHEAS-Spiegel.
- Bei primärer Nebennierenrindeninsuffizienz (Morbus Addison).
- Durch Medikamente, welche die ovarielle/adrenale Funktion supprimieren: orale Kontrazeptiva, GnRH-Antagonisten, Glukokortikoide, Opiate und Antidepressiva.

sowie Körperzusammensetzung [32], diesbezügliche Daten für Frauen fehlen.

Orale Kontrazeptiva supprimieren die Gesamt- und freie Testosteronsekretion. Klinische Auswirkungen des Androgenmangels bei dieser Gruppe von Frauen sind nicht systematisch untersucht, ebenso fehlen Daten zur Therapie mit Androgenen bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen [11].

■ Zusammenfassung und Relevanz für die Praxis

Androgene haben bei Frauen Einfluss auf Sexualität, Stimmung und allgemeines Wohlbefinden. Die Diagnose wird bei definierten Androgenmangelzuständen wie beidseitiger Ovar-ektomie, Hypophyseninsuffizienz, primärer und sekundärer Nebennierenrindeninsuffizienz, Therapie mit Glukokortikoiden und oralen Kontrazeptiva sowie in der Menopause primär klinisch gestellt. Im Vordergrund der Beschwerdesymptomatik stehen sexuelle Funktionsstörungen und Verminderung der allgemeinen Lebensqualität.

Eine Androgentherapie sollte nur erwogen werden, wenn klinische Symptome trotz optimaler Substitution der übrigen Hormonachsen bestehen und andere ernsthafte organische und psychische Erkrankungen ausgeschlossen wurden. Die Patientinnen müssen darauf hingewiesen werden, dass es sich um eine noch nicht etablierte Therapie handelt und Langzeitdaten zur Sicherheit fehlen. Nebenwirkungen wie leichter Hirsutismus und Akne treten dosisabhängig auf, sind in der Regel aber gering ausgeprägt und nach Absetzen der Therapie reversibel [33].

Die Testosteronbehandlung wird mit einem speziell für Frauen entwickelten, 2× wöchentlich zu wechselnden Pflaster durchgeführt (Intrinsa 300 µg). Die monatlichen Therapiekosten liegen bei ca. € 30 und werden in Deutschland in der Regel von den gesetzlichen Krankenkassen bei Nachweis eines gesicherten Androgenmangels erstattet. Eine Messung von Testosteron ist weder vor der Therapie noch unter der Behandlung notwendig, da sensitive Testosteron-Assays fehlen.

Ein pharmazeutisch kontrolliertes, offiziell zugelassenes DHEA-Präparat ist derzeit nicht im Handel. DHEA wird aber von den meisten Apotheken problemlos nach Rezeptur hergestellt. Ein Bezug über das Internet ist nicht empfehlenswert, da die angebotenen Präparate keiner Kontrolle unterliegen und deshalb in der Wirksamkeit nicht berechenbar sind [34]. Die DHEA-Konzentration kann mit handelsüblichen Assays gemessen werden, entscheidend für die Wirkung ist aber der klinische Effekt und nicht der gemessene Hormonwert.

Sowohl Testosteron als auch DHEA müssen über mehrere Wochen konsequent verabreicht werden, um eine Aussage zum Behandlungserfolg machen zu können. Welche Patientinnen von einer Testosterontherapie alleine oder in Kombination mit DHEA oder von einer DHEA-Monotherapie profitieren, ist nicht untersucht. Bei Hypophyseninsuffizienz ist eine Testosteronbehandlung erfahrungsgemäß einer alleinigen DHEA-Therapie überlegen, wenn sexuelle Funktionsstörungen vorliegen. Prämenopausale Frauen mit chirurgischer Menopause

benötigen meist nur eine Behandlung mit Testosteron (Evidenzgrad D).

Zusammenfassend kann eine Androgenbehandlung derzeit für wenige ausgewählte Patientinnen sinnvoll sein (Tab. 1). Bei richtiger Indikationsstellung ist der Erfolg der Therapie aber oftmals überzeugend.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin hat Honorare für Vorträge von Bayer Health Care, NovoNordisk, Sanofi Aventis und MSD sowie für die Durchführung von Studien von Novo, Eli Lilly und Pfizer erhalten.

Literatur:

1. Davis SR, Davison SL, Donath S, et al. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA* 2005; 294: 91–6.
2. Dobs AS, Nguyen T, Pace C, et al. Differential effects of oral estrogen versus oral estrogen-androgen replacement therapy on body composition in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1509–16.
3. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5226–33.
4. Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 944–52.
5. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000; 343: 682–8.
6. Brooke AM, Kalingag LA, Miraki-Moud F, et al. Dehydroepiandrosterone improves psychological well-being in male and female hypopituitary patients on maintenance growth hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3773–9.
7. Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, et al. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4650–6.
8. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 1013–20.
9. Johannsson G, Burman P, Wirén L, et al. Low dose dehydroepiandrosterone affects behavior in hypopituitary androgen-deficient women: a placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2046–52.
10. Davis SR, Moreau M, Kroll R, et al. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med* 2008; 359: 2005–17.
11. Wierman ME, Basson R, Davis SR, et al. Androgen therapy in women: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3697–710.
12. AWMF online. Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT). September 2009. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-062.html>.
13. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002; 77 (Suppl 4): S3–S5.
14. Miller KK. Androgen deficiency in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2395–401.
15. Davison SL, Bell R, Donath S, et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3847–53.
16. Taieb J, Mathian B, Millot F, et al. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. *Clin Chem* 2003; 49: 1381–95.
17. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders. 4th ed. American Psychiatric Press, Washington, DC, 2000.
18. Basson R, Berman J, Burnett A, et al. Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol* 2000; 163: 888–93.
19. Nathorst-Böös J, von Schoultz B. Psychological reactions and sexual life after hysterectomy with and without oophorectomy. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 34: 97–101.
20. Zussman L, Zussman S, Sunley R, et al. Sexual response after hysterectomy-oophorectomy: recent studies and reconsideration of psychogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 40: 725–9.
21. Miller KK, Biller BM, Beauregard C, et al. Effects of testosterone replacement in androgen-deficient women with hypopituitarism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1683–90.
22. Lovás K, Gebre-Medhin G, Trovik TS, et al. Replacement of dehydroepiandrosterone in adrenal failure: no benefit for subjective health status and sexuality in a 9-month, randomized, parallel group clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1112–8.
23. Libè R, Barbetta L, Dall'Asta C, et al. Effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation on hormonal, metabolic and behavioural status in patients with hypoadrenalism. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 736–41.
24. Erichsen MM, Husebye ES, Michelsen TM, et al. Sexuality and fertility in women with Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4354–60.
25. Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? *Fertil Steril* 2001; 76: 456–60.
26. McCoy NL, Davidson JM. A longitudinal study of the effects of menopause on sexuality. *Maturitas* 1985; 7: 203–10.
27. Judd HL, Judd GE, Lucas WE, et al. Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39: 1020–4.

28. Davis SR, McCloud P, Strauss BJ, et al. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas* 1995; 21: 227–36.

29. Davis SR, van der Mooren MJ, van Lunsen RH, et al. Efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypogonadal sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2006; 13: 387–96.

30. Genazzani AR, Pluchino N. DHEA therapy in postmenopausal women: the need to move forward beyond the lack of evidence. *Climacteric* 2010; 13: 314–6.

31. Arit W, Justl HG, Callies F, et al. Oral dehydroepiandrosterone for adrenal androgen

replacement: pharmacokinetics and peripheral conversion to androgens and estrogens in young healthy females after dexamethasone suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1928–34.

32. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, et al. Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1173–7.

33. Wylie K, Rees M, Hackett G, et al. Androgens, health and sexuality in women and men. *Maturitas* 2010; 67: 275–89.

34. Parasrampur J, Schwartz K, Petesch R. Quality control of dihydroepiandrosterone dietary supplement products. *JAMA* 1998; 280: 1565.

Dr. med. Cornelia Jaurisch-Hancke

Geboren 1953. 1976–1983 Studium der Humanmedizin in Düsseldorf und Bonn, 1983 Approbation und Promotion. 1992 Fachärztin für Innere Medizin, seit 1993 im Fachbereich Endokrinologie-Diabetologie an der Deutschen Klinik für Diagnostik in Wiesbaden, Innere Medizin.

Wissenschaftlicher Schwerpunkt: Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen, Osteoporose, Fertilitätsstörungen, Diabetes mellitus, Therapie mit Wachstumshormon, Klimakterium virile.



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 17

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: HUMATROPE 6 (12; 24) mg – Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** HUMATROPE 6 (12; 24) mg, 1 Zylinderampulle enthält 6 (12; 24) mg Somatotropin. Nach Zubereitung enthält sie 1,9 (3,8; 7,6) mg/ml. Die oben genannten Konzentrationen nach Rekonstitution entsprechen theoretischen Werten. Somatotropin wird in Escherichia Coli Zellen durch rekombinierte DNA-Technologie hergestellt. Humatrope enthält weniger als 1mmol Natrium pro Dosis, d.h. es ist eigentlich „natrium frei“. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Kinder: HUMATROPE ist angezeigt zur Langzeitbehandlung von Kindern mit Wachstumsstörung, bei denen die normale endokrine Wachstumshormonsekretion vermindert ist. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von kleinwüchsigen Kindern mit Turner Syndrom, das durch eine Chromosomenanalyse bestätigt wurde. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von Wachstumsverzögerungen in präpubertären Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt für die Behandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen infolge eines durch DNA-Analyse bestätigten SHOX-Mangels. HUMATROPE ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung einer Wachstumsstörung (aktuelle Körpergrößen SDS < –2,5 und elternbezogene Zielgrößen SDS < –1) bei kleinwüchsigen Kindern als Folge einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (SGA = Small for Gestational Age), deren Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge bezogen auf das Gestationsalter < –2 SD betragen, und die bis zum Alter von 4 Jahren oder später diesen Wachstumsrückstand nicht aufgeholt haben (Wachstumsgeschwindigkeit < 0 SDS im letzten Jahr). Erwachsene: HUMATROPE ist angezeigt zur Substitutionstherapie bei Erwachsenen mit ausgeprägtem Wachstumshormonmangel. Patienten mit schwerem Wachstumshormonmangel im Erwachsenenalter sind solche, die eine bekannte hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung und einen bekannten Mangel an zumindest einem hypophysären Hormon (ausgenommen Prolaktin) aufweisen. Diese Patienten sollten sich einer dynamischen Untersuchung unterziehen, um eine Wachstumsstörung zu diagnostizieren oder auszuschließen. Bei Patienten, bei denen bereits im Kindesalter ein isolierter Wachstumshormonmangel vorhanden war (kein Hinweis auf eine hypothalamische oder hypophysäre Erkrankung, oder nach kranialer Bestrahlung), werden zwei dynamische Untersuchungen empfohlen. Davon ausgenommen sind solche Patienten, die niedrige IGF-I-Konzentrationen haben (< –2SDS), bei denen ein Test ausreichend ist. Der Grenzwert für die dynamische Untersuchung sollte dabei genau eingehalten werden. **4.3 Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – HUMATROPE darf nicht bei Anzeichen von Tumoraktivität verwendet werden. Bevor eine Behandlung mit HUMATROPE beginnt, müssen intrakranielle Läsionen inaktiv und eine Krebstherapie beendet sein. Die Therapie mit HUMATROPE muss bei Anzeichen von Tumorwachstum beendet werden. – HUMATROPE darf bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen m-Kresol oder Glycerol nicht mit dem beigefügten Lösungsmittel zubereitet werden. – HUMATROPE darf nicht zur Förderung des Längenwachstums bei Kindern mit geschlossenen Epiphysenfugen angewandt werden. Eine Wachstumshormon-Therapie darf bei Patienten nicht eingeleitet werden, bei denen eine intensivmedizinische Behandlung aufgrund von Komplikationen nach einer Operation am offenen Herzen bzw. im Bauchraum oder nach Polytrauma erforderlich ist sowie bei Patienten mit akuter Ateminsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4). **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Zylinderampullen: Mannitol, Glycin, Natriummonohydrogenphosphat; Phosphorsäure und Natriumhydroxid. Lösungsmittelspritze: Glycerol, Metacresol, Wasser für Injektionszwecke; Salzsäure und Natriumhydroxid. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Ges.m.b.H., Wien. Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: H01A C01. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Lilly

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 7

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Sandostatin® 0,1 mg/ml – Ampullen; Sandostatin® 0,5 mg/ml – Ampullen; Sandostatin® 0,05 mg/ml – Ampullen **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** 1 Ampulle enthält 0,1 mg / 0,5 mg / 0,05 mg Octreotid. Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Milchsäure, Mannitol (E 421), Natriumhydrogencarbonat zur Einstellung des pH-Wertes, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur symptomatischen Behandlung bei Karzinoiden mit Merkmalen des Karzinoid-Syndroms. Bei folgenden seltenen Tumoren ist ein Behandlungsversuch mit Sandostatin gerechtfertigt: – Gastrinome/Zollinger-Ellison-Syndrom (meistens in Kombination mit einem selektiven H2-Antagonisten, mit oder ohne Antacidum), – VIPome, – Glukagonom, – Insulinome, zur präoperativen Vermeidung einer Hypoglykämie und zur Erhaltungstherapie, – GRFome und andere ektopische Tumore, die durch gesteigerte Sekretion von GH gekennzeichnet sind. Sandostatin, das kein Antineoplastikum ist, kann bei diesen Krankheiten zu einer Besserung der Symptome führen, nicht aber zur Heilung. In seltenen Fällen kann es unter Langzeitanwendung von Sandostatin zur Ausbildung einer Resistenz kommen. Zur Symptombehandlung und Senkung der GH- und Somatomedin-C-Plasmaspiegel bei Patienten mit Akromegalie, bei denen eine chirurgische Behandlung, Radiotherapie oder eine Behandlung mit einem Dopaminagonisten keinen Erfolg zeigte. Eine Sandostatin-Therapie ist ferner bei akromegalen Patienten mit klinisch relevantem Beschwerdebild angezeigt, die nicht bereit oder in der Lage sind, sich einem operativen Eingriff zu unterziehen, oder zur Überbrückung, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt. Darüberhinaus kann die präoperative Behandlung mit Sandostatin den Erfolg der Resektion eines Makroadenoms wesentlich steigern. Besserung AIDS-bedingter refraktärer Diarrhoe; Vorbeugung der Komplikationen nach einer Pankreasoperation; Notfallbehandlung von gastro-ösophagealen Blutungen bei Patienten mit Leberzirrhose, um die aufgetretenen Blutungen zu stoppen und vor Nachblutungen zu schützen. Sandostatin soll in Kombination mit spezifischer Behandlung wie z.B. endoskopischer Sklerotherapie angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Octreotid oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Anti-Wachstumshormon ATC-Code: H01CB02; **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Pharma GmbH, Wien; **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rp, apothekenpflichtig.

Weitere Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand: 02/2008

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Sandostatin® LAR 10 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension; Sandostatin® LAR 20 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension; Sandostatin® LAR 30 mg-Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionssuspension. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** 1 Durchstichflasche enthält: 11,2 mg Octreotidacetat entsprechend 10 mg Octreotid bzw. 22,4 mg Octreotidacetat entsprechend 20 mg Octreotid bzw. 33,6 mg Octreotidacetat entsprechend 30 mg Octreotid; **Liste der sonstigen Bestandteile:** Die Durchstichflasche enthält als Hilfsstoffe Poly (DL-Lactid-Co-Glycolid) mit 78,35% des Nominalfüllgewichts und Mannitol mit 17%. 1 Fertigspritze (Suspensionierungsmittel) zu 2,5 ml enthält Carboxymethylcellulosenatrium, Mannitol und Wasser zu Injektionszwecken. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Akromegalie bei: – Patienten, die auf eine subkutane Behandlung mit Sandostatin ansprechen, – Patienten, bei denen eine chirurgische Behandlung oder Radiotherapie ungeeignet oder nicht wirksam ist oder zur Überbrückung, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt (siehe Abschnitt 4.2). Behandlung von Symptomen, die mit funktionellen gastro-entero-pankreatischen endokrinen Tumoren einhergehen, bei Patienten, die auf eine subkutane Behandlung mit Sandostatin ansprechen: – Karzinoid mit Merkmalen des Karzinoid-Syndroms – VIPome, – Glukagonom, – Gastrinome/Zollinger-Ellison Syndrom, – Insulinome zur präoperativen Kontrolle der Hypoglykämie und zur Erhaltungstherapie – GRFome; **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels (siehe Abschnitt 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Anti-Wachstumshormon ATC-Code: H01CB02; **INHABER DER ZULASSUNG:** Novartis Pharma GmbH, Wien; **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rp, apothekenpflichtig

Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind den veröffentlichten Fachinformationen zu entnehmen. Stand: 02/2008

NOVARTIS
ONCOLOGY

Kinderleicht und einfach groß!

Die HumatroPen™ Familie:

Mehr Optionen für Sie und Ihre Patienten.

Der DIGITALE: HumatroPen 3

- Einer für alle 3 Ampullen
- Selbstkontrolle beim Einschalten
- Entlüftungserinnerung
- Injektionscountdown



Der ANALOGE: HumatroPen 6, 12, 24 mg

- Patientengerecht
- Sanfte Injektion
- Sehr flexibel
- 60 feinste Dosierschritte / Pen

Lilly

Antworten, auf die es ankommt.



Humatrope®
somatropin

Hypoglykämien: Ein ernstzunehmendes Problem in der Diabetesbehandlung

M. Krichbaum, B. Kulzer

Kurzfassung: In seiner „Claude Bernard Lecture“ 2001 vor der „European Association for the Study of Diabetes“ bezeichnete Philip Cryer Hypoglykämien als den „limitierenden Faktor in der Diabetesbehandlung“. Diese betreffen alle Menschen, die ihren Diabetes mit Insulin oder insulinotropen Medikamenten behandeln, und werden von den Betroffenen sehr oft als eine der größten diabetesbezogenen Belastungen erlebt. Viele Diabetiker entwickeln mit der Zeit zudem Probleme mit Unterzuckerungen. Dazu zählt neben einer schlechten Hypoglykämiewahrnehmung auch das Auftreten von schweren Hypoglykämien, bei denen die Betroffenen auf fremde Hilfe angewiesen sind. Die Entwicklung von Hypoglykämieproblemen steht in direktem Zusammenhang mit dem Therapieziel einer normnahen metabolischen Kontrolle. Bei Patienten mit einer normnahen Blutzuckereinstellung und häufig niedrigen Blutzuckerwerten kommt es im Laufe der Zeit zu Veränderungen der Blutglukosegegenregulation. Diese bilden die physiologische Basis der Konzepte der hypoglykämieassoziierten autonomen Fehlregulation und der Hypoglykämiewahrnehmungs-

störung. Diese Übersicht soll die Relevanz von Hypoglykämieproblemen für die Behandlung von Menschen mit Diabetes mellitus darstellen, das Verständnis für das pathophysiologische Konzept der Hypoglykämiewahrnehmungsstörung fördern und Möglichkeiten der Behandlung aufzeigen. Der Schwerpunkt liegt auf der Darstellung im Zusammenhang mit dem Diabetes mellitus Typ 1.

Schlüsselwörter: Hypoglykämie, Hypoglykämieprobleme, Hypoglykämiewahrnehmungsstörung, Risikofaktoren, Diagnostik, Behandlung

Abstract: Hypoglycaemia: A Serious Problem in the Management of Diabetes. In the 2001 Claude Bernard Lecture of the European Association for the Study of Diabetes, Philip Cryer named hypoglycaemia “the limiting factor in the glycaemic management of type-1 and type-2 diabetes”. Hypoglycaemia affects all people managing their diabetes with insulin or insulinotropic oral medications. Many experience hypoglycaemia as one of the major

burdens of diabetes treatment. Many diabetic patients develop problems with hypoglycaemia over time, e. g., worsening of hypoglycaemia awareness or the occurrence of severe hypoglycaemia which requires third-party assistance. The development of hypoglycaemia problems is directly associated with the treatment goal of normoglycaemia. In diabetic patients with a near-normoglycaemic control and frequently low blood glucose levels counterregulatory hormonal responses decline over time. These deficiencies are the physiological base of the concepts of hypoglycaemia-associated autonomic failure and hypoglycaemia unawareness. This review describes the relevance of hypoglycaemia problems in the treatment of people with diabetes, increases the understanding of the pathophysiological concept of hypoglycaemia unawareness, and shows options for an effective treatment with the focus on type-1 diabetes. **J Klin Endokrinol Stoffw 2011; 4 (3): 18–24.**

Key words: hypoglycaemia, hypoglycaemia-related problems, hypoglycaemia unawareness, risk factors, diagnosis, treatment

■ Einleitung

Zwei „Meilenstein-Studien“ führten zu einem Paradigmenwechsel in der Diabetologie. Diese beiden Studien – das DCCT für den Diabetes mellitus Typ 1 (DM1) und die UKPDS für den Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) – haben die Bedeutung einer möglichst normnahen Blutzuckereinstellung für die Prognose des Diabetes aufgezeigt. Seither orientiert sich eine moderne Diabetesbehandlung am Therapieziel der Normoglykämie. Eine normnahe Blutglukoseeinstellung unter einer intensivierten Therapie geht aber auch mit einem erhöhten Risiko für schwere Hypoglykämien einher. Diese sind potenziell lebensbedrohliche Situationen und stellen für die Betroffenen und deren Angehörige eine große Belastung dar. Zudem sind schwere Hypoglykämien insbesondere in Verbindung mit Notarzteinsätzen bzw. Notaufnahmen sowie der Notwendigkeit stationärer Therapieumstellungen mit hohen Kosten verbunden. Daher stellen Hypoglykämien den limitierenden Faktor

in der Diabetesbehandlung dar. Zur Prävention schwerer Hypoglykämien sind spezielle Behandlungsansätze und eine Sensibilisierung auch der Behandler notwendig.

■ Definition von Hypoglykämien

Schon der Versuch der Definition einer Hypoglykämie birgt Probleme, da es keine allgemein anerkannte Definition von Hypoglykämien gibt. In vielen Veröffentlichungen und selbst in medizinischen Leitlinien wird der Begriff sehr uneinheitlich definiert, was die Vergleichbarkeit und Interpretation von Studienergebnissen erschwert. Prinzipiell gibt es mehrere Definitionsmöglichkeiten: (1) anhand eines Blutglukosegrenzwerts, (2) anhand einer klinischen Symptomatik oder (3) nach dem klinischen Schweregrad. Diese verschiedenen Arten der Definition haben jeweils ihre positiven Aspekte und bestimmte Schwächen und sie schließen sich auch gegenseitig nicht aus.

Biochemisch definierte Hypoglykämie

Bei Nicht-Diabetikern wird eine Hypoglykämie als ein Blutglukosespiegel (BGS) < 50 mg/dl bei gleichzeitigem Auftreten von Hypoglykämiesymptomen bzw. < 40 mg/dl, auch wenn keine Symptome bestehen, definiert. Bei stoffwechselgesunden Menschen treten niedrige BGS zwischen 60 und 50 mg/dl regelmäßig auch nach längerem Fasten auf. BGS < 40 mg/dl sind immer als pathologisch zu bewerten, auch wenn keine Symptome bestehen.

Eingelangt am 6. August 2010; angenommen nach Revision am 24. November 2010; Pre-Publishing Online am 17. Jänner 2011

Aus dem Diabetes Zentrum Mergentheim, Bad Mergentheim, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dipl.-Psych. Michael Krichbaum, Diabetes Zentrum Mergentheim, Forschungsinstitut Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), D-97980 Bad Mergentheim, Theodor-Klotzbücher-Straße 12; E-Mail: krichbaum@diabetes-zentrum.de

Häufig wird als Definition die Whipple-Trias herangezogen, nach der für den Nachweis einer Hypoglykämie folgende Kriterien erfüllt sein müssen:

- Biochemischer Nachweis einer Hypoglykämie
- Gleichzeitiges Bestehen von typischen Anzeichen einer Unterzuckerung
- Rasche Erholung von den Symptomen nach Kohlenhydrataufnahme und Blutzuckeranstieg

Diese Kriterien hatte Whipple ursprünglich zum Nachweis einer nicht diabetesassoziierten Hypoglykämie bei Vorliegen eines Insulinoms aufgestellt [1] und zum biochemischen Nachweis einen BGS < 45 mg/dl festgelegt. Studien, die zur Definition einer Hypoglykämie die Whipple-Trias heranziehen, unterscheiden sich allerdings häufig in den festgelegten Glukosegrenzwerten: Diese reichen von < 60 bis < 40 mg/dl. Ein Problem bei einer biochemischen Hypoglykämiedefinition ergibt sich dadurch, dass asymptomatische Hypoglykämien sowie Unterzuckerungen, bei denen zwar Symptome auftreten, aber der BGS nicht unterschritten wird, *per definitionem* nicht erfasst werden.

Hypoglykämiedefinitionen bzw. Blutglukosegrenzwerte, die sich an Normwerten stoffwechselgesunder Menschen orientieren, sind jedoch auf Menschen mit Diabetes nur bedingt anwendbar. Niedrige BGS zwischen 70 und 50 mg/dl werden bei Nicht-Diabetikern als normoglykämisch eingestuft und nicht als Hypoglykämie, können sich bei Menschen mit Diabetes allerdings durchaus auf die physiologischen Mechanismen der Blutglukosegegenregulation (BGGR) auswirken. Daher ist in der Diabetestherapie eine Hypoglykämiedefinition sinnvoll, welche sich an den glykämischen Schwellen der physiologischen Blutglukoseregulation orientiert [2]. Die BGS unter einer intensivierten Therapie sollten nicht < 60 mg/dl liegen, wobei die „American Diabetes Association“ sogar einen Grenzwert von 70 mg/dl empfiehlt.

Klinische Definitionen von Hypoglykämien

Unter praktischen Gesichtspunkten unterteilt man Hypoglykämien nach ihrem klinischen Bild und Schweregrad, wobei neben der Symptomatik auch die Art der Behandlung in die Beurteilung mit einfließt.

„Leichte Unterzuckerungen“ werden von den Betroffenen anhand der typischen Symptomatik oder bei fehlender Symptomatik aufgrund des gemessenen Blutzuckerwerts selbst erkannt und können durch die Aufnahme schnell resorbierbarer Kohlenhydrate auch selbst behandelt werden.

„Schwere Unterzuckerungen“ zeichnen sich dadurch aus, dass Betroffene aufgrund der neuroglykopenisch bedingten Funktionseinschränkungen zur Behandlung der Hypoglykämie auf die Hilfe Dritter angewiesen sind. Die Funktionseinbußen reichen hierbei von leichten Einschränkungen der kognitiven Funktionen über Handlungsunfähigkeit bis hin zur Bewusstlosigkeit.

In manchen Studien werden schwere Hypoglykämien nochmals nach der Art der Fremdhilfe unterschieden: Bei „einfacher

Fremdhilfe“ ist eine Behandlung durch die orale Gabe schnell wirkender Kohlenhydrate mit Hilfestellung Dritter, z. B. durch Angehörige, möglich („schwere Hypoglykämie“). Bei „medizinischer Fremdhilfe“ erfolgt die Behandlung aufgrund der Bewusstseinsbeeinträchtigungen durch eine intramuskuläre Glukagoninjektion durch Angehörige oder durch eine intravenöse Glukoseinfusion durch den Notarzt („sehr schwere Hypoglykämie“).

■ Physiologische Steuerung der Blutglukosekonzentration

Im menschlichen Organismus wird die Blutglukosekonzentration durch komplexe Regulationsmechanismen innerhalb enger Grenzen zwischen etwa 60 und 110 mg/dl (bis 160 mg/dl nach Nahrungsaufnahme) konstant gehalten. Die Bedeutung der Glukosehomöostase liegt darin, dass das Gehirn nur geringe Mengen Glukose speichern kann und daher auf eine gleichmäßige Versorgung mit Glukose über den Blutstrom angewiesen ist. Fällt der BGS < 60–50 mg/dl, kommt es aufgrund einer Unterversorgung des Gehirns mit Glukose (Neuroglykopenie) zunächst zu leichten und bei weiter fallenden Glukosewerten zu schweren Funktionsbeeinträchtigungen bzw. -ausfällen. Um die Funktionsfähigkeit des Organismus zu gewährleisten, verfügt der Körper über verschiedene hormonelle Mechanismen, welche den BGS konstant halten (Glukosehomöostase) und einen zu starken Abfall verhindern bzw. bei niedrigem BGS einen Wiederanstieg ermöglichen (Blutglukosegegenregulation). Gleichzeitig verfügt das Gehirn über Mechanismen, um die Energieversorgung auch bei längerer Zeit niedrigen Glukosepiegeln sicherzustellen.

Die BGGR folgt dabei einem hierarchisch geordneten Prinzip: Die stufenweise Abfolge der neuroendokrinen Mechanismen (Abb. 1) beginnt bereits mit der Suppression der körpereigenen Insulinproduktion bei BGS < 80 mg/dl. Fällt der BGS < 70–60 mg/dl, werden in einer ersten Phase Glukagon und Adrenalin ausgeschüttet. Durch die Hemmung der endogenen Insulinproduktion und die hepatische Glukosefreisetzung wird der Blutzuckerabfall gebremst und der BGS wieder angehoben. Fällt der BGS trotzdem weiter ab oder dauert die niedrige Blutglukosekonzentration länger an, werden in einer zweiten

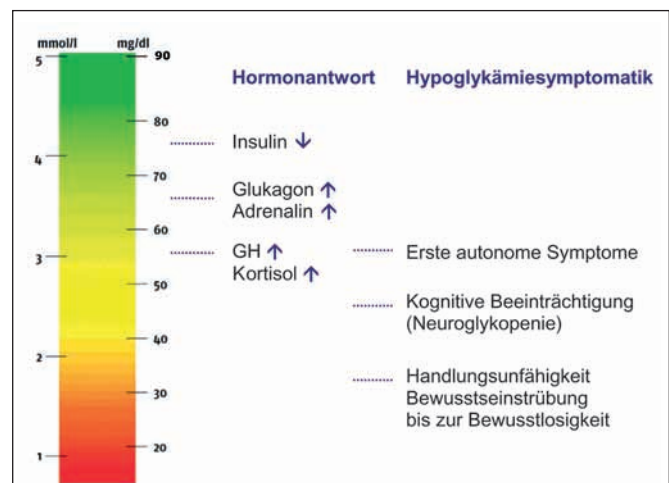


Abbildung 1: Blutglukosegegenregulation: glykämische Schwellen für Hormonantwort und Hypoglykämiesymptomatik. Mit freundlicher Genehmigung von FIDAM GmbH.

Phase Noradrenalin und die kontrainsulinär wirkenden Hormone Kortisol und Wachstumshormon ausgeschüttet, welche die periphere Glukoseaufnahme hemmen (temporäre Insulinresistenz). Zusätzlich kommt es zu einer Aktivierung des autonomen Nervensystems mit der Entwicklung charakteristischer Warnsymptome. Bei BGS zwischen 60 und 50 mg/dl treten erste, zunächst nur leichte Anzeichen einer Neuroglykopenie auf, die sich verstärken, wenn der Glukosespiegel weiter fällt. Reichen die physiologischen Mechanismen der BGGR nicht aus, um den Blutzuckerabfall zu bremsen und den BGS wieder ansteigen zu lassen, kommt es schließlich aufgrund der Neuroglykopenie zu deutlichen kognitiven Funktionseinbußen bis hin zu Bewusstseinsbeeinträchtigungen und letztendlich zur Bewusstlosigkeit.

■ Pathophysiologie der Hypoglykämiewahrnehmungsstörung

Bei langjährigem DM1 – wie auch bei DM2 mit weitgehendem Verlust der Beta-Zellfunktion – fehlt der Mechanismus der endogenen Insulinsuppression. Mit der Zeit kommt es zu einer Reduktion oder gar zum Wegfall der Glukagonsekretion als Reaktion auf fallende BGS [3–5]. Wiederholt auftretende hypoglykämische BGS führen zu einer Verschiebung der glykämischen Schwellen, bei denen Mechanismen der hormonellen BGGR ausgelöst werden [6–8]. Veränderungen in der hierarchischen Abfolge der Hormonantwort und eine verminderte Ausschüttung der Hormone Adrenalin, Glukagon und Kortisol können zu einer Beeinträchtigung der BGGR und der damit einhergehenden Symptomatik führen. Diese Veränderungen bilden die physiologische Basis der Konzepte der hypoglykämieassoziierten autonomen Fehlregulation (HAAF) („hypoglycemia-associated autonomic failure“) und der Hypoglykämiewahrnehmungsstörung (HWS) („hypoglycaemia unawareness“) [9, 10].

Adaptation der glykämischen Schwellen der hormonellen BGGR

Die glykämischen Schwellen, ab denen die hormonelle BGGR ausgelöst wird, sind keine starren unveränderlichen Grenzwerte. Vielmehr passt sich der Organismus an regelmäßig niedrige (oder auch hohe) BGS an. Das Auslösen der Mechanismen der BGGR ist dabei abhängig von der durchschnittlichen Stoffwechseleinstellung, dem Ausgangsglukosewert und der Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalls.

So können bei über längere Zeit schlecht eingestellten Diabetikern durch Adaptation an hyperglykämische BGS die glykämischen Schwellen erhöht sein [11, 12]. In einer klinischen Studie von Boyle et al. [13] lagen die Schwellen für die Freisetzung gegenregulatorischer Hormone und für das Auftreten erster Hypoglykämiesymptome bei schlecht eingestellten Diabetikern signifikant höher als bei Stoffwechselgesunden. Die hormonelle BGGR wird dann schon bei eigentlich normoglykämischen BGS ausgelöst und auch klinische Symptome einer Hypoglykämie können bei normoglykämischen oder gar erhöhten BGS auftreten [14]. Andererseits kann bei Diabetikern mit einer stark normnahen Stoffwechseleinstellung und häufig normoglykämisch-niedrigen BGS die hormonelle BGGR abgeschwächt sein und Hypoglykämiesymptome treten

erst bei sehr niedrigen BGS auf. Diese Effekte einer normoglykämisch orientierten Diabetestherapie zeigen sich sowohl bei DM1 [15, 16] als auch DM2 [17].

Zudem reagiert der Hypothalamus mit der Ausschüttung von Katecholaminen in erster Linie auf die Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalls. Dies bedeutet einerseits, dass bei einem sehr schnellen Abfall eine autonome Aktivierung und die daraus resultierende adrenerge Symptomatik auch schon bei normoglykämischen BGS ausgelöst werden können. Andererseits können bei einer sehr langsamen Blutglukoseabsenkung die Hormonantwort und die damit einhergehende autonome Symptomatik so schwach ausfallen, dass die Hypoglykämie asymptomatisch verläuft und/oder nicht erkannt wird.

Adaptation des zerebralen Glukosemetabolismus

Neben den glykämischen Schwellen der hormonellen BGGR unterliegen auch die Schwellen für eine Neuroglykopenie einem Anpassungsprozess. Bei Patienten mit stark reduzierter oder gar fehlender Hypoglykämiewahrnehmung (HW) verschieben sich auch die Schwellen für eine Neuroglykopenie hin zu tieferen Glukosewerten. Ein Grund hierfür ist ein veränderter Glukosemetabolismus des Gehirns. Die Arbeitsgruppe um Boyle konnte zeigen, dass das Gehirn über Adaptationsmechanismen verfügt, um sich weiterhin gleichmäßig mit Energie zu versorgen, wenn die BGS längere Zeit im hypoglykämischen Bereich liegen [18]. Dieser Adaptationsprozess wird über einen erhöhten zerebralen Blutfluss, die vermehrte Speicherung von Glukose in den Astrozyten sowie die Bereitstellung von Laktat und Ketonkörpern als alternative Energieträger gesteuert. Dadurch wird die Energieversorgung des Gehirns gewährleistet, eine autonome Aktivierung erfolgt erst bei sehr niedrigen BGS.

Circulus vitiosus der Hypoglykämiewahrnehmung

Diese Adaptationsmechanismen an niedrige Glukosespiegel bilden die Ursache für die Entstehung von Hypoglykämiewahrnehmungsproblemen (HWP). Aufgrund einer fehlenden oder eingeschränkten Glukagonantwort nach langjähriger Diabetesdauer ist der Organismus zur Stabilisierung des Blutzuckers bei fallenden BGS auf die autonome Aktivierung angewiesen. Durch die Verschiebung der glykämischen Schwellen erfolgt diese jedoch erst, wenn schon eine Neuroglykopenie eingetreten ist. Die kognitiven Beeinträchtigungen (z. B. Konzentrations- und Wahrnehmungsprobleme) erschweren es den Betroffenen, die häufig nur abgeschwächt auftretenden adrenergen Hypoglykämiewarnsymptome (z. B. Schwitzen, Zittern) zu erkennen. Die Hypoglykämie wird dann nicht rechtzeitig erkannt, oder erst, wenn die neuroglykopenischen Ausfallerscheinungen schon so ausgeprägt sind, dass die Unterzuckerung nicht mehr selbst behandelt werden kann und es zu einer schweren Hypoglykämie kommt. Mit diesem Anpassungsprozess etabliert sich ein regelrechter Teufelskreis, in dem sich das Auftreten von Hypoglykämien und die Adaptation der glykämischen Schwellen an diese niedrigen BGS gegenseitig verstärken. Durch das Absenken der glykämischen Schwellen verschlechtert sich die HW, was das wiederholte Auftreten von Hypoglykämien begünstigt, welche den Anpassungsprozess weiter verstärken (Abb. 2).

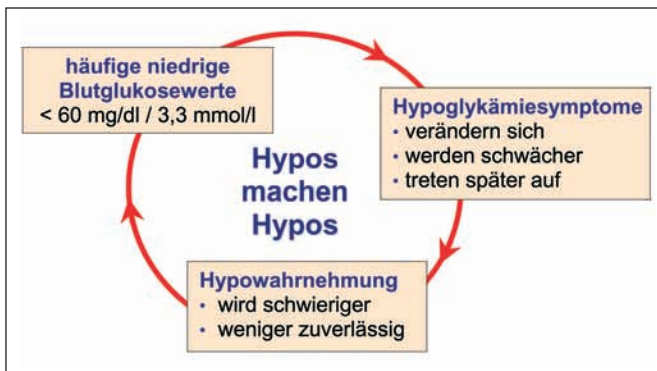


Abbildung 2: Circulus vitiosus der Hypoglykämiewahrnehmung. Mit freundlicher Genehmigung von FIDAM GmbH.

■ Häufigkeit von Hypoglykämieproblemen

Prävalenz leichter Hypoglykämien

Unter einer Insulintherapie mit dem Ziel möglichst normnaher Blutzuckerwerte lassen sich niedrige BGS im Alltag nicht gänzlich vermeiden. Leichte symptomatische Hypoglykämien treten bei DM1 im Durchschnitt etwa 2×/Woche auf [19, 20]. Dabei ist die Auftretenswahrscheinlichkeit stark abhängig von der glykämischen Kontrolle: Bei normnaher Blutzuckereinstellung mit niedrigen HbA_{1c}-Werten können leichte Hypoglykämien ein fast tägliches Problem sein. Auch wenn verschiedene prospektive Studien etwas niedrigere Auftretensraten berichten, werden diese Zahlen durch Daten zum kontinuierlichen Glukosemonitoring unterstützt [21, 22], wonach bei DM1 die Glukosewerte etwa 2×/Tag für > 60 Min. < 70 mg/dl liegen. Damit verbringen Typ-1-Diabetiker im Durchschnitt etwa 10 % der Zeit (2,3 h/Tag) im hypoglykämischen Bereich. Diese doch recht lange Dauer von hypoglykämischen Phasen trägt mit zu der oben beschriebenen Adaptation an niedrige BGS und zur Entstehung von HWP bei insulinbehandelten Diabetespatienten bei.

Prävalenz schwerer Hypoglykämien

Ergebnisse zur Prävalenz schwerer Hypoglykämien mit medizinischer Fremdhilfe sind für den DM1 wesentlich einheitlicher. In der DCCT-Studie ergab sich ein 3× höheres Risiko für schwere Unterzuckerungen unter intensiverer im Vergleich zur konventionellen Therapie. Schwere Hypoglykämien, zu deren Behandlung einfache Fremdhilfe notwendig war, traten etwa 1× alle 2 Jahre auf (0,64 Ereignisse pro Patientenjahr [EPJ]), sehr schwere Hypoglykämien mit der Notwendigkeit medizinischer Fremdhilfe etwa alle 5 Jahre (0,19 EPJ) [23, 24]. Andere Therapiestudien, welche eine intensivierte Therapie mit einer Patientenschulung kombinierten, berichten leicht niedrigere Prävalenzraten zwischen 0,13 und 0,17 EPJ. Dagegen zeigen Studien mit unselektierten Patientenstichproben deutlich höhere Prävalenzraten von 1,0–1,6 EPJ [25].

■ Risikofaktoren für schwere Hypoglykämien

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass das Risiko schwerer Hypoglykämien nicht für alle Diabetespatienten gleich hoch ist. Das Auftreten schwerer Hypoglykämien zeigt eine schie-

fe Verteilung. Ein Großteil der insulinbehandelten Diabetespatienten hat keine Schwierigkeiten mit Unterzuckerungen und erleidet auch keine schweren Hypoglykämien. Dagegen kommt es bei einer kleinen Gruppe von Patienten immer wieder zu rezidivierenden schweren hypoglykämischen Episoden. So traten in der DCCT-Studie im gesamten Follow-up-Zeitraum von fast 7 Jahren bei 35 % der Patienten gar keine schweren Hypoglykämien auf, 24 % berichteten nur eine schwere Hypoglykämie und bei 22 % traten > 5 schwere Hypoglykämien auf [24]. Somit war gut 1/5 der Patienten für das Auftreten von 55 % aller schweren Hypoglykämien verantwortlich. Eine ähnliche Verteilung, mit einem Großteil der Patienten ohne HWP und einem kleinen Anteil mit einer Häufung schwerer Hypoglykämien, zeigt sich auch in anderen Untersuchungen und scheint sich auch für Patienten mit insulinbehandeltem DM2 zu bestätigen.

Eine Reihe von Studien konnte übereinstimmend Risikofaktoren für das Auftreten schwerer Hypoglykämien aufzeigen: Dies sind beim DM1 ein normnaher HbA_{1c}, vorausgegangene schwere Hypoglykämien, eine eingeschränkte HW und eine fehlende Insulinrestsekretion. Bei DM2 sind die Risikofaktoren neben einem normnahen HbA_{1c} und einer beeinträchtigten HW ein höheres Lebensalter, eine lange Diabetesdauer und die Dauer der Insulintherapie. Patienten mit einer eingeschränkten oder fehlenden HW haben ein 5–10× höheres Risiko für das Auftreten schwerer und sehr schwerer Hypoglykämien.

■ Diagnostik von Hypoglykämieproblemen

Unter klinischen Gesichtspunkten ist es aufgrund des Gefährdungspotenzials, welches mit schweren Hypoglykämien einhergeht, wichtig, Patienten mit einem erhöhten Risiko für schwere Hypoglykämien frühzeitig zu identifizieren. Die oben beschriebenen Risikofaktoren eignen sich gut für die frühzeitige Erkennung von Risikopatienten und sind darüber hinaus in der klinischen Praxis leicht und unaufwendig zu erfassen. Die wichtigsten Risikofaktoren finden sich in der Regel in der klinischen Dokumentation der Patienten und sollten regelmäßig und systematisch erhoben werden (Tab. 1).

Strukturierte Hypoglykämieanamnese

Eine valide Anamnese setzt die Klärung zentraler Begrifflichkeiten im Gespräch mit dem Patienten voraus, um Missverständnissen und Fehlinformationen vorzubeugen [26]. Patienten unterscheiden sich oft stark hinsichtlich ihrer subjektiven Beurteilung von Unterzuckerungen. Die rein klinische Einteilung in „leichte“ (Selbstbehandlung möglich) und „schwere“ (Fremdhilfe notwendig) Hypoglykämien muss nicht in jedem

Tabelle 1: Diagnostik von Risikoparametern

Risikofaktor	Diagnostik
Normnaher HbA _{1c}	→ Laborwert: HbA _{1c} < 6,5 %
Vorausgegangene schwere Hypoglykämien	→ Anamnese/Akte
Beeinträchtigte Hypoglykämiewahrnehmung	→ Fragebogen zur Hypoglykämiewahrnehmung
Fehlende Insulinrestsekretion	→ Laborwert: C-Peptid negativ
Diabetesdauer und Therapieform	→ Anamnese/Akte

Fall auch das subjektive Empfinden der Betroffenen widerspiegeln. Selbst Hypoglykämien mit bestehender Bewusstlosigkeit müssen von den Betroffenen nicht als belastend empfunden werden. Andererseits können wiederholte leichte Hypoglykämien mit Beeinträchtigungen der körperlichen und/oder geistigen Leistungsfähigkeit, zu deren Behandlung eine Unterbrechung der Alltagsroutine erforderlich ist, von Betroffenen als sehr störend und belastend erlebt werden. Da die Erinnerung schwerer Hypoglykämien aufgrund der Neuroglykopenie zum Zeitpunkt des Ereignisses einem starken Bias unterworfen ist und das Auftreten schwerer Unterzuckerungen mit einfacher Fremdhilfe durch Angehörige von den Betroffenen häufig nur fehlerhaft erinnert wird, kann es durchaus sinnvoll sein, auch Angehörige zu befragen.

Fragebogen zur Hypoglykämiewahrnehmung

In der Hypoglykämieanamnese sollten neben dem Auftreten niedriger Blutzuckerwerte und schwerer Hypoglykämien auch die glykämischen Schwellen für das Auftreten von Hypoglykämiesymptomen, die entsprechende Symptomatik (autonom vs. neuroglykopenisch) und die Beurteilung der eigenen Hypoglykämiewahrnehmungsgüte erfragt werden. Für eine schnelle und effektive Anamnese hat sich der „Fragebogen zur Wahrnehmung von Unterzuckerungen“ bewährt.

Den Fragebogen finden Sie im Anschluss an die Online-Version dieses Beitrags.

Erfassung von Hypoglykämien durch Blutzuckerselbstkontrollen

Moderne Blutzuckermessgeräte bieten die Möglichkeit, gespeicherte Glukosewerte auszulesen und mithilfe spezieller Softwareprogramme auszuwerten. Damit lässt sich die tatsächliche Häufigkeit niedriger BGS reliabler erfassen als in der Befragung. Eine computergestützte Auswertung kann zudem Hinweise auf das Vorliegen einer HWS liefern. Eine Erhöhung des Anteils niedriger BGS (< 60 mg/dl) um 1 % geht mit einer 13%igen Zunahme der Wahrscheinlichkeit für eine HWS einher. Ab einem Anteil hypoglykämischer BGS von 8 % sollte das Vorliegen einer HWS standardisiert überprüft werden [27].

Kontinuierliches Glukosemonitoring (KGM)

Ein KGM ermöglicht eine vollständige Erfassung glykämischer Exkursionen, welche mit der gewöhnlichen punktuellen Blutzuckerselbstkontrolle nicht entdeckt werden können. Neben der validen Erhebung hypo- und hyperglykämischer Glukoseentgleisungen wird auch die Dauer erfasst, die der Körper niedrigen oder hohen Glukosespiegeln ausgesetzt ist. Der Einsatz des KGM bietet sich insbesondere bei Menschen mit Diabetes an, die sehr häufige und/oder asymptomatische Hypoglykämien aufweisen, und um das Auftreten nächtlicher Unterzuckerungen zu erfassen, welche sonst unentdeckt blieben. Nächtliche Hypoglykämien bilden einen spezifischen Risikofaktor für die Adaptation des Körpers an niedrige Glukosespiegel und die Entwicklung einer HAAF, da sie zumeist längere Zeit andauern und im Schlaf die Hormonantwort auf niedrige Glukosespiegel abgeschwächt ist.

Diabetes-Selbstmanagement

Neben den beschriebenen (patho-) physiologischen Bedingungen spielen für die Entstehung von HWP auch Verhal-

tensfaktoren eine entscheidende Rolle [28]. Daher ist in der klinischen Praxis für die Diagnostik und Therapie von HWP neben der ausführlichen Hypoglykämieanamnese und der Optimierung der Insulintherapie immer auch die Überprüfung des Selbstbehandlungsverhaltens der Patienten notwendig. Verhaltensbedingte Ursachen für das Auftreten von (schweren) Unterzuckerungen liegen beispielsweise in einer falschen Berechnung der benötigten Insulinmenge, einer falschen Einschätzung der Blutzuckerwirksamkeit der aufgenommenen Kohlenhydrate oder in der fehlenden Berücksichtigung körperlicher Aktivitäten oder von Alkoholgenuss. Aber auch persönliche Einstellungen („health beliefs“) zu Hypoglykämien bzw. zu Folgeerkrankungen sowie persönliche Belastungen durch die Anforderungen der Diabetestherapie beeinflussen das Selbstbehandlungsverhalten. Solche individuellen Einstellungen können z. B. Ängste bzw. Sorgen vor Hypoglykämien oder Folgekomplikationen oder ein fehlendes Risikobewusstsein sein und eine daraus resultierende Akzeptanz sehr hoher oder sehr niedriger Blutglukosewerte [26].

■ Behandlungsansätze bei Hypoglykämiewahrnehmungsstörung

Verhaltensmedizinische Behandlungskonzepte für Menschen mit HWP oder HWS basieren auf einem Modell, das physiologische Bedingungen von HWP ebenso wie Faktoren des Diabetes-Selbstmanagements berücksichtigt. Dieses Modell geht von einer biopsychosozialen Perspektive aus und beschreibt physiologische Vorgänge und Wahrnehmungsprozesse, die in einer Hypoglykämie ablaufen und das Auftreten, Erkennen und Behandeln von Unterzuckerungen beeinflussen.

- Stufe 1: Es kommt zu einer Unterzuckerung
- Stufe 2: Hypoglykämieanzeichen entstehen
- Stufe 3: Anzeichen werden wahrgenommen
- Stufe 4: Anzeichen werden als Hypoglykämiesymptome erkannt
- Stufe 5: Eine Entscheidung wird getroffen
- Stufe 6: Die Hypoglykämie wird behandelt
- Stufe 7: Eine Ursache wird gesucht

Auf jeder Stufe dieses Modells kann es zu einer Beeinträchtigung der HW kommen und auf jeder Ebene kann interveniert werden, um das Hypoglykämierisiko zu reduzieren und die HW wieder zu verbessern. Tabelle 2 fasst die Therapieziele in der Behandlung von insulinbehandelten Diabetikern mit HWP oder HWS zusammen.

Tabelle 2: Therapieziele bei insulinbehandelten Diabetikern mit HWP oder HWS. Nach [28].

- Überprüfung und Optimierung der Insulintherapie
- Reduktion der Häufigkeit von Hypoglykämien
- Information über die Entstehung von Hypoglykämieproblemen
- Verbesserung der Hypoglykämiewahrnehmung
- Verbesserung des Umgangs mit Hypoglykämien
- Verbesserung der Behandlung von Hypoglykämien
- Reflexion von Einstellungen zur Diabeteserkrankung
- Reduktion der persönlichen Belastungen durch Hypoglykämien

Konsequente Vermeidung niedriger Blutglukosespiegel

Verschiedene Studien konnten übereinstimmend belegen, dass der Prozess der Anpassung an niedrige Glukosespiegel umkehrbar ist und sich die Schwellen der BGGR durch die strikte Vermeidung von Hypoglykämien auch wieder erholen. Daher ist das wichtigste Ziel bei der Behandlung von HWP und HWS die Vermeidung von auch leichten und insbesondere nächtlichen Hypoglykämien. Bei konsequenter Vermeidung niedriger BGS kann sich bereits nach wenigen Wochen eine deutliche Verbesserung der BGGR und der HW zeigen. Sinnvoll ist es, für die Dauer der Behandlungsmaßnahme (6–8 Wochen) die Blutzuckerzielwerte anzuheben. Dies hilft, niedrige Glukoseexkursionen und starke Glukoseschwankungen zu vermeiden, und muss nicht zwangsläufig mit einer Verschlechterung der durchschnittlichen Stoffwechseleinstellung (HbA_{1c}) einhergehen.

Optimierung der Insulintherapie

Bei Patienten mit HWP sollte immer auch die Insulintherapie überprüft werden und bei Hinweisen auf mögliche Ursachen für Hypoglykämien (z. B. unphysiologische Verteilung der Basal- und Bolusinsulinversorgung, systematisches Auftreten von Hypoglykämien) eine Anpassung des Insulinschemas erfolgen. Gegebenenfalls sollte auch ein Wechsel der Therapieform (Analoginsuline, Insulinpumpentherapie) erwogen werden.

Optimierung des Selbstbehandlungsverhaltens

Auftreten und Dauer hypoglykämischer Ereignisse sind in hohem Maße vom Diabetes-Selbstmanagement und den persönlichen Einstellungen zu Hypoglykämien abhängig. Ein Betroffener mit HWS, der keine Anzeichen einer Unterzuckerung wahrnimmt, hat das gleiche Risiko einer schweren Hypoglykämie wie eine Person, welche Symptome zwar wahrnimmt, diese aber nicht mit einer Hypoglykämie in Verbindung bringt, oder eine Unterzuckerung trotz richtiger Erkennung nicht effektiv behandelt.

Die Modifikation dysfunktionaler Einstellungen durch Aufklärung und Schulung ist eine wesentliche Voraussetzung, um eine Veränderung des Selbstbehandlungsverhaltens zu erreichen, zumal Patienten mit HWS häufig nur eine geringe Bereitschaft zeigen, ärztliche Therapieempfehlungen umzusetzen. Daher sollten individuelle Zielwerte ebenso mit den Patienten besprochen werden wie Ängste und Sorgen bzgl. Hypoglykämien und Folgekomplikationen.

Training der Hypoglykämiewahrnehmung

Patienten mit HWP oder HWS profitieren auch von einem gezielten Training zur Verbesserung der HW. Ein solches Programm baut auf einer systematischen Selbstbeobachtung mithilfe von Symptomlisten und einem Hypoglykämietagebuch auf. Dadurch lernen Betroffene, neue Anzeichen einer Hypoglykämie zu erkennen und zuverlässige von unzuverlässigen Symptomen zu unterscheiden. Patienten mit HWP und HWS sollen für die Wahrnehmung neuroglykopenischer Symptome sensibilisiert werden, da diese nicht wie die adrenergen Warnsymptome einem Anpassungsprozess unterliegen und in der Regel auch schon vor diesen auftreten. Mithilfe spezieller Übungen lernen Betroffene, verschiedene kognitive

Leistungsbereiche systematisch auf mögliche Defizite bzw. Einbußen zu überprüfen und somit Hypoglykämien frühzeitig zu entdecken.

Spezifische Schulungsprogramme

Das erste spezifische Behandlungsprogramm für insulinbehandelte Diabetiker mit HWP war das „Blood Glucose Awareness Training“ (BGAT) [29, 30] der Arbeitsgruppe um Clarke und Cox. Eine Weiterentwicklung stellt das „Hypoglycaemia Anticipation, Awareness and Treatment Training“ [31] dar. Das Original-BGAT ist allerdings hinsichtlich Didaktik und Schulungsinhalten weniger gut für europäische Verhältnisse bzw. den deutschsprachigen Raum geeignet. Daher hat die Bad Mergentheimer Arbeitsgruppe um Kulzer und Hermanns das Schulungsprogramm HyPOS (Hypoglykämie – Positives Selbstmanagement) [32] entwickelt.

Das HyPOS-Schulungs- und Behandlungsprogramm

Das HyPOS-Schulungsprogramm vermittelt den Patienten ein plausibles Erklärungsmodell für ihre HWP. Es werden Faktoren abgeleitet, welche die HW beeinflussen. Strategien zur systematischen Selbstbeobachtung helfen den Patienten, ihre HW zu verbessern und neue Hypoglykämieanzeichen zu entdecken. Sie werden dafür sensibilisiert, dass bei einer HWS neuroglykopenische Symptome für die Erkennung von Hypoglykämien häufig zuverlässiger sind als autonome Symptome. Weiterhin werden Maßnahmen zur effektiven Behandlung von Hypoglykämien und zur systematischen Analyse möglicher Ursachen vermittelt. Die Kursteilnehmer analysieren ihre eigene Insulintherapie sowie ihren Umgang mit Problemsituationen, die ein erhöhtes Hypoglykämierisiko bergen. Als Hilfsmittel, um die eigene Insulintherapie besser nachzuvollziehen, dienen Insulinschablonen zur graphischen Veranschaulichung der Insulinwirkverläufe [33]. Die Patienten lernen, die Faktoren Bewegung, Ernährung und Alkohol sowie nächtliche Hypoglykämien in Bezug auf das davon ausgehende Hypoglykämierisiko besser einzuschätzen. Checklisten zur Vermeidung von Hypoglykämien verhelfen zu einem verbesserten Umgang in Problemsituationen mit erhöhtem Hypoglykämierisiko. Daneben werden sozialrechtliche Aspekte, die Gefährlichkeit und potenzielle Konflikte im sozialen Umfeld im Zusammenhang mit Hypoglykämien behandelt. Die abschließende 5. Kursstunde ist als Angehörigenstunde konzipiert.

HyPOS wurde in einer randomisierten prospektiven Multicenter-Studie evaluiert [34, 35]. Die Teilnahme führte zu einer verbesserten HW und zu signifikant weniger milden Unterzuckerungen, welche für die Entstehung und Aufrechterhaltung von HWP bedeutsam sind. In der 2-Jahres-Katamnese zeigte sich eine signifikante Reduktion sehr schwerer Hypoglykämien (Glukagonbehandlung oder Glukoseinfusion), ohne dass dies mit einer Verschlechterung der glykämischen Kontrolle einherging. Insgesamt lag die Prävalenz schwerer Hypoglykämien nach Teilnahme an der HyPOS-Schulung in etwa auf dem Niveau, welches für Typ-1-Diabetiker ohne HWP zu erwarten ist.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Relevanz für die Praxis

Hypoglykämien sind der limitierende Faktor in der Diabetestherapie und stellen für die Betroffenen und deren Angehörige eine der schwerwiegendsten diabetesbezogenen Belastungen dar. Schwere Hypoglykämien sind zudem mit einer erheblichen finanziellen Belastung für das Gesundheitssystem verbunden. Allerdings ist das Hypoglykämierisiko nicht gleich verteilt, sondern es gibt spezielle Patientengruppen mit einem deutlich erhöhten Risiko schwerer Hypoglykämien. Einen Hauptrisikofaktor stellt die Hypoglykämiewahrnehmungsstörung dar. Die physiologischen Veränderungen einer hypoglykämieassoziierten autonomen Fehlregulation sind jedoch nicht irreversibel. Durch konsequente Vermeidung niedriger Blutglukosespiegel, eine kurzzeitige Erhöhung der Blutzuckerzielbereiche und ein spezifisches Training der Hypoglykämiewahrnehmung lässt sich das Risiko schwerer Hypoglykämien deutlich reduzieren. Mittlerweile existieren mehrere Schulungs- und Behandlungsprogramme für Patienten mit Hypoglykämieproblemen, deren Wirksamkeit in Evaluationsstudien nachgewiesen wurde.

Literatur:

- Whipple AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir* 1938; 3: 237–76.
- Frier B. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? *Diabetologia* 2009; 52: 31–4.
- Gerich JE, Langlois M, Noacco C, et al. Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. *Science* 1973; 182: 171–3.
- Gerich JE, Schneider V, Dippe SE, et al. Characterization of the glucagon response to hypoglycemia in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 77–82.
- Bolli G, De Feo P, Compagnucci P, et al. Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus. Interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes* 1983; 32: 134–41.
- Cryer PE. Iatrogenic hypoglycemia as a cause of hypoglycemia-associated autonomic failure in IDDM. A vicious cycle. *Diabetes* 1992; 41: 255–60.
- Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91: 819–28.
- Rattarasarn C, Dagogo-Jack S, Zachwieja JJ, et al. Hypoglycemia-induced autonomic failure in IDDM is specific for stimulus of hypoglycemia and is not attributable to prior autonomic activation. *Diabetes* 1994; 43: 809–18.
- Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 3592–601.
- Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 724–33.
- Cryer PE, Gerich JE. Glucose counterregulation, hypoglycemia, and intensive insulin therapy in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1985; 313: 232–41.
- Levy CJ, Kinsley BT, Bajaj M, et al. Effect of glycemic control on glucose counterregulation during hypoglycemia in NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 1330–8.
- Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, et al. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl J Med* 1988; 318: 1487–92.
- Erdös G, Lobmann R, Wolcke B, et al. Hypoglykämie trotz Hyperglykämie. Ist eine zerebrale Minderversorgung mit Glukose auch bei erhöhtem Blutzuckerspiegel möglich? *Anaesthesist* 2005; 54: 673–8.
- Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, et al. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 1988; 37: 901–7.
- Fanelli C, Pampanelli S, Calderone S, et al. Effects of recent, short-term hyperglycemia on responses to hypoglycemia in humans. *Diabetes* 1995; 44: 513–9.
- Burge MR, Sobhy TA, Qualls CR, et al. Effect of short-term glucose control on glycemic thresholds for epinephrine and hypoglycemic symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5471–8.
- Boyle PJ. Alteration in brain glucose metabolism induced by hypoglycaemia in man. *Diabetologia* 1997; 40 (Suppl 2): S69–S74.
- Janssen MM, Snoek FJ, De Jongh RT, et al. Biological and behavioural determinants of the frequency of mild, biochemical hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes on multiple insulin injection therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 157–63.
- Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20: 479–86.
- Bode BW, Schwartz S, Stubbs HA, et al. Glycemic characteristics in continuously monitored patients with type 1 and type 2 diabetes: normative values. *Diabetes Care* 2005; 28: 2361–6.
- Hermanns N, Kulzer B, Gulde C, et al. Short-term effects on patient satisfaction of continuous glucose monitoring with the GlucoDay with real-time and retrospective access to glucose values: a crossover study. *Diabetes Technol Ther* 2009; 11: 275–81.
- The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med* 1991; 90: 450–9.
- The DCCT Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1997; 46: 271–86.
- Strachan MWJ. Frequency, causes and risk factors for hypoglycaemia in type 1 diabetes. In: Frier BM, Fisher M (eds). *Hypoglycaemia in Clinical Diabetes*. 2nd ed. John Wiley & Sons, Chichester, 2007; 49–81.
- Kulzer B, Hermanns N, Kubiak T, et al. Hypoglykämieprobleme bei Diabetes mellitus – Ätiologie, Diagnostik und Behandlung. *Diabetes Stoffwechsel* 2004; 13: 139–51.
- Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, et al. Können Ergebnisse der Blutzuckerselbstmessung einen Hinweis auf das Vorliegen einer Hypoglykämiewahrnehmungsstörung bei Typ-1 Diabetikern liefern? *Diabetologie Stoffwechsel* 2007; 2: S74.
- Hermanns N, Krichbaum M, Kulzer B. Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen. *Diabetologie Stoffwechsel* 2009; 4: R93–R112.
- Cox DJ, Gonder-Frederick L, Polonsky W, et al. Blood glucose awareness training (BGAT-2): long-term benefits. *Diabetes Care* 2001; 24: 637–42.
- Schachinger H, Hegar K, Hermanns N, et al. Randomized controlled clinical trial of Blood Glucose Awareness Training (BGAT III) in Switzerland and Germany. *J Behav Med* 2005; 28: 587–94.
- Cox DJ, Kovatchev B, Koev D, et al. Hypoglycemia anticipation, awareness and treatment training (HAATT) reduces occurrence of severe hypoglycemia among adults with type 1 diabetes mellitus. *Int J Behav Med* 2004; 11: 212–8.
- Kulzer B, Hermanns N, Kubiak T, et al. HyPOS – Unterzuckerungen besser wahrnehmen, vermeiden und bewältigen. Ein strukturiertes Schulungs- und Behandlungsprogramm für insulinpflichtige Diabetiker mit Hypoglykämieproblemen. Kirchheim, Mainz, 2006.
- Hermanns N, Kulzer B, Heinemann L, et al. Insulintherapie unter der Lupe – Insulinschablonen zur schematischen Darstellung der Wirkung unterschiedlicher Insuline und unterschiedlicher Insulindosierungen. Kirchheim, Mainz, 2006.
- Hermanns N, Kulzer B, Kubiak T, et al. The effect of an education programme (HyPOS) to treat hypoglycaemia problems in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 528–38.
- Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, et al. Long-term effect of an education program (HyPOS) on the incidence of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 3: e36.

Dipl.-Psych. Michael Krichbaum

Studium der Psychologie an der Otto-Friedrich-Universität in Bamberg mit den Schwerpunkten Klinische Psychologie und Verhaltensmodifikation. Seit 2004 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM).

Arbeits- und Forschungsschwerpunkte: Entwicklung und Evaluation von Schulungs- und Behandlungsprogrammen für Menschen mit Diabetes, Hypoglykämien, Patientenschulung, psychosoziale Belastungen, Diabetes und Depression.





ANKÜNDIGUNG

DIABETES FORUM



„Diabetes mellitus Typ 2 im medizinischen Alltag“

Graz | Kunsthaus

28. September 2011, 19.00 Uhr

WEITERE INFORMATIONEN UND ANMELDUNG:

Michaela Zieger, Event- und Projektmanagement

Takeda Pharma Ges.mbH., Phone: +43 (01) 524 40 64-68, michaela.zieger@takeda.at



ÖDG Österreichische Diabetes Gesellschaft
helfen, heilen, forschen

Herzerkrankungen bei Diabetes mellitus: Auftreten, Diagnostik und Therapie

B. Stratmann, D. Tschöpe

Kurzfassung: Mehr als 180 Millionen Menschen weltweit sind an Diabetes mellitus erkrankt; das Ende der Fahnenstange ist aber noch lange nicht erreicht, bis 2030 wird mit einer Verdopplung der Patientenzahl gerechnet. Diabetes mellitus wird als (kardio-) vaskuläre Erkrankung angesehen, so dass auch bei zunehmender Diabetes-Inzidenz mit einer Häufung von Herzerkrankungen zu rechnen ist. Demzufolge ist die Diagnostik und Therapie der Herzerkrankung bei Patienten mit Diabetes mellitus von besonderer Bedeutung.

Schlüsselwörter: diabetische Herzerkrankung, Glukosemanagement, therapeutische Intervention

Abstract: Heart Disease and Diabetes: Occurrence, Diagnosis, and Therapy. Around the world, more than 180 million people suffer from diabetes mellitus, and as this number will double until 2030, the end of this pandemic is far away. Diabetes mellitus is regarded as a (cardio-) vascular risk equivalent, thus, with an increasing numbers of diabetic patients, serious implications from a cardiovascular perspective are to be awaited. Therefore, the diagnosis and the therapy of coronary disease of the diabetic patient are of great importance. **J Klin Endokrinol Stoffw 2011; 4 (3): 26–31.**

Key words: diabetic heart disease, glucose management, therapeutic intervention

■ Tatsachen aus der Epidemiologie

Zwei von 3 Patienten mit symptomatischer chronischer Herzerkrankung weisen Störungen im Glukosestoffwechsel auf [1]. Aktuelle Daten aus dem SWEETHEART-Register zeigen, dass bei Manifestation des Gefäßereignisses (Myokardinfarkt) bereits 32,9 % der Patienten einen bekannten Diabetes mellitus aufwiesen, während bei 16,6 % die Diagnose Diabetes mellitus erstmals gestellt wurde und 22,6 % eine Glukoseintoleranz aufwiesen. Lediglich 27,9 % der Patienten mit akutem Myokardinfarkt wiesen keine Glukosestoffwechselstörung auf. Besonders die Tatsache, dass nur 55,2 % der neu diagnostizierten Diabetiker bzw. 37,9 % der Prädiabetiker eine Diabetestherapie (bevorzugt diätetische Empfehlung) erhielten, ist alarmierend (Tab. 1) [2].

Patienten mit Diabetes mellitus weisen eine insgesamt ungünstigere Prognose nach stattgehabtem Ereignis auf. Ein HbA_{1c} -Anstieg von etwa 1 % korreliert mit einer Risikosteigerung für eine Herzinsuffizienz von 8 % [3]. Mit zunehmendem HbA_{1c} -Wert steigt auch das Risiko für vaskuläre Ereignisse überproportional an. So zeigen Ergebnisse aus der „United Kingdom Prospective Diabetes Study“ (UKPDS), dass die Ereignisrate von 2,3 pro 100 Personenjahre bei $HbA_{1c} < 6,0$ % auf 11,9 Ereignisse pro 100 Personenjahre bei HbA_{1c} -Werten > 10 % ansteigt [4]. Zusammenfassend sterben nach epidemiologischen Studien etwa 75 % der Diabetiker an einer Gefäßkomplikation, davon allein 50 % an einem akuten Myokardinfarkt. Die Schlussfolgerung der Notwendigkeit einer frühen und vor allem umfassenden kardiovaskulären Risikofaktorintervention wird durch die aktuelle Studie von Norgaard et al. unterstrichen, die mit den pandanischen Registerdaten zeigen, dass der Risikogradient für kardiovaskuläre Endpunkte bei inzidentem

Diabetes nach Diagnosestellung konstant ungefähr 2-fach erhöht ist [5].

■ Ursachen für die diabetische Herzerkrankung

Koronare Herzerkrankung (KHK), durch Hypertonie induzierte Hypertrophie oder diabetische Kardiomyopathie gelten als mögliche Ursache einer linksventrikulären Dysfunktion bei Patienten mit Diabetes mellitus. In der Framingham-Studie konnte ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer systolischen Herzinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus nachgewiesen werden, wobei besonders Frauen gefährdet waren (2–5-fach erhöhtes Risiko) [6]. Sogar wenn Patienten mit koronarer Herzerkrankung ausgeschlossen wurden, war das relative Risiko einer Herzinsuffizienz für Männer und für Frauen weiter deutlich erhöht (3,8-fach bzw. 5,5-fach) [7]. Als Risikofaktoren für die Entstehung einer Herzinsuffizienz bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus gelten koronare Herzerkrankung, Dauer des Diabetes mellitus, Alter, Insulintherapie, periphere Verschlusskrankheit, erhöhtes Serumkrea-

Tabelle 1: Versorgungssituation der im SWEETHEART-Register untersuchten Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Aus [2].

	Bekannter Diabetes	Neu diagnostizierter Diabetes	Prä-Diabetes	Normaler Glukosemetabolismus
%	32,9	16,6	22,6	27,9
Aspirin	92,9 %	97,0 %	97,8 %	97,4 %
Clopidogrel	91,7 %	93,6 %	94,3 %	94,0 %
Statine	93,3 %	94,5 %	94,5 %	97,2 %
Betablocker	94,4 %	97,9 %	98,1 %	96,3 %
ACE-Hemmer	78,5 %	87,2 %	87,3 %	90,7 %
Diabetes-Therapie	96,1 %	55,2 %	37,9 %	–
Nur Diät	15,5 %	70,3 %	96,4 %	–
Orale Therapie	37,5 %	23,8 %	3,6 %	–
Insulin-Therapie	37,2 %	5,0 %	0 %	–
Insulin + orale Therapie	9,9 %	0,6 %	0 %	–

Eingelangt am 20. September 2010; angenommen nach Revision am 21. Februar 2011; Pre-Publishing Online am 11. April 2011

Aus dem Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen, Deutschland

Korrespondenzadresse: Professor Dr. med. Dr. h. c. Diethelm Tschöpe, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, D-32545 Bad Oeynhausen, Georgstraße 11; E-Mail: dtschoepe@hdz-nrw.de

tinin sowie eine schlechte Stoffwechseleinstellung [3]. Rund 30–50 % der Patienten mit den Zeichen einer klinischen Herzinsuffizienz weisen primär eine diastolische Funktionsstörung auf [8]. Zeichen der diastolischen Herzinsuffizienz finden sich bei ca. 40 % der Patienten mit manifestem Diabetes mellitus. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 leiden häufiger an einer diastolischen Dysfunktion als Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 [9, 10]. Die diastolische Herzinsuffizienz geht mit einer erhöhten Mortalität einher, die sich nicht von Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz unterscheidet. Besonders der Gewebe-Doppler bietet sich für die schnelle und einfache Diagnostik der diastolischen Dysfunktion an [11].

Frauen mit Diabetes mellitus (DM) sind dabei in der Altersgruppe der > 60-Jährigen deutlich stärker betroffen (5,1-faches Risiko bei Frauen, 2,1-faches Risiko bei Männern). Die Prävalenz der Herzinsuffizienz beträgt bei älteren Diabetes-Patienten etwa 30 %. Insulinresistenz und metabolisches Syndrom gelten als weitere unabhängige Risikofaktoren für die Herzinsuffizienz, was belegt, dass die Ursache für die Herzerkrankung auch schon vor der Diabetes-Manifestation liegen kann. Die Konversion in den manifesten Diabetes scheint die wesentliche Schubkraft zu sein, die so genannten prädiabetischen Stadien (gestörte Glukosetoleranz und gestörte Nüchtern-glukose) führen nur zu einer moderaten 10–20%igen Steigerung des kardiovaskulären Risikos [12].

■ Ereignisrisiko und Untersuchung

Das Risiko eines Typ-2-Diabetikers, einen Infarkt zu erleiden, ist vergleichbar mit dem eines Patienten ohne DM nach durchlebtem Infarkt [13]. Im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ist das Risiko bei diabetischen Männern mit einer 2–4-fach erhöhten Myokardinfarkt-Inzidenz assoziiert, bei Frauen mit DM2 liegt das Risiko noch höher. Die diabetische Neuropathie des Gefäßsystems ist Ursache dafür, dass viele Ereignisse „stumm“, d. h. ohne klinische Zeichen ablaufen. So sind viele detektierte Ereignisse Folge von bereits vorher abgelaufenen stummen Myokardinfarkten oder -ischämien. Die nicht-invasive kardiologische Diagnostik ist daher nicht nur bei dem symptomatischen Diabetiker anzuwenden, sondern auch auf den kardial asymptomatischen Diabetiker auszudehnen. Dies setzt eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Diabetologen und Kardiologen voraus, wie sie in den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und von den Europäischen Gesellschaften für Kardiologie (ESC) und Diabetologie (EASD) eingefordert wird (Abb. 1, 2) [14, 15]. Die Praxisleitlinie der DDG berücksichtigt diesen Anspruch ebenfalls.

Das Risiko für einen Myokardinfarkt (MI) bzw. ein kardiales Ereignis wird über die klinische Evaluation, die Bestimmung der Vortestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK, die linksventrikuläre Funktion (LVEF) und über Risikoscores wie FRAMINGHAM, PROCAM oder ESC stratifiziert. Bei kardial beschwerdefreien Diabetikern kann ein Ischämienachweis in 40–80 % aller Fälle mit der Stress-Echokardiographie erbracht werden, mit der Myokardszintigraphie ist in 22–64 % aller Fälle ein Nachweis möglich. Ein routinemäßiges KHK-Screening mit myokardialer Belastungsperfusionsszintigraphie (MPS) ist bei asymptomatischen Patienten nicht erforderlich.

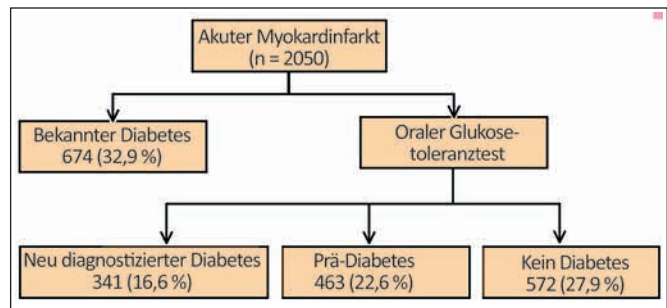


Abbildung 1: Klassifizierung im SWEETHEART-Register. Erstellt nach Daten aus [2].

Die DIAD-Studie („Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics“) mit 1123 Typ-2-Diabetikern hat gezeigt, dass die MPS unter pharmakologischer Belastung mit Adenosin keinen zusätzlichen Nutzen bringt. Die Häufigkeit kardialer Ereignisse konnte durch die Screeningmethode im Nachbeobachtungszeitraum von fast 5 Jahren nicht signifikant reduziert werden, allerdings war die kumulative kardiale Ereignisrate mit nur 0,6 % pro Jahr im untersuchten Patientenkollektiv deutlich geringer als erwartet [16].

Weil aber andererseits ein normales Belastungs-EKG eine stenosierende KHK nicht ausschließt, ist die nicht-invasive Stufendiagnostik mit bildgebenden Verfahren (Stress-Echokardiographie, Myokardszintigraphie, Dobutamin-Stress-MRT oder Myokardperfusions-MRT) integraler Bestandteil der kardiologischen Leitlinien (DGK/ESC/ACC/AHA). Sie wird bei einer mittleren Vortestwahrscheinlichkeit von 10–90 % empfohlen; bei > 90 % ist eine Koronarangiographie sinnvoll. Stress-Echokardiographie, Myokardszintigraphie und Dobutamin-Stress-MRT oder Myokardperfusions-MRT mit körperlicher oder pharmakologischer Belastung (Dobutamin oder Adenosin) gelten als gleichberechtigte Verfahren [15].

Für die vielversprechende Mehrzeilen-Computertomographie (MSCT) existieren in der Routinediagnostik noch keine allgemeingültigen Leitlinienempfehlungen. In der Frühdiagnostik der symptomatischen KHK kann aber auch primär die nicht-invasive CT-Koronarangiographie (CTA) eingesetzt werden, wenn die Patienten methodisch geeignet sind (mittlere Vortestwahrscheinlichkeit von 10–90 %) und Indikationsstellung und Befundung gemeinsam mit einem Kardiologen erfolgen. Zur Vermeidung einer unnötig hohen Röntgenstrahlenbelastung sollte aber immer eine prospektive EKG-Triggerung favorisiert werden. Bei nicht auswertbarem CTA-Befund (z. B. starke zirkuläre Verkalkung der Koronararterien) sollte die Diagnostik durch ein bildgebendes Verfahren unter Stressbedingungen (Stress-Echokardiographie, Myokardszintigraphie, Dobutamin-Stress-MRT oder Myokardperfusions-MRT) ergänzt werden. Der aus der MSCT bestimmte koronare Kalzium-Score gilt als gesicherter Prognoseindikator mit einem exzellenten negativen prädiktiven Wert.

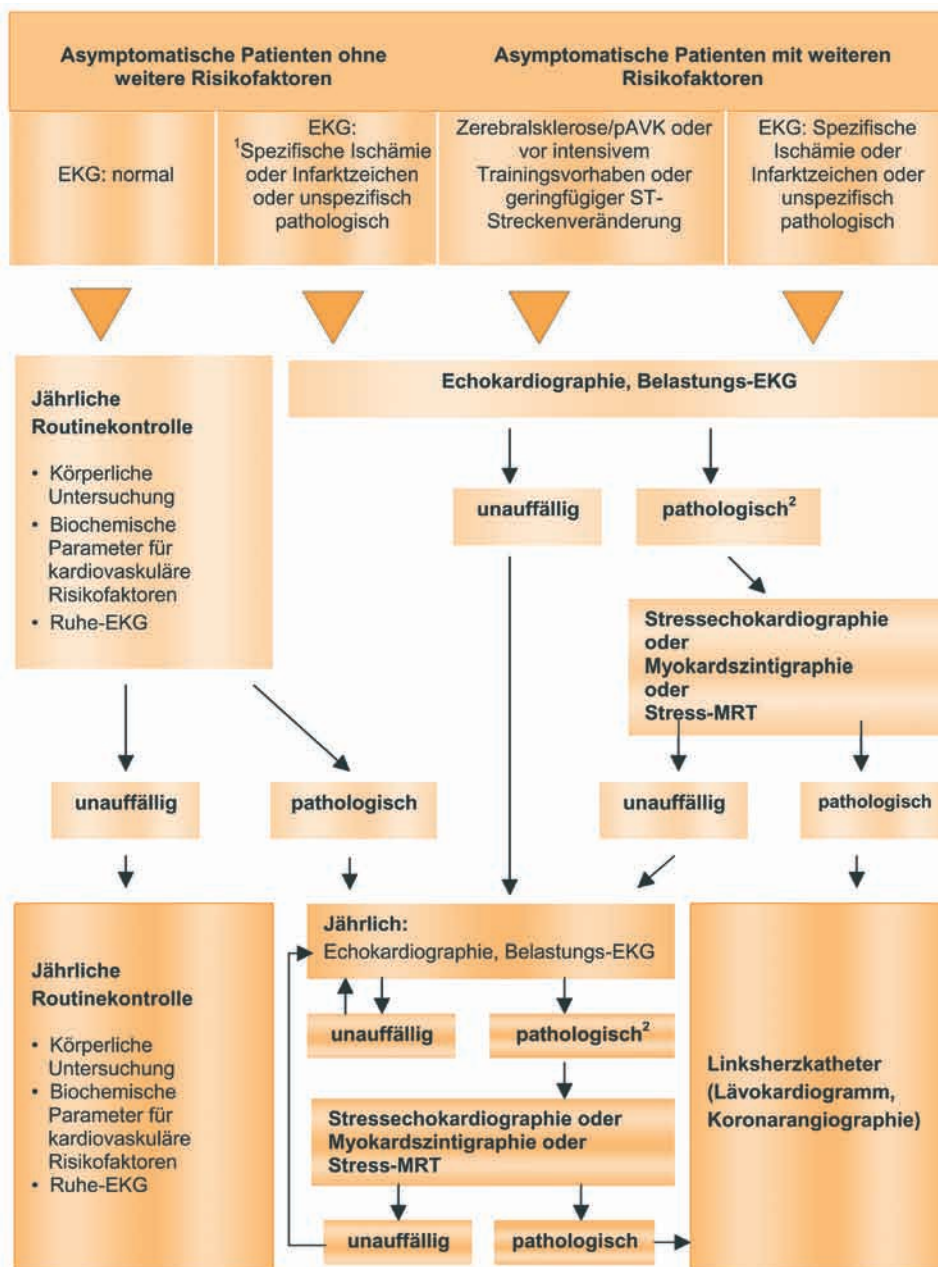
■ Energetische Aspekte/Gefäßfunktion/ Gefäßintervention

Der gestörte Energiestoffwechsel des Herzens bei Diabetes verbunden mit der Bevorzugung der Fettsäuresubstrate und einer Maladaptation resultieren in einer Energiemangelsitua-

Abbildung 2: Kardiologische Diagnostik bei asymptomatischen Diabetikern ohne und mit weiteren Risikofaktoren (nach ADA und ACC 1998, EK IV). Die unterschiedlichen Farben kennzeichnen die möglichen Schnittstellen zwischen hausärztlicher und fachärztlicher Versorgungsebene. Aus [14].

¹ Untersuchung mit Linksherzkatheter, wenn Troponin I positiv oder akute Infarktzeichen.

² In Abhängigkeit von der Vortest- bzw. Nachtestwahrscheinlichkeit für eine stenosierende KHK gegebenenfalls direkte Entscheidung zur Durchführung des Linksherzkatheters.



tion. Dabei kann besonders der verringerte Energiefluss im Myokard, der über die Positronen-Emissionstomographie erfasst werden kann, als diagnostisches Tool herangezogen werden [17, 18]. Die Akkumulation von Lipiden und Glukose-Intermediaten hat neben der gestörten Energetik aber auch eine Strukturveränderung zur Folge, die wiederum die Koronarsklerose bevorzugt. Unabhängig von der Gefäßpathologie ist der myokardiale Energiegehalt selbst bei jungen Typ-1-Diabetikern deutlich reduziert und geht bei längerer Diabetesdauer mit einer eingeschränkten myokardialen Flussreserve einher [19].

Neben dem gestörten Energiestoffwechsel beschleunigen besonders die endotheliale Dysfunktion und im weiteren Verlauf die Atherosklerose, besonders der großen Herzkranzgefäße, das Auftreten akuter Ereignisse, die durch Plaqueruptur auch kleinere Gefäße betreffen können (Überblick bei [20]). Die Kombination mit einer chronifizierten Mikroangiopathie er-

klärt die besonders schlechte funktionelle Reserve ischämischer Myokardabschnitte. Die Primärversorgung eines akuten Koronarereignisses mit den Mitteln der interventionellen Kardiologie ist hier absolut unstrittig. In der elektiven Situation kann und sollte die Vermittlung eines risikoreduzierenden Lebensstils einschließlich der Prinzipien herzgesunder Ernährung Bestandteil der Patientenschulung sein. Eine solche Strategie kann bei Patienten mit stabiler KHK endovaskuläre Interventionen ersetzen [21]. In ähnlicher Weise zeigte die COURAGE-Studie die Äquivalenz zwischen komplexer intensiver Risikofaktorenreduktion und interventioneller Kardiologie. Die BARI2D-Studie bestätigte die Richtigkeit dieses Konzeptes auch für Patienten mit Typ-2-Diabetes [22]. Dabei resultierte ein Überlebensvorteil gegenüber konservativer Therapie, wenn die Patienten initial einer Bypassoperation zugeführt wurden [23, 24]. Bei deutlich schlechterer Ausgangssituation für die Bypasspatienten ist dieses Ergebnis aber leicht erklärbar. Allerdings gab es hinsichtlich der antidiabetischen Stra-

tegie – ob insulinresistenzvermeidend oder β -zytotrop – keine Unterschiede. Mit Blick auf die Strategien in der interventionellen Kardiologie bleibt festzuhalten, dass bei Wahrung der entsprechenden Vorkehrungen ein eindeutiger Vorteil bei der Verwendung von medikamentenbeschichteten Gefäßstützen („drug-eluting stents“ [DES]) vorliegt [25]. Die Datenanalyse von Diabetikern, die sich einer chirurgischen Revaskularisierung unterzogen, zeigt, dass Diabetes ein unabhängiger Risikofaktor für intensivmedizinische Endpunkte ist und sich für minimalinvasive Eingriffsformen prädestiniert, die zu einer Reduktion des Risikos beitragen können [26].

Derzeit gibt es keine sichere Präferenz für einen Verfahrensweg (Bypass oder PTCA) auf dem Boden evidenzbasierter Daten [27]. Die Situation hat sich diesbezüglich nach der SYNTAX-Studie deutlich geklärt. Nach angiographischer Risikostratifizierung (Syntax-Score < 22) sind Bypass und PTCA mit DES als gleich zu gewichten, somit ist der Patient in eine Entscheidungsfindung einzubinden, insbesondere auch wegen der hohen Wiedereingriffsrate bei der PTCA-Strategie [28]. Der wirksamen Thrombozytenaggregationshemmung des Patienten mit Diabetes mellitus nach Intervention kommt nach Datenlage der CHARISMA- und der TRITOM-TIMI38-Studie besondere Bedeutung zu. Gerade diese Patienten profitieren von der effektiveren Thrombozytenaggregationshemmung über die ADP-Rezeptorantagonisten [29, 30].

Bezüglich der Glukoseeinstellung in der elektiven Revaskularisierungssituation ist die Datenlage nicht eindeutig, derzeit existiert für eine präprozedurale HbA_{1c} -Einstellung < 7 % keine Evidenz [31]. Allerdings scheint in dieser Patientengruppe das Körpergewicht bis zu einem Body-Mass-Index (BMI) von 30 endpunktprotektiv zu sein – ein Befund, der derzeit als Fett-sucht paradoxon diskutiert wird [32].

■ Bewertung der interventionellen Verfahren

Aufgrund der großen epidemiologischen Relevanz von Herzerkrankungen auf Bevölkerungsebene und der Bedeutung entsprechender Krankheitsbilder auf Patientenebene besteht zwischenzeitlich weitgehende Einigkeit darüber, dass die frühe Risikoidentifizierung und Diagnostik von Frühstadien der diabetesspezifischen Organmanifestationen auch zu einem früheren Interventionsbeginn bezüglich des kardiovaskulären Risikomanagements führen sollten. Jedoch hat die DIAD-Studie gezeigt, wie schwierig es ist, solche Algorithmen mechanistisch zu etablieren, vor allem wenn das Hintergrundrisiko durch Lebensstil und Polypharmazie bereits niedrig ist. Die verfügbaren Risikoschätzer weisen jeweils Stärken und Schwächen auf [33]. Allerdings sollte die Bewertung einer globalrisikobasierten therapeutischen Entscheidungsfindung mit den verfügbaren Risikorechnern und der arztindividuellen Erfahrung problemlos möglich sein. Eine Integration klinischer, laborchemischer und diagnostischer Daten erreicht nach klinischer Evaluation des vorgeschlagenen Algorithmus lediglich eine Sensitivität und Spezifität von 68 bzw. 62 % [34]. Besonders eindrucksvoll erscheint die Kopplung antidiabetischer Interventionen in der VADT-Kohorte an den computertomographisch ermittelten Gehalt an Koronarkalk. Ein Schwellenwert von 100 Agatston-Punkten wird angegeben,

unterhalb dessen die intensive antidiabetische Intervention gegenüber der Gesamtstudie hocheffektiv ist [35].

■ Vorhofflimmern

Die Herzfrequenz ist bereits seit Längerem als Risikofaktor für die kardiovaskuläre Mortalität bekannt und wird daher auch therapeutisch bei Patienten mit stabiler KHK adressiert. Wird berücksichtigt, dass Diabetes-Patienten aufgrund ihrer potenziell bestehenden autonomen Neuropathie mit Verlust vagaler Efferenzen zu Frequenzstarre und Tachykardie neigen, wäre dieser Ansatz potenziell vielversprechend. Das Vorhofflimmern ist demnach bei Diabetikern, insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung, von besonderer Bedeutung. Bereits im UKPDS-Risikorechner ist die Präsenz von Vorhofflimmern gewichtet berücksichtigt. Einerseits begünstigt Vorhofflimmern den kardiovaskulären Endpunkt besonders stark, andererseits besteht eine höhergradige Disposition zum Vorhofflimmern bei Patienten mit DM2 bzw. Metabolischem Syndrom sowie zum obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS), wobei die Anzahl der definitorischen Kriterien einen biologischen Gradienten bildet. Daraus ergibt sich die klinische Aufgabe, bereits im Vorfeld struktureller Herzerkrankungen bei Vorliegen entsprechender Risikofaktoren nach Vorhofflimmern zu suchen. Bei positiver Diagnose ist anzustreben, präventiv eine elektrische Stabilisierung des Herzens zu erreichen.

Auch in diesem Bereich bestätigt sich die Richtigkeit der Forderung nach einem abgestimmten diagnostisch-therapeutischen Vorgehen zwischen Diabetologen/Endokrinologen und Kardiologen.

■ Optimale Behandlung ist für Risikopatienten unerlässlich

Die Metaanalyse der prospektiv randomisierten Trials einschließlich ADVANCE, VADT und ACCORD zeigt mit Blick auf tödliche und nicht-tödliche Infarktereignisse sowie die koronare Ereignisrate eine Gesamt-Risikoreduktion von 20 % durch intensivierte Stoffwechselkontrolle, die für das Schlaganfallrisiko nur tendenziell und für das Gefäßereignis nicht signifikant gilt [36]. Die präventive Wirksamkeit einer intensiven Stoffwechseleinstellung auch bei Typ-2-Diabetikern steht damit außer Frage; mit Blick auf die Konfektionierung von Therapiealgorithmen ist auf den einzelnen Patienten und sein Komorbiditätsprofil sowie die Wahl der Wirkstoffe mit Blick auf potenzielle Therapie Nebenwirkungen, insbesondere die Induktion von Hypoglykämien, zu achten.

Wenig Zweifel bestehen daran, dass Patienten mit multiplen Risikofaktoren auch einer mehrdimensionalen zielwertgerechten Therapie dieser Faktoren bedürfen. Neben den unstrittigen primärpräventiven Maßnahmen der Lebensstilintervention (Nikotinabstinenz, Ernährungsmodifikation, Bewegung) stehen heute die Prinzipien der antithrombotischen, lipidnormalisierenden, blutdruck- und blutzuckernormalisierenden Therapie nebeneinander, wenn sie patientenindividuell angepasst und langfristig durchgehalten werden. Jedenfalls weist die STENO-II-Studie bei Typ-2-Diabetikern mit Mikroalbuminurie, also einer Höchststrisikokohorte, darauf hin,

dass ein solches Konzept bereits sehr früh morbiditätsreduzierend und nach ca. 10 Jahren mortalitätsreduzierend ist. Die aus dieser Studie für einen solchen multidimensionalen Ansatz ermittelten „numbers needed to treat“ (NNT) liegen mit < 10 extrem günstig [37]. Kombiniert mit einem individuellen Risikoscoring, z. B. im Rahmen des UKPDS-Risikorechners, kann dann der individuelle Therapieplan optimiert werden, sodass auch die HbA_{1c}-Zielwerte im Gesamtkonzert der Risikofaktoren an der prospektiven Langzeitereignisrate adjustierbar werden. Leider erlaubt der Studienansatz keine Differenzierung, welche Behandlungskomponente in welchem Umfang auf das Studienergebnis Einfluss hatte. Mindestens die primärpräventive Behandlung mit Aspirin ist durch negative Outcomedaten aus der JPAD, POPADAD und AAA-Studie infrage gestellt worden.

■ Zusammenfassung

Mittlerweile liegt neben den ausführlich erläuterten Studien für eine Reihe von Sondersituationen des Diabetikers, etwa beim akuten Myokardinfarkt, der perioperativen Stoffwechselkontrolle oder der Schwangerschaft eine Reihe kontrollierter Studien vor, die den Wert und die Effektstärke einer glukoseoptimierenden Therapie belegen. Mit Blick auf die zugrunde liegenden Krankheitsbilder sind die Ziele und Therapiealgorithmen aber jeweils individuell festzulegen, damit die Kollateraleffekte den unzweifelhaft positiven Wert einer stoffwechseloptimierenden Therapie nicht überdecken.

Die Effizienz der Organprotektion durch Stoffwechsellormalisierung für mikrovaskuläre Komplikationen ist wissenschaftlich unstrittig belegt und wird neuerdings auch für die bei Diabetikern häufigeren neurodegenerativen Erkrankungen epidemiologisch vermutet. Daraus folgt, dass eine optimale Behandlung des Typ-2-Diabetikers mit kardiovaskulären Komplikationen nicht durch ein Therapieprinzip allein erreicht werden kann, aber die blutzuckersenkende Behandlung unter Wahrung der vorgemachten Anmerkungen zwingend beinhaltet.

Die therapeutischen Aspekte der Behandlung des herzkranken Diabetikers umfassen also weit mehr als nur den akuten kardiologischen Eingriff. Ein umfassendes Risikofaktormanagement unabhängig von der tatsächlich zielführenden antidiabetischen Therapie, das Blutdruck, Fettstoffwechsel, Nierenfunktion und Lebensstilmodifikation beinhaltet, ist unerlässlich. Da die Patienten in der Endokrinologie/Diabetologie als kardiologisch und in der Kardiologie als endokrinologisch/diabetologisch erscheinen und behandelt werden, ist ein Zusammenspiel der Disziplinen unerlässlich.

■ Danksagung

Die Autoren danken Dr. Rolf Dörr, Dresden, sowie Dr. Anselm K. Gitt, Ludwigshafen, und Katrin Hertrampf, Stiftung „Der herzkranken Diabetiker“, für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Übersichtsarbeit.

■ Interessenkonflikt

Der korrespondierende Autor versichert, dass kein Interessenkonflikt besteht.

■ Relevanz für die Praxis

Diagnostik und Therapie der Herzerkrankung bei Patienten mit Diabetes mellitus sind von besonderer Bedeutung, da Diabetes mellitus mit einem erhöhten kardiovaskulären Erkrankungsrisiko assoziiert ist. Mit steigender Inzidenz des Diabetes mellitus ist daher auch mit einer Häufung vaskulärer Ereignisse zu rechnen. Wie neue kardiologische Registerstudien zeigen, ist die Korrelation zwischen Diabetes und kardiovaskulärer Erkrankung dabei sowohl von der Seite der Stoffwechselerkrankung als auch von der kardiologischen Seite zu berücksichtigen. Eine enge Zusammenarbeit zwischen Endokrinologie/Diabetologie und Kardiologie ist für die moderne Diagnostik und Therapie daher unerlässlich. Die aktuellen Leitlinien der landesspezifischen und europäischen Fachgesellschaften für Kardiologie und Diabetologie berücksichtigen diesen Zusammenhang und sind somit wertvolle Handlungsrichtlinien.

Literatur:

1. Taubert G, Winkelmann BR, Schleiffer T, et al. Prevalence, predictors, and consequences of unrecognized diabetes mellitus in 3266 patients scheduled for coronary angiography. *Am Heart J* 2003; 145: 285–91.
2. Gitt AK. Hohe Prävalenz des unerkannten Diabetes bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt in Deutschland – Ergebnisse des SWEETHEART-Registers. *Diabetes Stoffwechsel Herz* 2010; 19: 383.
3. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001; 103: 2668–73.
4. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405–12.
5. Norgaard ML, Andersen SS, Schramm TK, et al. Changes in short- and long-term cardiovascular risk of incident diabetes and incident myocardial infarction – a nationwide study. *Diabetologia* 2010; 53: 1612–9.
6. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev* 2000; 5: 167–73.
7. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, et al. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974; 23: 105–11.
8. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194–202.
9. Astorri E, Fiorina P, Contini GA, et al. Isolated and preclinical impairment of left ventricular filling in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic patients. *Clin Cardiol* 1997; 20: 536–40.
10. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1943–9.
11. von Birbra H, St John Sutton M. Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis. *Diabetologia* 2010; 53: 1033–45.
12. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1310–7.
13. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
14. Tschöpe D, Stratmann B, Standl E, et al. Diagnostik und Therapie von Herzerkrankungen bei Diabetes mellitus. In: Scherbaum WA, Kerner W (Hrsg). *Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG)*. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL_Herz_Update_2006.pdf [gesehen 21.02.2011].
15. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. [Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death – executive summary]. *Rev Port Cardiol* 2007; 26: 1213–74.
16. Wackers FJ, Young LH. Lessons learned from the detection of ischemia in asymptomatic diabetics (DIAD) study. *J Nucl Cardiol* 2009; 16: 855–9.
17. Shivu GN, Abozguia K, Phan TT, et al. (31)P magnetic resonance spectroscopy to measure in vivo cardiac energetics in normal myocardium and hypertrophic cardiomyopathy: Experiences at 3T. *Eur J Radiol* 2010; 73: 255–9.
18. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Lamb HJ, et al. Altered myocardial substrate metabolism and decreased diastolic function in non-ischemic human diabetic cardiomyopathy: studies with cardiac positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1524–32.
19. Shivu GN, Phan TT, Abozguia K, et al. Relationship between coronary microvascular dysfunction and cardiac energetics impairment in type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2010; 121: 1209–15.
20. Stratmann B, Gawlowski T, Tschöpe D. Diabetic cardiomyopathy – to take a long story serious. *Herz* 2010; 35: 161–8.

21. Hambrecht R. [How much exercise must the heart patient have? „2,000 kilocalories per week is the minimum“]. *MMW Fortschr Med* 2005; 147: 8.
22. Brooks MM, Boden WE, Frye RL. Clinical implications of the BARI 2D and COURAGE trials: overview. *Coron Artery Dis* 2010; 21: 383–5.
23. (BARI) TBARI. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997; 96: 1761–9.
24. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, et al. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 2009; 120: 2529–40.
25. Stenestrand U, James SK, Lindback J, et al. Safety and efficacy of drug-eluting vs. bare metal stents in patients with diabetes mellitus: long-term follow-up in the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2010; 31: 177–86.
26. Bucerius J, Gummert JF, Walther T, et al. Impact of diabetes mellitus on cardiac surgery outcome. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51: 11–6.
27. Hlatky MA, Bravata DM. Stents or surgery? New data on the comparative outcomes of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2008; 118: 325–7.
28. Dorr R. [Bypass surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus]. *Herz* 2010; 35: 182–90.
29. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118: 1626–36.
30. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. A global view of atherothrombosis: baseline characteristics in the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Am Heart J* 2005; 150: 401.
31. Lemesle G, Bonello L, de Labriolle A, et al. Prognostic value of hemoglobin A1C levels in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention with stent implantation. *Am J Cardiol* 2009; 104: 41–5.
32. Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R, et al. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2010; 31: 222–6.
33. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, et al. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1169–77.
34. Poulsen MK, Henriksen JE, Dahl J, et al. Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus: prevalence and association with myocardial and vascular disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 24–31.
35. Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, et al. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in Veterans Affairs Diabetes Trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. *Diabetes* 2009; 58: 2642–8.
36. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765–72.
37. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383–93.

**Professor Dr. med.
Dr. h. c. Diethelm Tschöpe**



Geboren 1958. Arzt für Innere Medizin, Endokrinologe, Diabetologe (DDG), Gastroenterologe, Gesundheitsökonom (ebs). 1992 Habilitation und Erlangung der Venia legendi für das Fach „Innere Medizin“. 2003 Lehrstuhl f. Innere Medizin/ Diabetologie an der Ruhr-Universität Bochum. Derzeit Lehrstuhlinhaber an der Ruhr-Universität Bochum, Ärztlicher Direktor des Herz- und Diabeteszentrums Nordrhein-Westfalen, Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen und Direktor des Diabeteszentrums am Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen.

Wissenschaftliche Arbeitsschwerpunkte: Diagnostik der Thrombophilie bei vaskulären Risikopatienten, Pharmakologie der Gefäßprävention, nicht-invasive Gefäßdiagnostik.

Klinische Schwerpunkte: Stoffwechselerkrankungen und deren chronische Komplikationen, Ernährungstherapie, Präventionstherapie degenerativer Gefäßerkrankungen, gesundheitsökonomische Bewertung und Organisation von Versorgungsketten.



TYP-2-DIABETES-THERAPIE

**DURCHBRUCH
DER INSULINRESISTENZ**

MIT DEM GLITAZON. EGAL OB FIX ODER FREI!

Fachkurzinformation siehe Seite 47



Neuroimaging-Verfahren in der Adipositasforschung

S. Kabisch¹, H. Schlögl¹, A. Villringer², M. Stumvoll¹

Kurzfassung: In den vergangenen Jahren wurden neurologische Korrelate der Adipositas intensiv diskutiert und erforscht. Der Einsatz neuro-radiologischer Verfahren eröffnet der Adipositasforschung neue methodische Ansatzpunkte. Hierbei gelten die Magnetresonanztomographie (MRT) und die Positronen-Emissionstomographie (PET) als die vielversprechendsten. Aufgrund der großen Vielfalt von Einflussfaktoren für Gehirnentwicklung und -funktion müssen für aussagekräftige Neuroimaging-Studien strenge Teilnahme-kriterien gelten. Die Zahl leistungsfähiger MRT- und PET-Zentren wächst daher gerade in den Großstädten und Ballungszentren, wo gut charakterisierte Probandengruppen rekrutiert werden können. Das menschliche Gehirn empfängt und sendet sowohl homöostatische als auch hedonische Impulse zur Steuerung des Essverhaltens. Hunger und Appetit sind eigenständige Facetten des Essantriebs, die in verschiedenen Hirnarealen entstehen, aber einem gemeinsamen Kontrollzentrum unterstehen. Die verantwortlichen Areale sind bei Adipositas strukturell verändert und in ihrer Funktion beeinträchtigt; insbesondere lassen sich weitreichende Veränderungen im „Belohnungssystem“ erkennen. Frauen und Männer (sowohl normal- als auch übergewichtig) scheinen unterschiedlich auf homöostatische und hedonische Sättigungs- und Hungerreize zu reagieren. Die „Hungernetzwerke“ stehen unter dem Einfluss genetischer, biochemischer, hormoneller, neuronaler und anderer Faktoren. So stellen z. B.

Ghrelin, Peptid YY und Leptin endokrinologische Signale aus dem Verdauungstrakt und dem Fettgewebe dar, die nicht nur Stoffwechselaktivität und Nährstoffverteilung steuern, sondern auch zentralnervöse Effekte haben. Diese Hormone sprechen als Kurz- oder Langzeitmodulatoren Hirnareale mit homöostatischer oder hedonischer Bedeutung an und beeinflussen so die Nahrungsbewertung und das Essverhalten. Die Erkenntnisse über das Zusammenspiel der Hirnregionen bei der Steuerung von Hunger, Appetit und Sättigung ermöglichen es, neue Therapieoptionen für die Adipositas zu entwickeln.

Schlüsselwörter: Adipositas, Neuroimaging, funktionelle Magnetresonanztomographie, voxelbasierte Morphometrie, Positronen-Emissionstomographie

Abstract: Neuroimaging Technologies in Obesity Research. Neurological correlates of obesity have been extensively discussed and investigated over the last few years. Use of neuroimaging technology provides novel approaches to obesity research. Among these, magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET) appear to be most promising. Due to the great variability of confounding factors on brain development many selection criteria have to be fulfilled in order to assure the reliability of a neuroimaging study. The number of highly capable MRI and PET investigation centers is increasing, especially in

large urban areas where highly characterized cohorts of subjects can be recruited. Recent investigations have shown that the human brain receives and distributes homeostatic and hedonic impulses to regulate eating behavior. Both hunger and appetite are distinct aspects of the drive to eat originating in different brain areas, yet subject to a common regulating center. The responsible areas appear to be structurally and functionally altered in obesity, including changes in the reward system. Women and men (both lean and obese) seem to respond differentially to homeostatic and hedonic stimuli for hunger and satiety. The “hunger networks” are affected by genetic, biochemical, hormonal, neuronal, and other factors. For example ghrelin, peptide YY, and leptin are claimed to be endocrine signals from the gastrointestinal tract and adipose tissue not only regulating metabolic activity and nutrient distribution but also possessing central nervous effects. These hormones act as short-time or long-time modulators of specific brain areas with homeostatic or hedonic power on food evaluation and eating behavior. Knowing the interactions of certain brain regions in the regulation of hunger/appetite and satiety/satiation will allow for the development of new therapeutic agents against obesity. **J Klin Endokrinol Stoffw 2011; 4 (3): 32–9.**

Key words: obesity, neuroimaging, functional magnetic resonance tomography, voxel-based morphometry, positron emission tomography

■ Einleitung

Die wachsende Prävalenz der Adipositas und die damit verbundenen Komorbiditäten gehören zu den größten Herausforderungen der modernen Medizin. Dies betrifft nicht nur hochentwickelte Industrieländer, sondern zunehmend auch bevölkerungsreiche Schwellenländer [1]. Langzeitübergewicht belastet den Patienten individuell durch persönliche medizinische Risiken, aber auch die Gesundheitssysteme durch Behandlungs- und Pflegekosten sowie Frühinvalidität. Somit stellen die Erkennung der Adipositas, deren Anerkennung als „primäre Erkrankung“ (und nicht als Symptom), das Verständnis ihrer individuellen Pathogenese sowie die Entwicklung möglichst ursachenbasierter Therapien einen medizinischen

und gesellschaftlichen Großauftrag dar. Unter den zahlreichen Folgeerkrankungen von Adipositas dominieren Stoffwechsel- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen [2]. Aber auch einige Krebserkrankungen [3], immunologische [4] und psychiatrische Störungen einschließlich neurodegenerativer Erkrankungen (z. B. Alzheimer-Demenz [5]) treten vermehrt auf.

Auch in der Ursachenforschung der Adipositas werden zunehmend neurologische Korrelate identifiziert. Das bisher vielversprechendste Adipositasgen FTO („fat mass and obesity-associated“), dessen polymorphe Varianten mit vermehrter Kalorienaufnahme assoziiert sind, ist praktisch ausschließlich im Gehirn exprimiert. Durch In-vitro-Untersuchungen (etwa zur Verteilung von Hormonrezeptoren und spezifischer Genexpression im Gehirn), Tierexperimente, Verhaltensstudien am Menschen sowie Läsions- und *Post-mortem*-Analysen menschlicher Gehirne versteht man die Hirnregionen, die das Essverhalten und die Kalorienbilanz beeinflussen, immer besser (Tab. 1) [6]. Patienten mit Adipositas zeigen in solchen Regionen morphologische oder funktionelle Veränderungen.

Auch hormonelle Faktoren werden als mögliche Ursachen der Adipositas diskutiert. So binden z. B. Insulin, Leptin, Adi-

Eingelangt am 4. November 2010; angenommen am 20. November 2010;
Pre-Publishing Online am 6. April 2011

Aus der ¹Klinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Leipzig und dem ²Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften, Leipzig, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Michael Stumvoll, Klinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Leipzig, D-04103 Leipzig, Liebigstraße 20; E-Mail: michael.stumvoll@medizin.uni-leipzig.de

Tabelle 1: Radiologisch abgrenzbare Hirnregionen mit Einfluss auf das Körpergewicht

Hirnregion	Afferenzen und Signaleingänge	Bedeutung und Funktion
Hirnstamm (NTS, Area postrema)	– Neuronal vom Nervus vagus, Hypothalamus, Riech- und Geschmackszentren	– Modulation von Hypothalamus-Effekten – Steuerung von Kreislauf, Atmung; Einfluss auf Energiebilanz – Auslösung von Übelkeit, Erbrechen
Hypothalamus	– Neuronal im Hypothalamus, von OFC, NAcc, Amygdala, VTA, Hirnstamm/Nervus vagus – Hormonell über Leptin, Ghrelin – Metabolisch über Glukosespiegel (direkt), Aminosäuren und freie Fettsäuren (indirekt via Nervus vagus)	– Stimulation und Inhibition der hypophysären endokrinen Funktionen – Stimulation und Inhibition der Nahrungszufuhr (Homöostase) – Temperaturregulation (Kalorienverbrauch)
Insula	– Neuronal (Geschmacksknospen, Magen-Darm-Trakt, viszeraler Schmerz und Temperatur)	– Geschmackswahrnehmung – Interozeption – Kopplung von Reiz und Emotionen
Bulbus olfactorius und piriformer Kortex	– Neuronal von den Rezeptoren des Riechepithels	– Primäre olfaktorische Hirnregionen
Amygdala	– Ungefiltert vom Hypothalamus und vom sensorischen Kortex – Vorverarbeitet aus anderen sensorischen Zentren	– Emotionale Kontextualisierung von Reizen
Ventrales Striatum (NAcc)	– Neuronaler Adressat der VTA	– Hedonische Bewertung von Reizen – Belohnung, Vergnügen – Zielgerichtetes Essverhalten – Suchtverhalten
Dorsales Striatum (Putamen, NCaud)	– Sensomotorische Areale – VTA und Regionen des limbischen Systems	– Behaviorales Lernen – Belohnungsverhalten – Suchtverhalten – Steuerung der Willkürmotorik
Anteriorer Gyrus cinguli	– Neuronaler Adressat der VTA	– Belohnungssystem – Emotionale Verarbeitung von Reizen
VTA	– Ausgangspunkt des mesolimbischen Systems	– Hedonische Emotionen – Belohnungsempfinden – Suchtverhalten
Hippokampus	– Primäre und sekundäre sensorische Regionen – Limbisches System – Hypothalamus	– Episodisches Gedächtnis – Konditionierung – Gelerntes Essverhalten
Fusiformer Kortex	– Visueller Kortex	– (Visuelle) Objekterkennung
Orbitofrontaler Kortex	– Neuronal von allen sensorischen Nervenbahnen	– Kognitive Verarbeitung von Sinneseindrücken – Bewertung der Sinneseindrücke – Entscheidungsfindung
mPFC	– Sensorische Assoziationsareale – Limbisches System – Basalganglien	– Ko-Regulation von endokrinem Hypothalamus – Bewertung und Entscheidungsfindung
dIPFC	– Sensorische Assoziationsareale – Limbisches System – Basalganglien	– Antizipation von Belohnung – Überwachung von Verhaltenseffekten – Selbstkontrolle

NAcc: Nucleus accumbens; NCaud: Nucleus caudatus; NTS: Nucleus tractus solitarius; dIPFC: dorsolateraler präfrontaler Kortex; mPFC: medialer präfrontaler Kortex; VTA: ventrales tegmentales Areal

ponektin, „Glucagon-like Peptide-1“ (GLP-1), Ghrelin und Peptid YY (PYY) an spezifischen Rezeptoren in peripheren Zielgeweben, aber praktisch immer auch im Gehirn. Gerade das Fettgewebshormon Leptin, dessen Serumspiegel mit dem Körperfettanteil korreliert [7], wird als relevantes Langzeitsignal für viele adipositasassoziierte Veränderungen diskutiert. Derzeit sind jedoch für die humane Adipositas weit mehr Fragen offen als beantwortet. Kann man beim Menschen beispielsweise feststellen, ob das veränderte Gehirn Ursache oder Folge der pathologischen Nahrungsaufnahme ist? Welchen Einfluss haben zentralnervös wirkende Stoffwechsellormone? Wie lassen sich therapeutische Interventionen mit zentralnervösem Wirkmechanismus in vivo testen?

Hier helfen Neuroimaging-Verfahren, die man aus der klassischen neurowissenschaftlichen Forschung kennt: Magnet-

enzephalographie (MEG) und Elektroenzephalographie (EEG), Computertomographie (CT), Positronen-Emissionstomographie (PET), Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) und Magnetresonanztomographie (MRT). Die Vor- und Nachteile dieser Methoden sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Nach einem Methodenüberblick präsentieren wir die verschiedenen Aspekte der neuroradiologischen Adipositasforschung anhand ausgewählter aktueller Ergebnisse unter Einsatz entsprechender Methodik.

■ Neuroimaging-Methoden

Zu unterscheiden sind zunächst Verfahren, die die Gehirnstruktur darstellen können, und solche, die ein Signal der Gehirnfunktion erfassen. MEG und EEG messen in Echtzeit magnetische bzw. elektrische Impulse als Korrelate der Aktivitäts-

Tabelle 2: Vergleich der Neuroimaging-Verfahren nach verschiedenen Gütekriterien

Kriterium	MRT	PET	SPECT	CT	MEG	EEG
Kosten und Aufwand	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑
Gefahrenquellen	Metall	Strahlung	Strahlung	Strahlung	∅	∅
Störbarkeit durch Technik	↑↑	↑↑	↑	↑	↑↑↑	↑↑↑
Störbarkeit durch Proband	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↑	↑↑↑
Untersucherabhängigkeit	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
Räumliche Auflösung	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑
Zeitliche Auflösung	↑	↑↑	↑↑	↑	↑↑↑	↑↑↑

CT: Computertomographie; EEG: Elektroenzephalographie; MEG: Magnetenzephalographie; MRT: Magnetresonanztomographie; PET: Positronen-Emissionstomographie; SPECT: Single-Photon-Emissionstomographie

schwankungen der Hirnrinde; subkortikale Funktionen und Gehirnstruktur dagegen entgehen der Untersuchung. Beide Verfahren sind, ebenso wie die strahlenintensive und auflösungsschwache CT als strukturelles Verfahren, meist ungeeignet für die Adipositasforschung. PET und SPECT detektieren den Zerfall eines intravenös verabreichten Radionuklidtracers räumlich und zeitlich. Beide Verfahren arbeiten strahlenärmer als die CT, bilden das Gehirn aber auf metabolischer statt mor-

phologischer Grundlage ab. Mit unspezifischen PET-Tracern erfasst man die regionale Durchblutung und Stoffwechselaktivität; spezifischere Marker heben beispielsweise Hirnareale mit besonderer Rezeptorausstattung hervor (Abb. 1). Kontraste zwischen Gesunden und Patienten (z. B. hinsichtlich zerebraler Funktionsstörungen) lassen sich hiermit gut darstellen.

Die MRT liefert strukturelle und funktionelle Befunde. Für strukturelle Aussagen misst einerseits die MR-Spektroskopie die regionale Verteilung von unterschiedlichen Zellmetaboliten, die ein jeweils anderes Signalverhalten zeigen. Diese Methode dient besonders der Erforschung degenerativer Erkrankungen. Die voxelbasierte Morphometrie (VBM) quantifiziert kleinste Strukturunterschiede in der grauen und weißen Hirnsubstanz. Hierfür werden die MRT-Scans der Kohorten größenstandardisiert und dann statistisch Voxel für Voxel verglichen. Mit der strukturellen MRT können zudem pathologische Zufallsbefunde identifiziert werden. Eine weitere Variante des MRT, die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI), liefert besonders gute Aussagen zur regionalen Ausrichtung der Hirnbahnen in der weißen Substanz (Traktographie).

Die funktionelle MRT (fMRT) erfasst die Hirnaktivität aus dem so genannten BOLD- („Blood oxygen level-dependent“) Kontrast. Bei spezifischer Beanspruchung der Hirnleistung verändert sich die regionale Durchblutung, mit ihr der arteriovenöse Sauerstoffgradient, das Verhältnis von Deoxy- und Oxy-Hämoglobin und letztlich das messbare MRT-Signal. Primär schwache Kontraste werden durch statistische Verfahren intra- und interindividuell verrechnet und dann verbildlicht [8].

Funktionelle Messungen ohne Stimulation während des Scans (so genanntes „resting state“) erfassen die niederfrequenten Ruherhythmen der Gehirnaktivität („low-frequency fluctuations“ [LFF]). Spezifischere Hirnleistungen detektiert das MRT unter Stimulation. Diese Beeinflussung des Bewusstseins kann visuell, gustatorisch, olfaktorisch, akustisch oder taktil erfolgen. Selbst die bloße Vorstellung von Bildern oder Situationen ist als Untersuchungsreiz geeignet.

■ Variablen und Störgrößen einer Neuroimaging-Studie

Hirnstruktur und (regionale) Hirnaktivität unterliegen zahlreichen Einflüssen, die Gegenstand der Untersuchung sein, aber auch als Störgröße fungieren können. Um zentralnervöse Effekte klar abzugrenzen und Bias zu vermeiden, bedarf

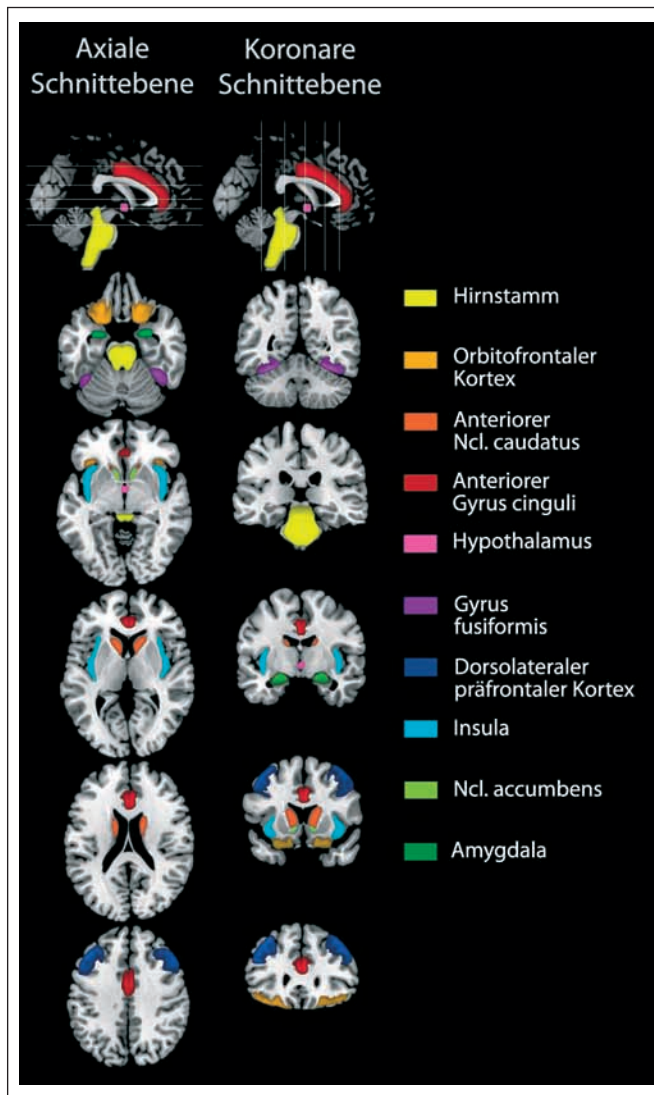


Abbildung 1: Bedeutende Hirnareale mit Einfluss auf Essverhalten und Gewichtsregulation. Farblich hervorgehobene Bereiche kartieren die Hirnstrukturen anhand der Wahrscheinlichkeit für deren Lokalisation im jeweiligen Areal (so genannte „probability maps“), bezugnehmend auf Daten aus dem „Harvard-Oxford Cortical and Subcortical Structural Atlas“ (<http://www.cma.mgh.harvard.edu>). Bild erstellt mit MRICron.

es einer sorgfältigen Versuchsplanung und strengen Probandenauswahl. Zu unterscheiden sind konstitutionelle Variablen (Alter, Geschlecht [9, 10], Händigkeit), dynamische Faktoren mit Langzeiteffekt (Monatszyklus, Diät, Erkrankungen, Medikation, Nikotinkonsum) oder Kurzzeiteffekt (Sättigungsgrad) sowie methodische Einflüsse (spezifische oder neutrale Stimulation, pharmakologische Intervention). Viele dieser Variablen wirken auch auf die Serumspiegel von Leptin, löslichem Leptinrezeptor (sOb-R), Sexualhormonen und gastrointestinalen Peptiden. Da selbst Verhaltensweisen (z. B. Vegetarismus) ein Experiment beeinflussen können, sind die Ausschlusskriterien für eine solche Studie möglichst weit zu fassen. Zu beachten sind auch besondere Kontraindikationen mancher Imagingverfahren (z. B. Metallträger beim MRT).

Viele Neuroimaging-Studien der Adipositasforschung kontrastieren Hunger und Sättigung als Grundbedingung im randomisierten Cross-over-Design. Jeder Proband wird also einmal hungrig und einmal satt untersucht. Anwendung und Art vorheriger Diäten, der sättigenden Kalorienzufuhr und der Fastendauer variieren je nach Studie. Interventionstests erfolgen meist placebokontrolliert und verblindet. Findet in einem MRT-Experiment eine Stimulation statt, so werden die verschiedenen Reize numerisch balanciert (durchmischt oder in Blöcke aufgeteilt) und meist pseudo-randomisiert dargeboten, um systematische Effekte durch Abfolge und Anordnung auszuschalten.

Für eine Studie mit Cross-over-Design genügen bereits etwa 20 Probanden pro Studienarm, um bestehende Effekte verlässlich aufzuzeigen [11, 12]. Noch kleinere Fallzahlen (z. B. bei kleinen Kollektiven aus seltenen Erkrankungsgruppen) genügen nur, wenn die zu erwartenden Effekte stark genug sind. Für hirnstrukturelle Studien mit VBM werden aufgrund der hohen morphologischen Variabilität deutlich größere Fallzahlen ($n > 50$ –100) benötigt.

■ Befunde von Adipositasstudien mit hirnstrukturellem Neuroimaging

Strukturelle Abweichungen zwischen Kohorten lassen sich mittels VBM erfassen. Allerdings unterliegen auch die Zielgebiete der Adipositasforschung einem deutlichen Geschlechtsdimorphismus, der in bisherigen Publikationen zur VBM kaum berücksichtigt wurde [6, 7].

Übergewicht war in mehreren Studien mit einem geringeren Hirnvolumen assoziiert [13, 14]. Regional betont sind diese altersunabhängigen Atrophien bei gesunden Adipösen wie auch bei Typ-2-Diabetikern im Hippokampus und der Amygdala [15, 16]. Protonen-MR-spektroskopisch findet man zudem eine veränderte Verteilung von Myelinmetaboliten im Frontalhirn bei Adipositas [17, 18]. Ähnliche Befunde in anderen hirnstrukturellen Studien korrelierten außerdem mit eingeschränkter Kognition [19, 20]. Die Adipositas gilt daher jenseits ihrer vaskulären Gefahren als Risikofaktor für die Alzheimer-Demenz [21, 22]. Paradoxiere Weise scheinen höhere Serumspiegel des Fettgewebshormons Leptin zwar mit Adipositas einherzugehen, aber zugleich mit einer niedrigen Prävalenz der Altersdemenz zu assoziieren [23]. Auch für die Entwicklung des zerebralen Belohnungsnetzwerks, das u. a. das Essverhalten steuert, erscheint Leptin essenziell [24]. Negative Korrelationen von hohem Body-Mass-Index (BMI) und

hohen Leptinspiegeln mit dem regionalen Hirnvolumen im Frontalhirn und Putamen zeigten einige statistisch unsichere Studien an jüngeren Probanden [25, 26]. Adipositasbedingte Veränderungen erwiesen sich unter Diät als teilreversibel, wie eine andere Studie im Zerebellum, im limbischen System, im Hirnstamm und im Temporallappen zeigte [27].

Auch Essstörungen werden von Normabweichungen der Hirnstruktur begleitet. Kortikale Substanzverluste bei Patientinnen mit Anorexia nervosa (AN) treten sowohl global als auch regional (z. B. in posterioren Hirnregionen) zutage [28, 29]. Hierbei sind auch molekulare Veränderungen des Myelins MR-spektroskopisch belegt [30]. Bei Bulimia nervosa (BN) und Binge-Eating-Erkrankung fand man Strukturveränderungen des Belohnungssystems (orbitofrontaler Kortex [OFC], Striatum) [31, 32]. Analog zur behandelten Adipositas bilden sich auch diese Befunde unter Therapie zumindest partiell zurück [33].

Zwei PET- bzw. SPECT-Studien untersuchten die Bedeutung des dopaminergen Systems für strukturelle und funktionelle Adipositaskorrelate im Gehirn. Die Rezeptorverteilung im Striatum wich zwischen Adipösen und Normalgewichtigen stark voneinander ab [34, 35].

■ Funktionelle Studien zur Hungerregulation im Gehirn

Homöostatische Hungerregulation

In einem in der Literatur weit verbreiteten Modell besteht der Hunger als tageszeitlich und situativ variierender Antrieb zu essen, aus einer homöostatischen und einer hedonischen Komponente. Die homöostatische Facette resultiert aus der Rückkopplung des Körpers über kurz- und langfristige Energiereserven an das Gehirn. Diesen Schrittmacher des Hungers untersuchten Neuroimaging-Experimente ohne visuelle Stimulation, wodurch kognitive Begleiteffekte verringert wurden.

Eine komplexe PET-Studie analysierte die regionale Hirnaktivität hinsichtlich der BMI- und Geschlechtsabhängigkeit. Sättigung erhöhte die Hirntätigkeit in Arealen, die den Essantrieb dämpfen (ventraler und dorsaler präfrontaler Kortex [PFC]). Das dorsale Teilgebiet, welches nachweislich den Essantrieb senkt, zeigte bei adipösen Probanden beider Geschlechter einen schwächeren Glukosestoffwechsel. Der Effekt im ventralen Teilgebiet des PFC hingegen reagierte stärker. Nahrungskarenz führte bei Männern und Frauen zu gesteigerter Aktivität u. a. in Regionen, die als Quellen des Essantriebs angesehen werden (anteriorer und posteriorer zingulärer Kortex [ACC bzw. PCC], Striatum, Insula), hingegen zu abgesenkter Aktivität in Kontrollarealen (OFC). Bei adipösen Frauen war dies am deutlichsten ausgeprägt [36, 37]. Zwischen den Geschlechtern stimmen die Aktivierungsmuster nicht gänzlich überein. Neben unspezifischen Abweichungen im Temporallappen lässt die unterschiedliche hunger- und sättigungsbedingte Aktivierung im PFC und PCC eine jeweils andere emotionale Verarbeitung und Kontrolle des Essverhaltens bei Frauen und Männern vermuten. Differenziell erscheint auch die Hypothalamusaktivität: Männliche Adipöse zeigen eine eher schwache Aktivitätsabsenkung bei Sättigung, weibliche jedoch eine besonders

starke [38, 39]. Im BMI-übergreifenden Gesamtvergleich zwischen den Geschlechtern trat der Unterschied möglicherweise aus methodischen Gründen nicht zutage [40, 41]. Eine Erklärung für diese hirnfunktionellen Befunde liefern aber vielleicht die Sexualhormone: Bei beiden Geschlechtern korrelieren die Östrogenspiegel direkt, die SHBG-Spiegel aber indirekt mit dem BMI. Hingegen sind die Testosteronspiegel bei adipösen Frauen hoch, bei Männern aber niedrig. Hirnstrukturelle Geschlechterunterschiede bei Gesunden und das Überwiegen von Frauen unter den Patienten mit Essstörungen ließen sich damit auch erklären.

Einige adipositasbedingte Veränderungen der Hirnaktivität erwiesen sich nach Gewichtsabnahme als reversibel. So ähnelten sich die Reaktionen der Hungertaktgeber (Hypothalamus, Insula) bei Adipösen und „ehemals Adipösen“, unterschieden sich aber von denen bei Normalgewichtigen [42]. Die Aktivierbarkeit in Regionen der Essenskontrolle (OFC und dorso-lateraler PFC) glich sich hingegen nach gelungener Diät den Verhältnissen bei dauerhaft schlanken Frauen an [43, 44].

Hedonische Hungerregulation im Gehirn

Die hedonische Komponente des Hungers ist das emotionale Essverlangen, das durch guten Geschmack oder Glücksgefühle beim Verzehr motiviert wird. Neuroimaging-Studien analysieren dieses Phänomen unter Nutzung von Bildreizen (Lebensmittel und neutrale Objekte). Hoch- und niedrigkalorisches Essen wirkt unterschiedlich und muss daher getrennt betrachtet werden.

Meist untersuchten diese Studien normalgewichtige Frauen und Männer. Einige weitere widmeten sich zudem adipösen Frauen, jedoch bislang keine speziell den übergewichtigen Männern.

Bei schlanken Frauen zeigte sich vor allem in Arealen des Belohnungssystems (Striatum, Zingulum, Amygdala), aber auch in der Insula und im OFC ein Zuwachs der neuralen Aktivität bei zunehmender Sättigung. Amygdala und OFC sprachen auf Lebensmittel, aber keine neutralen Objekte an. Hochkalorische Stimuli führten bei Hunger, kalorienarme Reize bei Sättigung zu stärkerer regionaler Hirntätigkeit [45].

Bei schlanken Männern führte Hunger zu erhöhter neuraler Aktivität im Belohnungs- und Kontrollnetzwerk (Striatum, extrastriale Areale, OFC). Lebensmittelabbildungen stimulierten besonders das Striatum, die Insula und den anterioren PFC. Neutrale Stimuli regten dagegen nur temporal-parietale Regionen an, was man als unspezifische kognitive Reaktion auf Bildreize ansah. Wie bei den Frauen bestimmten Bildtyp und Sättigungsgrad die Aktivitätsschwankungen besonders trennscharf in der rechten Amygdala, im OFC und im ACC [46]. Auch eine PET-Studie identifizierte bei normalgewichtigen Männern das Striatum (neben Hypothalamus, Amygdala, Insula und ACC) als Aktivitätszentrum bei Hunger. Sättigung hingegen aktivierte vor allem den lateralen OFC und den temporalen Kortex. Auch diese Autoren sehen die Amygdala und den OFC als Regionen der physiologischen Integration von homöostatischer und hedonischer Hungerregulation an [47].

In einer MRT-Studie mit normalgewichtigen und adipösen Frauen reagierten Amygdala und Teile des PFC wiederum

stark auf Lebensmittelreize. Hochkalorische Bilder regten bevorzugt u. a. den PFC und den Hypothalamus an; kalorienarme stimulierten den OFC und das Geschmackszentrum. Adipositas senkte die Reaktion auf visuelle Essensreize in Arealen der Impulskontrolle (ACC, OFC) [48]. Eine ähnliche Publikation verortet bei adipösen Frauen die Reaktion auf Bilder hochkalorischer Lebensmittel in anderen Regionen des Hungernetzwerks (Striatum, Insula, PCC, OFC), ordnet der Verarbeitung niedrigkalorischer Stimuli aber in gleicher Weise frontotemporale und okzipitale Areale zu [49]. Ein Ungleichgewicht von emotionaler Verarbeitung der Nahrungsaufnahme (Nucleus accumbens [NAcc], Amygdala) und Verhaltenskontrolle (OFC) wurde bei einem dritten Kollektiv adipöser Frauen beschrieben. Das gesteigerte Wirken von OFC und NAcc bei schwacher Amygdala-Aktivität werteten die Autoren als Korrelat einer gestörten Essensmotivation und einer strapazierten Impulskontrolle [50].

■ Funktionelle Störungen im Hungernetzwerk bei speziellen Kohorten

Störungen der zerebralen Hunger- und Sättigungssteuerung wurden auch an klinisch relevanten Patientengruppen untersucht: adipösen Kindern [51], Typ-2-Diabetikern [52, 53], Patienten mit AN [54], BN [55], Binge-Eating-Erkrankung [56], Prader-Willi-Syndrom [57, 58] sowie an Probanden mit großer Vorliebe für Schokolade [59, 60]. Abweichungen zu den Vergleichskollektiven zeigten sich bei Hunger und Sättigung in Kontrollregionen (OFC, PFC), Arealen der Emotionsbildung (Amygdala, ACC), Belohnungszentren (Striatum) sowie anderen Impulsgebern ([Para-] Hippokampus, Thalamus und Hypothalamus). Auf eine detaillierte Ausführung der krankheits-spezifischen Hypothesen und Befunde wird an dieser Stelle verzichtet. Die Regionen mit funktionellen Befunden kongruieren mit denen der strukturellen Studien, die Aktivierungen weichen aber in verschiedene Richtungen vom Normalzustand ab [24–28]. Die Beeinträchtigung der frontalen Kontrollareale bei Binge-Eating-Erkrankten wurde auch in einer EEG-Studie bestätigt [61].

Bei den genannten Patientenkohorten zeigten sich übereinstimmend eine Schwächung kontrollierender Hirnregionen (z. B. OFC, ACC) und eine entgleiste Aktivierung von Arealen, die Essimpulse verantworten (z. B. NAcc, dorsales Striatum). Die homöostatische Sättigung ist bei überdurchschnittlich „esssüchtigen“ Menschen (z. B. bei Binge-eating-Erkrankung oder Prader-Willi-Syndrom) vom hedonischen Appetitgefühl entkoppelt, die überforderte Impulskontrolle schlägt fehl.

Genetische Faktoren für die zerebrale Hungerkontrolle

Zahlreiche Vorbefunde zu gestörtem Essverhalten lassen die Beteiligung ganzer Rezeptorsysteme, z. B. des dopaminergen Netzwerks im Striatum vermuten. Einige Autoren prüften den Einfluss bestimmter Genvarianten auf die zentralnervöse Regelung des Essverhaltens. Eine Studie genotypisierte Frauen hinsichtlich der Polymorphismen des striatalen Dopamin-D₂-Rezeptors und führte fMRT-Messungen durch. Die untersuchten Allele gelten als Prädiktoren für Übergewicht. BMI und regionale Hirnaktivität im Striatum korrelierten generell negativ, bei den Trägern der Risikoallele aber noch stärker.

Rezeptorveränderungen im Belohnungssystem alterieren offenbar die Verarbeitung von Nahrungsreizen und damit das Essverhalten [62, 63].

Eine andere Forschergruppe untersuchte die Empfindlichkeit des Gehirns für Insulin in Abhängigkeit vom BMI sowie von Genpolymorphismen des Insulinsignalsystems und des FTO-Gens. Messgröße war die Hirnaktivität im MEG unter einem euglykämischen Insulinclamp. Unter Hyperinsulinämie korrelierte die Aktivitätssteigerung der Hirnrinde negativ mit dem BMI, insulinabhängige Signale waren BMI-abhängig abgeschwächt. Trennte man die Kohorte nach Allelträgerschaft in geschlechts-, gewichts- und altersgleiche Subgruppen auf, so zeigten insbesondere Risikoträger eine abgeschwächte kortikale Reaktion. Die untersuchten Polymorphismen schwächen also offenbar BMI-unabhängig die zerebrale Signaltransduktion für Insulin [64, 65].

fMRT-Studien zum Hungersystem mit pharmakologischer Intervention

Auch pharmakologische Einflüsse auf das Hungernetzwerk des Gehirns wurden näher analysiert. Zwei Studien beschreiben fMRT-Messungen mit visueller Stimulation (Lebensmittelbilder) unter therapeutischer Leptingabe bei Patienten mit genetisch bedingter Leptindefizienz. Angeborener Leptinmangel führt zu Hyperphagie und Adipositas. Therapienaive Patienten zeigten starke Aktivierungen im gesamten Striatum, unabhängig vom Sättigungsgrad. Nach 7-tägiger Leptintherapie reagierte das Areal nur noch im hungrigen Zustand [66]. Eine andere Studie verglich fMRT-Befunde leptinsubstituierter Patienten nach Therapiepause und erneuter Leptingabe. Unter Leptinmangel fand man starke Aktivierungen in typischen Regionen des Hungers (Insula, parieto-temporale Areale). Nach erneuter Substitution dominierte die Hirnaktivität hingegen in den Kontrollregionen (PFC) und im Zerebellum [67]. Leptingabe restituiert das Hungernetzwerk folglich nicht nur strukturell [21], sondern auch funktionell [19].

Auch nasal (also zentral) appliziertes Insulin wirkt auf hungerrelevante Hirnareale. Unter Hormongabe sank in einer fMRT-Studie die Hirnaktivität u. a. im hungerkontrollierenden frontalen Kortex, allerdings nur bei Bildreizung mit Lebensmitteln. Neutrale Bildreize waren ohne Einfluss. Insulin erwies sich also als indirekter Hungereffektor, der zentral die Essenskontrolle schwächt [68].

Zwei fMRT-Studien zum Hungerhormon Ghrelin und zum Sättigungshormon PYY sind bekannt. Ghrelinapplikation steigerte bei Präsentation von Essensbildern die Aktivität in Hungerarealen (Insula, Striatum, Amygdala) und im kontrollierenden OFC. Das subjektive Hungergefühl korrelierte unter Ghrelingabe sogar mit dem Zuwachs der Hirnaktivität in einigen Regionen (OFC, Amygdala). Das Hungerhormon Ghrelin verstärkt also – neben dem homöostatischen Effekt auf den Hypothalamus – auch die hedonische Antwort auf die Betrachtung von Lebensmitteln [69].

Hohe PYY-Spiegel erhöhten in einer fMRT-Studie die Aktivität betont im OFC, niedrige Serumlevel stimulierten den Hypothalamus. Das Peptid beeinflusst also offenbar das Gleichgewicht von Taktgebern des Hungers (Hypothalamus) und Regionen der Appetitkontrolle (OFC). PYY steigert den

Einfluss hedonischer Areale auf Kosten des homöostatischen Regelzentrums [70].

■ Zusammenfassung

Spezifische Ursachen und Wirkungen der Adipositas werden seit einiger Zeit im menschlichen Gehirn gesucht. Neuroradiologische Verfahren ermöglichen die interdisziplinäre Untersuchung des gestörten Essverhaltens im Zentralnervensystem. Etabliert haben sich neben den zeitlich hochauflösenden Methoden (EEG, MEG) vor allem Verfahren, die Gehirnprozesse in dynamischen Messungen räumlich scharf abgrenzen können. Dies geschieht mit der MRT und PET. Viele konstitutionelle und variable Störgrößen wirken auf Entwicklung, Funktion und Plastizität des Gehirns ein. Daher sind bei der Planung von Neuroimaging-Studien strenge Kriterien zur Probendenauswahl und methodische Richtlinien, u. a. zu Geschlechterunterschieden, pharmakologischen Begleiteffekten sowie Alterseinflüssen zu beachten. Nur wenige Publikationen erfüllen diese Bedingungen.

Bestätigen konnten die vorliegenden Studien aber, dass das menschliche Gehirn in abgrenzbaren Regulationszentren sowohl homöostatische als auch hedonische Impulse zur Steuerung des Essverhaltens empfängt und aussendet. Hungerimpulse entstehen auch beim Menschen im Hypothalamus, werden aber von der Aktivität übergeordneter Kontrollareale (OFC, PFC) und endokrinen Signalen des Körpers (Leptin, Ghrelin, PYY, GLP-1, Insulin) moduliert. Das subjektive Erleben von „Appetit“ hingegen generiert vermutlich das limbische System, das Nahrungsreizen einen emotionalen Wert zuordnet, Belohnungsgefühle hervorruft und somit bis zu einem suchtähnlichen Ungleichgewicht konditioniert werden kann.

Positive Kalorienbilanz und Adipositas sind mit strukturellen und funktionellen Veränderungen im Corpus striatum, weiteren Basalganglien sowie Regionen der Verhaltenskontrolle verbunden. Frauen und Männer zeigen bei Normal- und Übergewicht eine zumindest teilweise abweichende Hirnaktivität als Reaktion auf homöostatische sowie hedonische Sättigungs- und Hungerreize. Einige genetische Faktoren der Adipositas wirken offenbar auf neuroendokrine Signalwege im Gehirn ein, die Verhaltensweisen wie die Nahrungsaufnahme mitsteuern. Im ZNS erfahren z. B. die Effekte von Insulin und Dopamin eine Modulation durch Polymorphismen in den Rezeptorkaskaden. Als weniger irreversibler Faktor trägt das Fettgewebshormon Leptin zur strukturellen Entwicklung eines ausgewogen funktionierenden Belohnungssystems bei. Im Langzeitverlauf reguliert es auch beim Erwachsenen das Zusammenspiel von hedonischem und homöostatischem Essensantrieb sowie kognitiver Kontrolle. Ghrelin und Peptid YY, deren Serumspiegel vor allem im Tagesverlauf mehrmals Wendepunkte erreichen, modulieren als kurzfristige endokrine Signale ebenfalls die Hirnaktivität in verschiedenen Ebenen des Hungernetzwerks. Insulin und der Glukosespiegel besitzen offenbar kurz- und langfristige regulatorische Effekte. Aus Untersuchungen an Patientengruppen mit stark abnormalem Essverhalten konnte die Bedeutung diverser abgrenzbarer Hirnareale hinsichtlich ihrer homöostatischen oder hedonischen Einflussstärke bereits deutlich erhellt werden. Störungen der Kalorienbilanz üben nicht nur zentralnervöse Effekte aus, sie erwachsen auch aus funktionell und strukturell verän-

derten Hirnregionen der Triebentstehung, Triebsteuerung und Verhaltenskontrolle. Therapeutische Erfolge sind gerade bei der Adipositas und auch bei klassischen Essstörungen von einem Rückgang auffälliger Hirnbefunde begleitet. Gelungene interventionelle Maßnahmen lassen sich somit an der Normalisierung der Hirnfunktion messen.

Erschwerend bleibt aber, dass sowohl strukturelle als auch funktionelle Auffälligkeiten bei diesen Erkrankungen jeweils sekundäre Phänomene, aber auch primäre Pathologien darstellen können. Jenseits der genetischen Prädisposition gibt es mit Sicherheit andere beeinflussbare Aspekte der Hirnveränderungen. Um die zahllosen Vorbefunde aus methodisch vielfältigsten Studien zur Hungerregulation zur Konsistenz zu bringen, sind weitere Messreihen mit höherer statistischer Aussagekraft und präziserer Probendenauswahl und -phänotypisierung wünschenswert.

■ Relevanz für die Praxis

Der vorliegende Übersichtsartikel vermittelt den aktuellen Stand der Forschung zu den zentralnervösen Veränderungen bei Adipositas. Hierbei finden sowohl hirnstrukturelle als auch -funktionelle Befunde Berücksichtigung. Aus den dargelegten Erkenntnissen ergeben sich wichtige Folgeüberlegungen für die experimentellen Neurowissenschaften, aber auch für die klinische Praxis. Zum einen erweitert sich durch die beschriebenen Arbeiten das Spektrum an neuronalen Einflussfaktoren beträchtlich, sodass für die Planung, Durchführung und Analyse nicht nur endokrinologischer Neuroimaging-Studien neue Kriterien und Regeln angewendet werden müssen. Zum zweiten gewähren die erörterten Befunde einen kritischen Einblick in das Potenzial verhaltenstherapeutischer Optionen bei Essstörungen und Adipositas. Sie belegen das Vorhandensein substanzieller Veränderungen im Gehirn, aber auch deren Reversibilität unter Gewichtsnormalisierung. Außerdem dürften sich die zentralnervösen Veränderungen und damit Therapieoptionen bei Männern und Frauen deutlich unterscheiden. Die ersten Studien mit pharmakologischer Intervention ebnet methodisch den Weg, um Wirkmechanismus und Effektstärke zentral wirksamer Peptidhormone aufklären zu können. Für den praktizierenden Kliniker ergeben sich neue Einblicke in die gesamte Breite der Adipositastherapien, für Forscher an radiologischen Zentren eröffnen sich neue Terrains für klinische Studien.

■ Interessenkonflikt, Förderung und Dank-sagung

Die Arbeit der Autoren wird finanziell unterstützt vom 7. EU-Rahmenprogramm, Förderzuwendung „Gastro-Intestinal Peptides In Obesity (GIPIO)“, Grant Agreement Nr. 223057, vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), Kompetenznetz Adipositas, Förderzuwendung „Neurotarget, Projekt 6“, Principle investigator: Michael Stumvoll, Nr. 934000-391, Fördervereinbarung Nr. 01GI0850, und vom IFB Adipositas-Erkrankungen, Universität Leipzig, Förderkennzeichen 01EO1001. Wir bedanken uns bei Burkhard Pleger für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Literatur:

- World Health Organization Regional Office for Europe. Obesity - 25–70% of adults in Europe are overweight; <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/health-topics/diseases-and-conditions/obesity/news2/news/2010/12/2570-of-adults-in-europe-are-overweight> [gesehen 31.01.2011].
- Marinou K, Tousoulis D, Antonopoulos AS, et al. Obesity and cardiovascular disease: from pathophysiology to risk stratification. *Int J Cardiol* 2010; 138: 3–8.
- Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist* 2010; 15: 556–65.
- Craft MK, Reed MJ. Immunologic changes in obesity. *Crit Care Clin* 2010; 26: 629–31.
- Naderali EK, Ratcliffe SH, Dale MC. Obesity and Alzheimer's disease: a link between body weight and cognitive function in old age. *Am J Alzheimer's Dis Other Dement* 2009; 24: 445–9.
- Rowland NE, Morien A, Li BH. The physiology and brain mechanisms of feeding. *Nutrition* 1996; 12: 626–39.
- Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292–5.
- Faro SH, Feroze MB. Functional MRI. 1. Aufl. Springer-Verlag, New York, 2006.
- Chen X, Sachdev PS, Wen W, et al. Sex differences in regional gray matter in healthy individuals aged 44–48 years: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage* 2007; 36: 691–9.
- Witte AV, Savli M, Holik A, et al. Regional sex differences in grey matter volume are associated with sex hormones in the young adult human brain. *Neuroimage* 2010; 49: 1205–12.
- Murphy K, Garavan H. An empirical investigation into the number of subjects required for an event-related fMRI study. *Neuroimage* 2004; 22: 879–85.
- Thirion B, Pinel P, Mériaux S, et al. Analysis of a large fMRI cohort: Statistical and methodological issues for group analyses. *Neuroimage* 2007; 35: 105–20.
- Ward MA, Carlsson CM, Trivedi MA, et al. The effect of body mass index on global brain volume in middle-aged adults: a cross sectional study. *BMC Neurol* 2005; 5: 23.
- Debette S, Beiser A, Hoffmann U, et al. Visceral fat is associated with lower brain volume in healthy middle-aged adults. *Ann Neurol* 2010; 68: 136–44.
- Jagust W, Harvey D, Mungas D, et al. Central obesity and the aging brain. *Arch Neurol* 2005; 62: 1545–8.
- den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ, et al. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia* 2003; 46: 1604–10.
- Gazdzinski S, Kornak J, Weiner MW, et al. Body mass index and magnetic resonance markers of brain integrity in adults. *Ann Neurol* 2008; 63: 652–7.
- Gazdzinski S, Millin R, Kaiser LG, et al. BMI and neuronal integrity in healthy, cognitively normal elderly: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 743–8.
- Walther K, Birdsill AC, Glisky EL, et al. Structural brain differences and cognitive functioning related to body mass index in older females. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 1052–64.
- Zhou H, Lu WJ, Zhang ZJ, et al. Study of cognitive function and brain volume in type 2 diabetic patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010; 90: 327–31.
- Gustafson D, Lissner L, Bengtsson C, et al. A 24-year follow-up of body mass index and cerebral atrophy. *Neurology* 2004; 63: 1876–81.
- Gustafson DR, Bäckman K, Waern M, et al. Adiposity indicators and dementia over 32 years in Sweden. *Neurology* 2009; 73: 1559–66.
- Narita K, Kosaka H, Okazawa H, et al. Relationship between plasma leptin level and brain structure in elderly: a voxel-based morphometric study. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 992–4.
- Matochik JA, London ED, Yildiz BO, et al. Effect of leptin replacement on brain structure in genetically leptin-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2851–4.
- Pannacciulli N, Del Parigi A, Chen K, et al. Brain abnormalities in human obesity: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage* 2006; 31: 1419–25.
- Pannacciulli N, Le DS, Chen K, et al. Relationships between plasma leptin concentrations and human brain structure: a voxel-based morphometric study. *Neurosci Lett* 2007; 412: 248–53.
- Haltia LT, Viljanen A, Parkkola R, et al. Brain white matter expansion in human obesity and the recovering effect of dieting. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3278–84.
- Castro-Fornieles J, Bargalló N, Lázaro L, et al. A cross-sectional and follow-up voxel-based morphometric MRI study in adolescent anorexia nervosa. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 331–40.
- Suchan B, Busch M, Schulte D, et al. Reduction of gray matter density in the extrastriate body area in women with anorexia nervosa. *Behav Brain Res* 2010; 206: 63–7.
- Castro-Fornieles J, Bargalló N, Lázaro L, et al. Adolescent anorexia nervosa: cross-sectional and follow-up frontal gray matter disturbances detected with proton magnetic resonance spectroscopy. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 952–8.
- Schäfer A, Vaitl D, Schienle A. Regional grey matter volume abnormalities in bulimia nervosa and binge-eating disorder. *Neuroimage* 2010; 50: 639–43.
- Woolley JD, Gorno-Tempini ML, Seeley WW, et al. Binge eating is associated with right orbitofrontal-insular-striatal atrophy in frontotemporal dementia. *Neurology* 2007; 69: 1424–33.
- Wagner A, Greer P, Bailer UF, et al. Normal brain tissue volumes after long-term recovery in anorexia and bulimia nervosa. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 291–3.
- Wang GJ, Volkow ND, Logan J, et al. Brain dopamine and obesity. *Lancet* 2001; 357: 354–7.
- Chen PS, Yang YK, Yeh TL, et al. Correlation between body mass index and striatal dopamine transporter availability in healthy volunteers – a SPECT study. *Neuroimage* 2008; 40: 275–9.
- Tataranni PA, Gautier JF, Chen K, et al. Neuroanatomical correlates of hunger and satiation in humans using positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 4569–74.
- DelParigi A, Chen K, Salbe AD, et al. Sensory experience of food and obesity: a positron emission tomography study of the brain regions affected by tasting a liquid meal after a prolonged fast. *Neuroimage* 2005; 24: 436–43.
- Gautier JF, Chen K, Salbe AD, et al. Differential brain responses to satiation in obese and lean men. *Diabetes* 2000; 49: 838–46.
- Gautier JF, Del Parigi A, Chen K, et al. Effect of satiation on brain activity in obese and lean women. *Obes Res* 2001; 9: 676–84.
- DelParigi A, Gautier JF, Chen K, et al. Neuroimaging and obesity. Mapping the brain responses to hunger and satiation in humans using positron emission tomography. *Ann NY Acad Sci* 2002; 967: 389–97.

41. Del Parigi A, Chen K, Gautier JF, et al. Sex differences in the human brain's response to hunger and satiation. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 1017–22.
42. DelParigi A, Chen K, Salbe AD, et al. Persistence of abnormal neural responses to a meal in postobese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 370–7.
43. DelParigi A, Chen K, Salbe AD, et al. Successful dieters have increased neural activity in cortical areas involved in the control of behavior. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 440–8.
44. Le DS, Pannacchiulli N, Chen K, et al. Less activation in the left dorsolateral prefrontal cortex in the reanalysis of the response to a meal in obese than in lean women and its association with successful weight loss. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 573–9.
45. Siep N, Roefs A, Roebroek A, et al. Hunger is the best spice: An fMRI study of the effects of attention, hunger, calorie content on food reward processing in the amygdala and orbitofrontal cortex. *Behav Brain Res* 2009; 198: 149–58.
46. Führer D, Zysset S, Stummvoll M. Brain activity in hunger and satiety: an exploratory visually stimulated fMRI study. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 945–50.
47. Hinton EC, Parkinson JA, Holland AJ, et al. Neural contributions to the motivational control of appetite in humans. *Eur J Neurosci* 2004; 20: 1411–8.
48. Killgore WD, Yurgelun-Todd DA. Body mass predicts orbitofrontal activity during visual presentations of high-calorie foods. *Neuroreport* 2005; 16: 859–63.
49. Rothmund Y, Preuschhof C, Böhner G, et al. Differential activation of the dorsal striatum by high-calorie visual food stimuli in obese individuals. *NeuroImage* 2007; 37: 410–21.
50. Stoeckel LE, Kim J, Weller RE, et al. Effective connectivity of a reward network in obese women. *Brain Res Bull* 2009; 79: 388–95.
51. Davids S, Lauffer H, Thoms K, et al. Increased dorsolateral prefrontal cortex activation in obese children during observation of food stimuli. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 94–104.
52. Anthony K, Reed LJ, Dunn JT, et al. Attenuation of insulin-evoked responses in brain networks controlling appetite and reward in insulin resistance: the cerebral basis for impaired control of food intake in metabolic syndrome? *Diabetes* 2006; 55: 2986–92.
53. Chechlac M, Rotshtein P, Klamer S, et al. Diabetes dietary management alters responses to food pictures in brain regions associated with motivation and emotion: a functional magnetic resonance imaging study. *Diabetologia* 2009; 52: 524–33. 54. Santel S, Baving L, Krauel K, et al. Hunger and satiety in anorexia nervosa: fMRI during cognitive processing of food pictures. *Brain Res* 2006; 1114: 138–48.
55. Schienle A, Schäfer A, Hermann A, et al. Binge-eating disorder: reward sensitivity and brain activation to images of food. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 654–61.
56. Geliebter A, Ladell T, Logan M, et al. Responsivity to food stimuli in obese and lean binge eaters using functional MRI. *Appetite* 2006; 46: 31–5.
57. Dimitropoulos A, Schultz RT. Food-related neural circuitry in Prader-Willi syndrome: response to high- versus low-calorie foods. *J Autism Dev Disord* 2008; 38: 1642–53.
58. Holsen LM, Zarcone JR, Chambers R, et al. Genetic subtype differences in neural circuitry of food motivation in Prader-Willi syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 273–83.
59. Small DM, Zatorre RJ, Dagher A, et al. Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion. *Brain* 2001; 124: 1720–33.
60. Smeets PA, de Graaf C, Stafleu A, et al. Effect of satiety on brain activation during chocolate tasting in men and women. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1297–305.
61. Tammela LI, Pääkkönen A, Karhunen LJ, et al. Brain electrical activity during food presentation in obese binge-eating women. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010; 30: 135–40.
62. Stice E, Spoor S, Bohon C, et al. Relation between obesity and blunted striatal response to food is moderated by TaqIA A1 allele. *Science* 2008; 322: 449–52.
63. Stice E, Yokum S, Bohon C, et al. Reward circuitry responsivity to food predicts future increases in body mass: moderating effects of DRD2 and DRD4. *Neuroimage* 2010; 50: 1618–25.
64. Tschritter O, Preissl H, Hennige AM, et al. The cerebrocortical response to hyperinsulinemia is reduced in overweight humans: a magnetoencephalographic study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 12103–8.
65. Tschritter O, Preissl H, Yokoyama Y, et al. Variation in the FTO gene locus is associated with cerebrocortical insulin resistance in humans. *Diabetologia* 2007; 50: 2602–3. Erratum in: *Diabetologia* 2008; 51: 1558.
66. Farooqi IS, Bullmore E, Keogh J, et al. Leptin regulates striatal regions and human eating behavior. *Science* 2007; 317: 1355.
67. Baicy K, London ED, Monterosso J, et al. Leptin replacement alters brain response to food cues in genetically leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 18276–9.
68. Guthoff M, Grichisch Y, Canova C, et al. Insulin modulates food-related activity in the central nervous system. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 748–55.
69. Malik S, McGlone F, Bedrossian D, et al. Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell Metab* 2008; 7: 400–9.
70. Batterham RL, flythe DH, Rosenthal JM, et al. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature* 2007; 450: 106–9.

Stefan Kabisch

Geboren 1983. 2002–2008 Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig. Seit 2008 Promotionsstudium Humanmedizin; Doktorand der Medizinischen Klinik III am Universitätsklinikum Leipzig zum Thema: „fMRT-Studien zu zentralnervösen Effekten gastrointestinaler Peptidhormone auf Hunger und Sättigung“. 2009 ärztliche Approbation.



INNERE MEDIZIN UPDATE REFRESHER

30. Nov. – 04. Dez. 2011
Aula der Wissenschaften Wien

40 DFP-Punkte

Kooperationspartner:



Österreichische
Gesellschaft für
Innere Medizin

Wissenschaftliche Gesamtleitung:
Univ. Prof. Dr. Günter Krejs

Behandelte Themenbereiche:

- > Nephrologie
- > Endokrinologie
- > Kardiologie
- > Pneumologie
- > Hämato-Onkologie
- > Infektiologie
- > Angiologie
- > Rheumatologie
- > Gastroenterologie

GYNÄKOLOGIE UPDATE REFRESHER

01. – 03. Dezember 2011
Aula der Wissenschaften Wien

24 DFP-Punkte

Wissenschaftliche Gesamtleitung:
Univ. Prof. Dr. Franz Fischl
Univ. Prof. DDr. Johannes Huber

Behandelte Themenbereiche:

- > Moderne Geburtshilfe
- > Menopause und Osteoporose
- > Kinder- und Jugendgynäkologie
- > Gynäkologische Onkologie
- > Ultraschall in der Praxis und der Klinik
- > Pränataldiagnostik

Anmeldung / Info:

Tel: 02252 263 263 10
Fax: 02252 263 263 40
Mail: info@fomf.at
Web: www.fomf.at

Hypokalziämie und Hyperkalziämie: Ätiologie, Klinik, Diagnose und Therapie

K. Eller

Kurzfassung: Kalzium liegt im Blut nur zu 40 % in ionisierter Form vor, wohingegen 45 % an Albumin und 15 % an kleine Anionen gebunden sind. Daher ist eine Bestimmung der Serum-Albuminkonzentration sowie des ionisierten Kalziums für die weitere Diagnostik und Therapie bei Patienten mit Hypo- und Hyperkalziämie entscheidend. Pathologien des Kalziumhaushaltes sind meist durch Störungen in der Kalziumhomöostase bedingt. Hier spielen die Hormone Parathormon und Calcitonin sowie das Vitamin D und seine Metaboliten eine entscheidende Rolle. Im Weiteren werden die Ätiologie, Klinik,

Diagnose und Therapie sowohl der Hypo- als auch der Hyperkalziämie abgehandelt.

Schlüsselwörter: Hypokalziämie, Hyperkalziämie, Ätiologie, Klinik, Diagnose, Therapie

Abstract: Hypocalcemia and Hypercalcemia: Etiology, Clinic, Diagnosis, and Therapy. Only 40 % of total serum calcium in the blood is ionized, whereas 45 % are bound to albumin and 15 % to small anions. Therefore, determination of serum albumin as well as of ionized calcium is of crucial importance for the

diagnosis and therapy in patients with hypo- or hypercalcemia. Disorders of serum-calcium metabolism are most frequently found in patients with disturbed calcium homeostasis. Here, parathyroid hormone and calcitonin as well as vitamin D and its metabolites are key players. This overview focuses on the etiology, clinic, diagnosis, and therapy of hypo- and hypercalcemia. **J Klin Endokrinol Stoffw 2011; 4 (3): 40–45.**

Key words: hypocalcemia, hypercalcemia, etiology, clinic, diagnosis, therapy

■ Einleitung

Das im Blut zirkulierende Kalzium ist zu 45 % an Plasmaproteine, hauptsächlich an Albumin, und zu 15 % an kleine Anionen gebunden. Die restlichen 40 % des zirkulierenden Kalziums befinden sich im freien oder ionisierten Status. Letzteres wird als „ionisiertes“ Kalzium bezeichnet. Dies bedingt, dass einerseits das Gesamtkalzium (Normwert: 8,5–10,5 mg/dl oder 2,12–2,62 mmol/l) und andererseits das ionisierte Kalzium (Normwert: 4,65–5,25 mg/dl oder 1,16–1,31 mmol/l) gemessen werden können. Das Gesamtkalzium kann somit auch durch die Albuminkonzentration beeinflusst werden. Im Falle einer Hypoalbuminämie kommt es zu einem Absinken des Gesamtkalziums (ca. 0,8 mg/dl für 1 g/dl Albumin). Das ionisierte Kalzium bleibt in diesem Fall aber unbeeinflusst. Darüber hinaus wird der Albumin-Kalzium-Komplex auch durch den pH-Wert beeinflusst. Eine Azidose reduziert die Bindungskapazität, wohingegen eine Alkalose die Bindungskapazität des Albumin-Kalzium-Komplexes verstärkt [1].

An der Regulation der Kalziumhomöostase sind 2 Regelkreisläufe maßgeblich beteiligt (Abb. 1). Das Ziel ist jeweils das Kalzium im Serum stabil zu halten. Sollte die Kalziumkonzentration erhöht werden, wird die Schilddrüse stimuliert und vermehrt Calcitonin produziert. Dieses stimuliert einerseits die Kalziumeinlagerung im Knochen und reduziert andererseits die Kalziumaufnahme über die Niere. Sollte allerdings das Kalzium im Serum absinken, wird über den „calcium-sensing receptor“ in der Parathyroidea vermehrt Parathormon (PTH) produziert und sezerniert. Dies stimuliert die Kalziumfreisetzung aus dem Knochen und die Kalziumrückresorption

in der Niere. Im Weiteren stimuliert PTH die Produktion von 1,25-Dihydroxycholecalciferol in der Niere. Vitamin D seinerseits aktiviert die Kalziumaufnahme über den Darm und führt zum vermehrten Einbau von Kalzium in den Knochen. Ein negativer Rückkoppelungsmechanismus besteht zur Parathyroidea. Hier stoppen sowohl das Kalzium als auch das 1,25-Dihydroxycholecalciferol die Freisetzung von PTH.

Das Prävitamin D wird in der Haut durch Sonneneinstrahlung zu Vitamin D₃, welches auch durch die Nahrung aufgenommen werden kann. In der Leber erfolgt die 25-Hydroxylierung des Vitamin D. Schließlich wandelt die 1-OHase in der Niere das 25(OH)Vitamin D (25[OH]D) zu aktivem Vitamin D (1,25[OH]2D) um.

Der Großteil der im Folgenden beschriebenen Pathologien im Kalziumstoffwechsel ergibt sich aus einer Störung der beschriebenen Regelkreisläufe mit ihren Hauptakteuren PTH und Vitamin D [2–4].

■ Ätiologie der Hypokalziämie

Ein Überblick über die Ätiologie der Hypokalziämie wird in Tabelle 1 gezeigt. Diese kann differenzialdiagnostisch durch die Bestimmung des PTH gut zugeordnet werden. Im Weiteren ist eine Bestimmung der Serum-Magnesiumkonzentration hilfreich.

Hypokalziämie mit niedrigem PTH (Hypoparathyreoidismus)

Die Hypokalziämie mit niedrigem PTH entspricht einem Hypoparathyreoidismus. Diese Pathologie kann durch chirurgische Eingriffe an der Thyroidea auftreten, bei der die Parathyroideae mit entfernt wurden. Studien zeigen, dass es durch eine Ischämie während der Operation zu einem transienten Hypoparathyreoidismus kommen kann. Hiervon sind bis zu 20 % der Patienten nach Thyroidektomie bei Schilddrüsenkarzinom betroffen. Ein permanenter Hypoparathyreoidismus tritt bei 0,3–8 % der Patienten auf. Der Hypoparathyreoidismus kann aber auch autoimmun bedingt sein. Hier kommt es

Eingelangt am 1. März 2011; angenommen nach Revision am 25. Juli 2011

Aus der Klinischen Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Kathrin Eller, Klinische Abteilung für Nephrologie und Hämodialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 27; E-Mail: kathrin.eller@medunigraz.at

zu einer immunmedierten Destruktion der Parathyreoidea. Es können allerdings auch Antikörper, die direkt gegen den „calcium-sensing receptor“ gerichtet sind, einen autoimmun bedingten Hypoparathyreoidismus induzieren. Selten tritt ein „polyglanduläres autoimmunes Syndrom Typ I“ auf, das gekennzeichnet ist durch das Auftreten einer chronischen mukokutanen Candidiasis in der Kindheit und eines autoimmunen Hypoparathyreoidismus sowie einer Nebenniereninsuffizienz in der Adoleszenz [4, 5]. Selten ist auch das Auftreten eines Hypoparathyreoidismus nach Radiatio, im Rahmen von Speicherkrankheiten wie dem Mb. Wilson und der Hämochromatose oder im Rahmen einer HIV-Infektion [4, 5].

Hypokalziämie mit hohem PTH

Eine PTH-Resistenz wird als Pseudohypoparathyreoidismus bezeichnet und tritt bereits im Kindesalter auf. Die PTH-Endorgane wie Niere und Knochen sind resistent gegen die PTH-Wirkung und reflektorisch wird vermehrt PTH produziert [6].

Häufig ist eine Hypokalziämie mit hohem PTH bedingt durch eine Vitamin-D-Defizienz oder -Resistenz. Weitere Ursachen können in einer Malabsorption von Vitamin D, einer reduzierten Sonnenexposition, einer verminderten 25-Hydroxylierung in der Leber, einem gesteigerten intrahepatischen Metabolismus, einer verminderten 1- α -Hydroxylierung in der Niere oder einer verminderten Calcitriolwirkung begründet sein [2, 7].

Darüber hinaus können Patienten nach einer Massentransfusion eine Hypokalziämie mit hohem PTH entwickeln. Die Erythrozytenkonzentrate enthalten Citrat als Antikoagulans, welches ionisiertes Kalzium bindet [8]. Auch nach großen Operationen kann eine Hypokalziämie durch eine Volumenexpansion und Hypoalbuminämie auftreten.

Im Rahmen einer Sepsis oder „critical illness“ entwickeln 80–90 % der Patienten eine Hypokalziämie. Dies wird einerseits durch eine Hypomagnesiämie, aber auch durch die Wirkung der proinflammatorischen Zytokine auf die Parathyreoidea, Niere und Knochen erklärt. Proinflammatorische Zytokine führen zu einer verminderten PTH-Sekretion, zu einer reduzierten Calcitriol-Produktion und zu einer PTH-Resistenz der Endorgane [9, 10].

Darüber hinaus können auch extravaskuläre Ablagerungen von Kalzium zu einer Hypokalziämie führen. Eine Hyperphosphatämie, wiederum bedingt durch ein akutes oder chronisches Nierenversagen, eine gesteigerte Phosphataufnahme z. B. im Rahmen einer Koloskopievorbereitung [11] oder eine Phosphatfreisetzung bei Rhabdomyolyse oder Tumorlyse, kann eine Hypokalziämie durch extravaskuläre Ablagerung induzieren. Aber auch osteoblastische Metastasen bei Mamma- oder Prostatakarzinom und Kalziumablagerungen im Abdomen im Rahmen einer akuten Pankreatitis können eine Hypokalziämie mit extravaskulären Verkalkungen verursachen [12, 13].

Eine Hypokalziämie mit hohem PTH kann auch durch Medikamente entstehen. Kalziumchelatoren wie Citrat, Laktat, Foscarnet und Natrium-EDTA binden Kalzium. Bisphosphonate reduzieren die osteoklastische Knochenresorption. Eine Hypokalziämie tritt häufiger bei Patienten mit hohen Bisphosphonatdosen und einer gleichzeitig bestehenden Vita-

min-D-Defizienz, einem Hypoparathyreoidismus und einer eingeschränkten Nierenfunktion auf. Cinacalcet, eingesetzt bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, führt bei 5 % der behandelten Patienten zu einer Hypokalziämie. Phenytoin führt über einen Abbau von Vitamin D zu inaktiven Metaboliten zu einer Hypokalziämie. Eine Chemotherapie mit Cisplatin in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Leukovorin induzierte bei 65 % der behandelten Patienten eine Hypokalziämie [14].

Auch Störungen im Magnesiummetabolismus können zu einer Hypokalziämie führen. Durch eine Magnesiumdepletion kommt es zu einer PTH-Resistenz. Dies tritt bei Serum-Magnesiumkonzentrationen $< 1 \text{ mg/dl}$ oder $0,4 \text{ mmol/l}$ auf. Nur durch eine Magnesiumgabe kann dann diese Form der Hypokalziämie korrigiert werden. Ursachen einer Hypomagnesiämie können Malabsorption, chronischer Alkoholabusus, eine Cisplatin-Therapie, eine prolongierte parenterale Flüssigkeitsgabe, eine diuretische Therapie oder die Aminoglykosidapplikation sein [15].

Pseudohypokalziämie

Gadoliniumbasierte Kontrastmittel, die im Rahmen einer Magnetresonanztomographie verwendet werden, interferieren mit den gängigen Kalziumbestimmungsmethoden und können dadurch eine Pseudohypokalziämie induzieren [16].

■ Diagnostik der Hypokalziämie

Für die Differenzialdiagnose der Hypokalziämie sollten das Gesamt- und ionisierte Kalzium sowie das Serumalbumin bestimmt werden. Im Weiteren wird die Bestimmung des PTH und der Vitamin-D-Metaboliten benötigt. Die Bestimmung der 25(OH)D-Spiegel bringt mehr Information zum Vitamin-D-Status als das aktive 1,25(OH) $_2$ D, da die PTH-Sekretion die 1,25-Hydroxylierung in der Niere über lange Zeit konstant hält. Daher haben Patienten mit einer Vitamin-D-Defizienz oft ein niedriges 25(OH)D, während das 1,25(OH) $_2$ D hoch oder normal ist. Bei der Differenzialdiagnose können die Bestim-

Tabelle 1: Ätiologie der Hypokalziämie im Überblick

- Hypokalziämie mit niedrigem PTH (Hypoparathyreoidismus):
 - Bedingt durch chirurgische Eingriffe an der Schilddrüse bzw. Parathyreoidea
 - Autoimmunbedingt
 - Selten: Z. n. Radiatio, Mb. Wilson, Hämochromatose, HIV, etc.
- Hypokalziämie mit hohem PTH:
 - PTH-Resistenz (Pseudohypoparathyreoidismus)
 - Vitamin-D-Defizienz oder -Resistenz
 - Citratgabe (bei Massentransfusionen, Citrat-Hämodialyse)
 - Hyperphosphatämie (gesteigerte Aufnahme, gesteigerte Freisetzung bei Rhabdomyolyse oder Tumorlyse)
 - Osteoblastische Metastasen
 - Akute Pankreatitis
 - Sepsis oder „critical illness“
- Hypokalziämie bei Hypomagnesiämie
- Medikamenteninduziert (Foscarnet, Bisphosphonate, Cinacalcet, Phenytoin, Cisplatin, Fluorid)
- Pseudohypokalziämie nach Gabe eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels

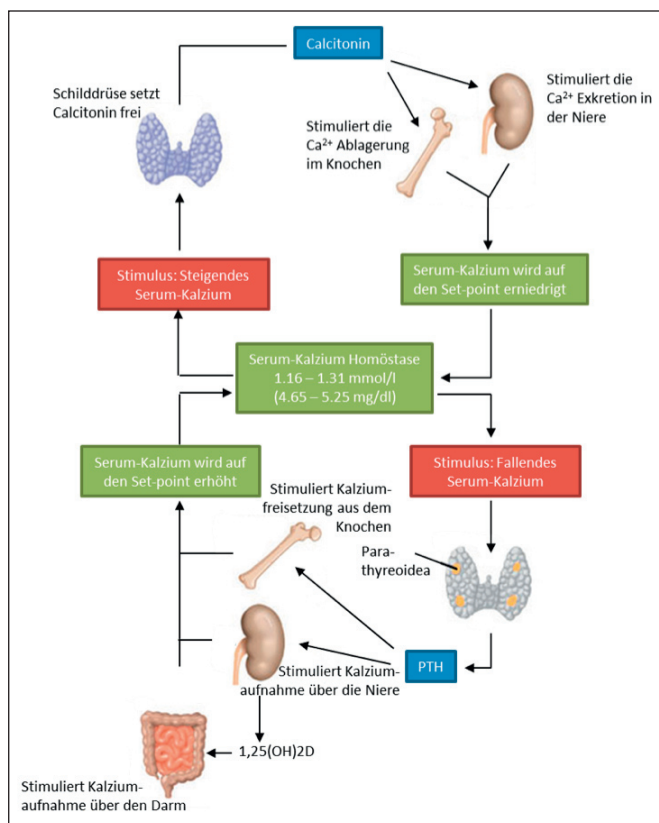


Abbildung 1: Schematische Abbildung der Kalzium-Homöostase.

mung der alkalischen Phosphatase (erhöht bei Osteomalazie und osteoblastischen Knochenmetastasen), die Serum-Amylase (erhöht bei Pankreatitis), Kalzium im 24-h-Harn (erniedrigt bei Hypoparathyreoidismus oder Vitamin-D-Defizienz) und Magnesium im 24-h-Harn (renaler Verlust) helfen [2, 17].

Klinik der Hypokalziämie

Die Klinik der Hypokalziämie kann in akute und chronische Manifestationen unterteilt werden. Akut kann eine Tetanie auftreten. Diese kann mild mit perioralem Taubheitsgefühl, Parästhesien an Händen und Füßen sowie Muskelkrämpfen, aber auch schwer mit Spasmen an Händen und Füßen, mit einem Laryngospasmus und/oder tonischen Muskelkrämpfen assoziiert sein [18, 19]. Zu erwähnen sind auch die bei Hypokalziämie auftretenden positiven Trousseau's (carpopedale Spasmen nach 3 Min. Ischämie) und Chvostek's Zeichen (Kontraktion der Gesichtsmuskulatur nach manueller Erregung des Nervus facialis) [2]. Neben der Tetanie können epileptische Anfälle auftreten, die von Grand mal über Petit mal bis hin zu fokalen Anfällen reichen können [19]. Kardiovaskuläre Manifestationen sind Hypotonie, „Low-output“-Syndrom und QT-Verlängerung [20–22]. Im Weiteren können ein Papillenödem [23] und psychiatrische Manifestationen, wie emotionale Instabilität, Angstzustände und Depressio, auftreten. Selten sind Halluzinationen, Verwirrheitszustände und echte Psychosen.

An chronischen Manifestationen bei Hypokalziämie treten extrapyramidale Störungen aufgrund von Basalganglienkalzifikation bei Hypoparathyreoidismus auf. Klinisch präsentieren sich die Patienten mit einem Parkinson-Syndrom und Demenz

[24]. Auftreten können zudem Augenerkrankungen (Katarakt, selten Keratokonjunktivitis), Skelett- und Zahnveränderungen sowie ektodermale Manifestationen (trockene und rissige Haut, Alopezie, Nagelveränderungen) [4].

Therapie der Hypokalziämie

Hier muss erneut die akute von der chronischen Therapie unterschieden werden. Bei akut symptomatischen Patienten muss intravenös behandelt werden. Die aufgeführten Therapieschemata basieren auf akzeptierter Praxis und klinischer Erfahrung [2, 25].

- Intravenöse Kalziumgabe: Initial sollten 1–2 g Kalziumglukonat in 50 ml 5%iger Glukose über 10–20 Min. verabreicht werden. Dies wird gefolgt von einer Dauerinfusion mit 1 mg/ml Kalziumglukonat mit einer Geschwindigkeit von 50 mg/Stunde. Die Infusion darf kein Phosphat oder Bikarbonat enthalten, da das Kalzium sonst ausfällt.
- Intravenöse Magnesiumgabe: Bei einer Hypokalziämie aufgrund einer Hypomagnesiämie muss Magnesium intravenös verabreicht werden. Initial sollten 2 g Magnesiumsulfat als 10%ige Lösung über 10–20 Min. gegeben werden. Danach sollte diese Infusion weitergeführt werden, bis der Magnesiumspiegel im Blut auf $> 0,4$ mmol/l (1 mg/dl) angestiegen ist. Bei persistierender Hypomagnesiämie kann eine orale Gabe mit 300–400 mg, auf 3 Dosen aufgeteilt, pro Tag durchgeführt werden.

Bei chronisch bestehender Hypokalziämie ohne akute Manifestationen kann Kalzium oral verabreicht werden. Hier sollten 1,5–2 g elementares Kalzium als Kalziumkarbonat oder -citrat gegeben werden. Zudem sollte eine Vitamin-D-Substitution durchgeführt werden. Hier stehen Cholecalciferol und Calcitriol sowie dessen synthetisches Analogon Alfacalcidol zur Verfügung. Vorsicht ist bei der chronischen Gabe von Kalzium bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus geboten [26]. Diesen Patienten fehlt der normale stimulierende Effekt von PTH auf die renale tubuläre Kalziumreabsorption [27]. Daher scheiden diese Patienten bei gleichen Serum-Kalziumkonzentrationen mehr Kalzium als gesunde Kontrollen aus. Eine Korrektur der Serum-Kalziumspiegel in den Normalwertbereich kann bei diesen Patienten zu einer Hyperkalziurie führen [28]. Diese kann wiederum eine Nephrolithiasis, Nephrokalzinose und eine chronische Nierenfunktionseinschränkung bedingen. Daher sollte bei diesen Patienten regelmäßig das Harnkalzium evaluiert werden. Bei Werten ≥ 300 mg in 24 Stunden sollte die Kalzium- und Vitamin-D-Dosis reduziert werden. Zudem benötigen diese Patienten die Gabe von Thiaziddiuretika, die einen kalziumretinierenden Effekt aufweisen [29].

Als neue Therapie wird die Gabe von rekombinantem PTH diskutiert. Hier wurden Studien mit PTH 1-34 und PTH 1-84 durchgeführt, die durchaus zu einem positiven Ergebnis geführt haben [30–33]. Die Patienten benötigten eine geringere Vitamin-D- und Kalziumdosis und es zeigte sich eine Zunahme an Knochendichte [30]. Allerdings ist rekombinantes PTH noch nicht für die Therapie des Hypoparathyreoidismus zugelassen, da Langzeitnebenwirkungen noch unzureichend bekannt sind.

■ Ätiologie der Hyperkalziämie

Unterschieden werden Pathologien im Bereich der Knochenresorption, der Kalziumabsorption und andere Ursachen.

– Pathologien im Bereich der Knochenresorption:

- Primärer Hyperparathyreoidismus: aufgrund von Adenomen im Bereich der Parathyreoidea.
- Tertiärer Hyperparathyreoidismus: Ursächlich für die Entwicklung eines tertiären Hyperparathyreoidismus ist zunächst eine chronische Hypokalziämie, die bei chronisch niereninsuffizienten Patienten aufgrund von Störungen im „fibroblast growth factor 23“ (FGF-23), der Produktion von Vitamin D sowie der reduzierten Phosphatausscheidung über den Harn auftritt. Zu Beginn versucht die Parathyreoidea, dies durch eine Steigerung der Produktion von PTH auszugleichen. In dieser Phase, die mit einer Normokalziämie einhergeht, spricht man von einem „sekundären“ Hyperparathyreoidismus. Wenn es aber in weiterer Folge zu einer autonomen Produktion von PTH in der Parathyreoidea kommen sollte, spricht man von einem „tertiären“ Hyperparathyreoidismus. Dadurch können die Patienten eine Hyperkalziämie entwickeln. Auch nach Nierentransplantation kommt es häufig zu Hyperkalziämien, da die Parathyreoidea aufgrund des sekundären oder tertiären Hyperparathyreoidismus noch unverhältnismäßig viel PTH produziert [34, 35].
- Malignome: Vor allem Knochenmetastasen, das multiple Myelom und selten eine ektope PTH-Sekretion durch Malignome führen zu einer Hyperkalziämie [36, 37].
- Thyreotoxikose: Eine milde Hyperkalziämie tritt bei 15–20 % der Patienten mit einer Thyreotoxikose auf, ursächlich ist eine gesteigerte Knochenresorption durch das Schilddrüsenhormon [38–40].

– Pathologien im Bereich der Kalziumabsorption:

- Hohe Kalziumaufnahme: Aufgrund von physiologischen Gegenregulationen ist das Auftreten einer Hyperkalziämie hier selten. Begünstigend hierfür sind eine gesteigerte Kalziumaufnahme bei gleichzeitig verminderter renaler Exkretion im Rahmen chronischer Nierenerkrankungen [41]. Beim so genannten „Milch-Alkali-Syndrom“ führt eine vermehrte Aufnahme von Milch oder Kalziumkarbonat zu einer Hyperkalziämie, metabolischen Alkalose und renalen Funktionsstörung [42, 43].
- Hypervitaminose D: Die häufigste Ursache hierfür ist iatrogen [44, 45]. Zudem kann es bei malignen Lymphomen oder bei granulomatösen Erkrankungen (v. a. bei der Sarkoidose) zu einer endogen gesteigerten Produktion von 1,25(OH)₂D kommen [46].

- Andere Ursachen: Lithium führt zu einer gesteigerten PTH-Sekretion. Thiaziddiuretika vermindern die renale Kalziumexkretion und können für eine meist milde Hyperkalziämie verantwortlich sein. Im Rahmen eines MEN II [47], einer Nebenniereninsuffizienz [48], einer Rhabdomyolyse mit akutem Nierenversagen [49] und einer Theophyllin-Toxizität [46] kann ebenso eine Hyperkalziämie auftreten. Eine weitere Ursache ist die familiäre hypokalziurische Hyperkalziämie (FHH), die autosomal dominant vererbt wird und durch eine „Loss-of-function“-Mutation im Bereich des „calcium-sensing receptor“ in der Parathyreoidea gekennzeichnet ist. Dadurch wird vermehrt PTH freigesetzt [50].

■ Diagnostik der Hyperkalziämie

Zur Diagnostik der Hyperkalziämie sollten PTH, „PTH-related protein“, die Vitamin-D-Metaboliten, das Serumphosphat und die renale Kalziumausscheidung im 24-h-Harn evaluiert werden [51, 52]. Die Diagnose kann nach dem in Abbildung 2 dargestellten Algorithmus gestellt werden.

■ Klinik der Hyperkalziämie

Häufig ist bei einer Hyperkalziämie das Auftreten von neuropsychiatrischen Veränderungen wie Angststörungen, Depressionen und kognitiver Beeinträchtigung. Bei schwerer Hyperkalziämie können Lethargie, Verwirrtheit, Stupor und Koma auftreten [54, 55]. Im Weiteren können gastrointestinale Veränderungen wie Obstipation, Anorexia und Nausea, selten eine Pankreatitis oder peptische ulzeröse Läsionen klinisch symptomatisch sein [56, 57].

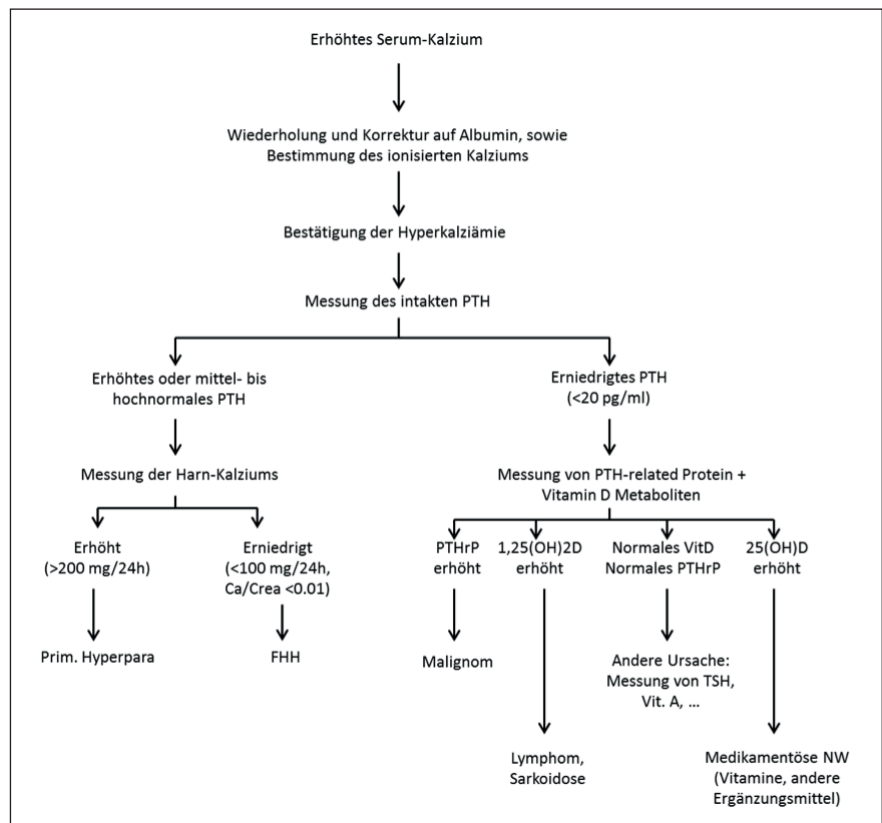


Abbildung 2: Algorithmus zur Differenzialdiagnose der Hyperkalziämie. Mod. nach [53]

Die renalen Funktionsstörungen, die bei Hyperkalziämie auftreten können, sind vielfältig. Sie reichen vom Auftreten eines renalen Diabetes insipidus (Defekt in der Harnkonzentration durch erniedrigte Aquaporin-2-Wirkung) über eine tubulointerstitielle Erkrankung durch Kalziumablagerungen und verminderte Herstellung eines osmotischen Gradienten [58], eine Nephrolithiasis [59], eine renal tubuläre Azidose Typ 1 [60] bis hin zum Auftreten eines akuten Nierenversagens. Das akute Nierenversagen tritt meist bei einem Serum-Kalziumspiegel $> 3 \text{ mmol/l}$ auf und wird durch direkte renale Vasokonstriktion, Volumenkontraktion durch Natriurese sowie durch renale Kalzifikationen (Nephrokalzinose) mit tubulären Nekrosen mediert [61, 62]. Renale Kalzifikationen treten häufig bei der Sarkoidose und selten beim primären Hyperparathyreoidismus auf [59].

An kardiovaskulären Symptomen wurden bei Hyperkalziämie Arrhythmien durch eine Verkürzung der QT-Zeit [63] sowie ST-Hebungen [64] beschrieben. Eine lang andauernde Hyperkalziämie führt zu einer Kardiomyopathie und Verkalkungen an den Herzklappen und Koronargefäßen [65].

Zudem können bei Hyperkalziämie eine muskuläre Schwäche [66] und bei Malignomen auch Knochenschmerzen auftreten [55].

Therapie der Hyperkalziämie

Eine akute Therapieindikation ist bei einem Serumkalzium $> 3,5 \text{ mmol/l}$ (14 mg/dl) gegeben [67, 68]. Es muss hier eine forcierte Hydratation mit $\text{NaCl } 0,9 \%$ gegebenenfalls in Kombination mit Schleifendiuretika durchgeführt werden [69, 70], zudem kann Calcitonin verabreicht werden. Hier werden 4 IU/kg Körpergewicht intramuskulär oder subkutan alle 12 h empfohlen. Die nasale Applikation erwies sich als nicht so effektiv [71, 72]. Der Effekt von Calcitonin ist auf die ersten 48 Stunden limitiert, da danach der Rezeptor herunterreguliert wird und Calcitonin dann keine Wirkung mehr zeigt [68, 71]. Darüber hinaus wird die Gabe von Bisphosphonaten empfohlen. Der maximale Effekt tritt nach $2\text{--}4 \text{ Tagen}$ ein. Gegeben werden können alle Bisphosphonate, wobei Präparate mit einer längeren Halbwertszeit vorzuziehen sind. Bei einer Niereninsuffizienz mit einer glomerulären Filtrationsrate $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ sollte kein Bisphosphonat verabreicht werden [68, 73].

Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz sowie ausgeprägter Hyperkalziämie kann eine Hämodialyse mit kalziumfreiem oder -armem Dialysat notwendig sein [74, 75].

Relevanz für die Praxis

Störungen der Kalziumhomöostase sind im klinischen Alltag häufig und bedingen eine adäquate Diagnostik zur Induktion einer zielgerichteten Therapie. Das klinische Erscheinungsbild eines Patienten mit einer Hypo- oder Hyperkalziämie reicht von sehr milden bis hin zu lebensbedrohlichen Symptomen wie komatösen Zustandsbildern, Arrhythmien oder Tetanie. Zur Bestimmung der Ätiologie sollte zuerst das ionisierte Kalzium bestimmt werden, da 45% des Kalziums an Albumin gebunden vorliegt und da-

mit Veränderungen der Albuminkonzentration Pathologien des Gesamtkalziums bedingen können. Im Weiteren sollten das Parathormon sowie das Vitamin D in Form des $25(\text{OH})\text{D}$ und $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bestimmt werden. Hilfreich sind zudem die Bestimmung der Magnesiumkonzentration im Blut und die Kalziumausscheidung im 24-h-Harn . Mit diesen Laborbestimmungen kann meist die Diagnose gestellt und eine zielgerichtete Therapie gestartet werden.

Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur:

- Dickerson RN, Alexander KH, Minard G, et al. Accuracy of methods to estimate ionized and "corrected" serum calcium concentrations in critically ill multiple trauma patients receiving specialized nutrition support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 133–41.
- Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 2008; 336: 1298–302.
- Riccardi D, Brown EM. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: F485–F499.
- Glotzman D, Cole DEC. Hypoparathyroidism. In: Favus MJ (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Bone Metabolism*. 6th ed. American Society of Bone and Mineral Research, Washington, DC, 2006; 216–9.
- Fitzpatrick LA, Arnold A. Hypoparathyroidism. In: de Groot LJ (ed). *Endocrinology*. 3rd ed. Saunders, Philadelphia, 1995; 1123–35.
- Bastepe M, Juppner H. Pseudohypoparathyroidism. New insights into an old disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29: 569–89.
- Schomig M, Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: 1. Use of vitamin D metabolites. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 5): 18–24.
- Rutledge R, Sheldon GF, Collins ML. Massive transfusion. *Crit Care Clin* 1986; 2: 791–805.
- Zivin JR, Gooley T, Zager RA, et al. Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 689–98.
- Zaloga GP, Chernow B. The multifactorial basis for hypocalcemia during sepsis. Studies of the parathyroid hormone-vitamin D axis. *Ann Intern Med* 1987; 107: 36–41.
- Fine A, Patterson J. Severe hyperphosphatemia following phosphate administration for bowel preparation in patients with renal failure: two cases and a review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 103–5.
- Smallridge RC, Wray HL, Schaaf M. Hypocalcemia with osteoblastic metastases in patient with prostate carcinoma. A cause of secondary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1981; 71: 184–8.
- Dettlback MA, Deftos LJ, Stewart AF. Intraperitoneal free fatty acids induce severe hypocalcemia in rats: a model for the hypocalcemia of pancreatitis. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 1249–55.
- Liamis G, Milonis HJ, Elisaf M. A review of drug-induced hypocalcemia. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 635–42.
- Klein GL, Herndon DN. Magnesium deficit in major burns: role in hypoparathyroidism and end-organ parathyroid hormone resistance. *Magnes Res* 1998; 11: 103–9.
- Prince MR, Choyke PL, Knopp MV. More on pseudohypocalcemia and gadolinium-enhanced MRI. *N Engl J Med* 2004; 350: 87–8.
- Thakker RV. Hypocalcemia: Pathogenesis, differential diagnosis, and management. In: Favus MJ (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Bone Metabolism*. 6th ed. American Society of Bone and Mineral Research, Washington, DC, 2006; 213–5.
- Macefield G, Burke D. Paraesthesiae and tetany induced by voluntary hyperventilation. Increased excitability of human cutaneous and motor axons. *Brain* 1991; 114: 527–40.
- Tohme JF, Bilezikian JP. Hypocalcemic emergencies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 363–75.
- Ghent S, Judson MA, Rosansky SJ. Refractory hypotension associated with hypocalcemia and renal disease. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 430–2.
- Levine SN, Rheams CN. Hypocalcemic heart failure. *Am J Med* 1985; 78: 1033–5.
- Benoit SR, Mendelsohn AB, Nourjah P, et al. Risk factors for prolonged QTc among US adults: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 363–8.
- Bajandas FJ, Smith JL. Optic neuritis in hypoparathyroidism. *Neurology* 1976; 26: 451–4.
- Tambyah PA, Ong BK, Lee KO. Reversible parkinsonism and asymptomatic hypocalcemia with basal ganglia calcification from hypoparathyroidism 26 years after thyroid surgery. *Am J Med* 1993; 94: 444–5.
- Schilling T, Ziegler R. Current therapy of hypoparathyroidism – a survey of German endocrinology centers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105: 237–41.
- Kurokawa K. Calcium-regulating hormones and the kidney. *Kidney Int* 1987; 32: 760–71.
- Gesek FA, Friedman PA. On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest* 1992; 90: 749–58.
- Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB Jr. Synthetic human parathyroid hormone 1–34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA* 1996; 276: 631–6.
- Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008; 359: 391–403.
- Rubin MR, Sliney J Jr, McMahon DJ, et al. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1927–34.
- Winer KK, Sinani N, Peterson D, et al. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1–34 therapy in children with

- hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3389–95.
32. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, et al. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3480–6.
33. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4214–20.
34. Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl 2009; (114): S34–S42.
35. Messa P, Cafforio C, Alfieri C. Calcium and phosphate changes after renal transplantation. J Nephrol 2010; 23 (Suppl 16): S175–S181.
36. Berenson JR. Therapeutic options in the management of myeloma bone disease. Semin Oncol 2010; 37 (Suppl 1): S20–S29.
37. Burtis WJ, Wu TL, Insogna KL, et al. Humoral hypercalcemia of malignancy. Ann Intern Med 1988; 108: 454–7.
38. Burman KD, Monchik JM, Earl JM, et al. Ionized and total serum calcium and parathyroid hormone in hyperthyroidism. Ann Intern Med 1976; 84: 668–71.
39. Iqbal AA, Burgess EH, Gallina DL, et al. Hypercalcemia in hyperthyroidism: patterns of serum calcium, parathyroid hormone, and 1,25-dihydroxyvitamin D3 levels during management of thyrotoxicosis. Endocr Pract 2003; 9: 517–21.
40. Alikhan Z, Singh A. Hyperthyroidism manifested as hypercalcemia. South Med J 1996; 89: 997–8.
41. Meric F, Yap P, Bia MJ. Etiology of hypercalcemia in hemodialysis patients on calcium carbonate therapy. Am J Kidney Dis 1990; 16: 459–64.
42. Beall DP, Scofield RH. Milk-alkali syndrome associated with calcium carbonate consumption. Report of 7 patients with parathyroid hormone levels and an estimate of prevalence among patients hospitalized with hypercalcemia. Medicine (Baltimore) 1995; 74: 89–96.
43. Abreo K, Adlakha A, Kilpatrick S, et al. The milk-alkali syndrome. A reversible form of acute renal failure. Arch Intern Med 1993; 153: 1005–10.
44. Jacobus CH, Holick MF, Shao Q, et al. Hypervitaminosis D associated with drinking milk. N Engl J Med 1992; 326: 1173–7.
45. Hoek HC, Laurberg G, Laurberg P. Hypercalcaemic crisis after excessive topical use of a vitamin D derivative. J Intern Med 1994; 235: 281–2.
46. Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 6316–22.
47. Bridgewater JA, Ratcliffe WA, Bundred NJ, et al. Malignant pheochromocytoma and hypercalcaemia. Postgrad Med J 1993; 69: 77–9.
48. Muls E, Bouillon R, Boelaert J, et al. Etiology of hypercalcemia in a patient with Addison's disease. Calcif Tissue Int 1982; 34: 523–6.
49. Ullach F, Felsenfeld AJ, Haussler MR. The pathophysiology of altered calcium metabolism in rhabdomyolysis-induced acute renal failure. Interactions of parathyroid hormone, 25-hydroxycholecalciferol, and 1,25-dihydroxycholecalciferol. N Engl J Med 1981; 305: 117–23.
50. Hu J, Spiegel AM. Naturally occurring mutations of the extracellular Ca²⁺-sensing receptor: implications for its structure and function. Trends Endocrinol Metab 2003; 14: 282–8.
51. Lafferty FW. Differential diagnosis of hypercalcemia. J Bone Miner Res 1991; 6 (Suppl 2): S51–S59.
52. Kremer R, Shustik C, Tabak T, et al. Parathyroid-hormone-related peptide in hematologic malignancies. Am J Med 1996; 100: 406–11.
53. Shane E. Diagnostic approach to hypercalcemia. Last literature review version 19.2: Mai 2011. Uptodate 2011. http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-hypercalcemia?source=search_result&selectedTitle=1%7E150#subscribeMessage [gesehen 25.7.2011].
54. Inzucchi SE. Understanding hypercalcemia. Its metabolic basis, signs, and symptoms. Postgrad Med 2004; 115: 69–70, 73–6.
55. Shane E, Dinaz I. Hypercalcemia: Pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. In: Favus MJ (ed). Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 6th ed. American Society of Bone and Mineral Research, Washington, DC, 2006; 176–80.
56. Gardner EC Jr, Hersh T. Primary hyperparathyroidism and the gastrointestinal tract. South Med J 1981; 74: 197–9.
57. Carnaille B, Oudar C, Pattou F, et al. Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: forty cases. Aust N Z J Surg 1998; 68: 117–9.
58. Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP, et al. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: a systematic review. Am J Kidney Dis 2005; 45: 626–37.
59. Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. J Bone Miner Res 2002; 17 (Suppl 2): N87–N94.
60. Caruana RJ, Buckalew VM Jr. The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis. Clinical and laboratory findings in 58 cases. Medicine (Baltimore) 1988; 67: 84–99.
61. Levi M, Ellis MA, Berl T. Control of renal hemodynamics and glomerular filtration rate in chronic hypercalcemia. Role of prostaglandins, renin-angiotensin system, and calcium. J Clin Invest 1983; 71: 1624–32.
62. Lins LE. Reversible renal failure caused by hypercalcemia. A retrospective study. Acta Med Scand 1978; 203: 309–14.
63. Ahmed R, Hashiba K. Reliability of QT intervals as indicators of clinical hypercalcemia. Clin Cardiol 1988; 11: 395–400.
64. Nishi SP, Barbagelata NA, Atar S, et al. Hypercalcemia-induced ST-segment elevation mimicking acute myocardial infarction. J Electrocardiol 2006; 39: 298–300.
65. Roberts WC, Waller BF. Effect of chronic hypercalcemia on the heart. An analysis of 18 necropsy patients. Am J Med 1981; 71: 371–84.
66. Chou FF, Sheen-Chen SM, Leong CP. Neuromuscular recovery after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. Surgery 1995; 117: 18–25.
67. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. N Engl J Med 1992; 326: 1196–203.
68. Bilezikian JP. Clinical review 51: Management of hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 1445–9.
69. Hosking DJ, Cowley A, Bucknall CA. Rehydration in the treatment of severe hypercalcaemia. Q J Med 1981; 50: 473–81.
70. Suki WN, Yium JJ, Von Minden M, et al. Acute treatment of hypercalcemia with furosemide. N Engl J Med 1970; 283: 836–40.
71. Defetos LJ, First BP. Calcitonin as a drug. Ann Intern Med 1981; 95: 192–7.
72. Dumon JC, Magritte A, Body JJ. Nasal human calcitonin for tumor-induced hypercalcemia. Calcif Tissue Int 1992; 51: 18–9.
73. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. Ann Oncol 2006; 17: 897–907.
74. Koo WS, Jeon DS, Ahn SJ, et al. Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. Nephron 1996; 72: 424–8.
75. Leehey DJ, Ing TS. Correction of hypercalcemia and hypophosphatemia by hemodialysis using a conventional, calcium-containing dialysis solution enriched with phosphorus. Am J Kidney Dis 1997; 29: 288–290.

PD Dr. med. Kathrin Eller

Geboren 1978. 2002 Abschluss des Medizinstudiums an der Universität Wien. 2004–2010 Facharztausbildung zur Internistin an der Klinischen Abteilung für Nephrologie in Innsbruck. 2011 Venia docendi. Seit 2011 Oberärztin an der Klinischen Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universität Graz.



Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite

Lantus 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen; OptiSet und SoloStar
Lantus 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml enthält 100 Einheiten Insulin glargin (entsprechend 3,64 mg). Ein Pen/eine Patrone enthält 3 ml Injektionslösung, entsprechend 300 Einheiten. Insulin glargin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von Escherichia coli hergestellt. • **Liste der sonstigen Bestandteile:** Zinkchlorid, m-Cresol, Glycerol, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke • **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren, sofern die Behandlung mit Insulin erforderlich ist • **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile • **Inhaber der Zulassung:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D 65926 Frankfurt am Main, Deutschland • **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rp, apothekenpflichtig • **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika. Insuline und Analoga zu Injektion, lang wirkend, ATC Code: A10A E04. • **Stand der Information der Fachkurzinformation:** 05. Mai 2010; **Stand der Information:** 24. Februar 2011.

Weitere Angaben zu den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

sanofi aventis
 Das Wichtigste ist die Gesundheit

Ein Hormon stellt sich vor: Melatonin: Das Zirbeldrüsenhormon

F. Waldhauser

■ Historie

Seit der Wende zum 20. Jahrhundert ist ein Extrakt aus der Zirbeldrüse bekannt, das Froschlarven bleicht und inkonsistent auf die Reproduktion diverser Spezies von Säugern wirkt. Es war der Amerikaner Aaron B. Lerner, der diese Substanz 1958 isolierte und chemisch identifizierte. Wegen seiner bleichenden Wirkung und seiner dem Serotonin ähnlichen Struktur nannte er diese Substanz Melatonin [1]. Lerner war es auch, der aufgrund eines Selbstversuchs bereits 1958 eine sedierende Wirkung von Melatonin beim Menschen beschrieb.

Erst 1985 wurde die oft anscheinend widersprüchliche Wirkung von Melatonin auf die Sexualaktivität bei bestimmten Tieren erkannt: Melatonin wird zirkadian sezerniert mit hohen Blutspiegeln in der Nacht und niedrigen untertags. Licht unterbindet die Melatoninproduktion. Die Dauer der nächtlichen Melatoninerhöhung spiegelt somit die Dauer der Nachtstunden zu den unterschiedlichen Jahreszeiten wider. Die herrschende Jahreszeit wird so in ein biologisches Signal übertragen („photoneuroendokriner Transducer“). Die saisonalen Brüter identifizieren dieses Signal und adjustieren ihre fertilen bzw. infertilen Zeiten an ihm [2].

■ Chemie und Zellbiologie

Melatonin ist ein Serotoninderivat (Abb. 1) mit einem niedrigen Molekulargewicht von 232 und hoher Lipoidlöslichkeit. Im Gegensatz zu den Proteohormonen hat es eine hohe Stabilität. Es wird fast ausschließlich in der Zirbeldrüse produziert,

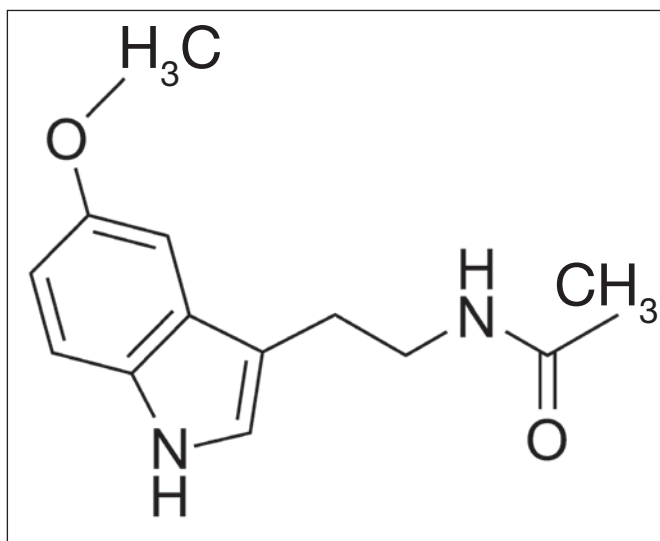


Abbildung 1: Melatonin (N-Acetyl-Serotonin). Aus: Wikipedia. Die freie Enzyklopädie. Gemeinfrei.

da hier die entsprechenden Enzyme vorhanden sind, um Serotonin in Melatonin umzubauen. An der Oberfläche vieler Zellen, besonders des ZNS und der Retina, findet sich einer von 2 Typen von Melatonin-Membranrezeptoren (MT1 und MT2), die G-proteingebunden sind und meist zu einer Hemmung des intrazellulären cAMP führen [3, 4].

■ Klinische Bedeutung

Leider ist es bisher nicht gelungen, zweifelsfrei eine physiologische Funktion von Melatonin bei der „nicht-saisonalen Spezies“ Mensch zu etablieren. Damit im Einklang ist die endokrine Bedeutung von Melatonin in den vergangenen Jahren mehr und mehr in den Hintergrund getreten.

Die klinische Bedeutung von Melatonin beruht heute auf seiner sedierenden Wirkung, die eher durch pharmakologische Dosen (1–10 mg als Einzeldosis pro Erwachsenem) erreicht wird. Einerseits ist ein unmittelbarer schlafinduzierender Effekt bereits von Aron B. Lerner und zahlreichen Autoren nach ihm beschrieben worden [5], andererseits kann anscheinend durch wiederholte tägliche Gaben von Melatonin das Spektrum der zirkadianen Rhythmen verschoben werden, sodass die endogene Einschlafbereitschaft bis zu einem gewissen Grad an einen gewünschten Zeitpunkt herangeführt werden kann. Dies hat seine Bedeutung bei Blinden, Schichtarbeitern und beim Jetlag [4]. Melatonin wird heute von einer großen, aber nicht exakt erfassbaren Anzahl von Personen meist wegen dieser Wirkungen unkontrolliert eingenommen, da die Substanz durch eine merkwürdige Gesetzgebung in zahlreichen Ländern als „Nahrungsergänzungsmittel“ frei auf dem Markt verfügbar ist. In der EU, wo Melatonin als Arzneimittel gilt, wurde zwar eine Melatonin-Slow-Release-Präparation registriert, die pharmazeutische Industrie hat jedoch ihr Interesse weniger auf das schwer patentierbare Melatonin selbst, sondern auf seine Analoga, d. h. Melatoninrezeptorstimulatoren und -blocker, gerichtet [6].

In den USA ist Ramelteon, ein selektiver MT1-/MT2-Agonist, als Akutmedikation bei Einschlafstörungen zugelassen. Tasimelteon, ebenfalls ein MT1/MT2-Agonist, ist im Zulassungsverfahren für Schlafstörungen bedingt durch Verschiebungen der zirkadianen Rhythmen, wie sie bei Blinden, Schichtarbeitern und beim Jetlag gefunden werden.

Besondere Aufmerksamkeit erlangte zuletzt der Melatoninrezeptoragonist Agomelatin, der neben einer schlaffördernden Wirkung auch einen stark anxiolytischen Effekt aufweist, der angeblich auf eine Hemmung des Serotonin-2-Rezeptors zurückzuführen ist. Wegen letzterer Wirkung wird es vor allem in der Behandlung der Depression eingesetzt [7].

Ausblick

Nach heutigem Stand scheinen Melatonin bzw. seine Rezeptoragonisten mild wirkende Schlafmittel für bestimmte Indikationen zu sein, wie isolierte Einschlafstörung oder Einschlafstörung bei Desynchronisation der zirkadianen Rhythmen. Die Wirkung scheint milder zu sein als die herkömmlicher Schlafmittel, die üblichen Nebenwirkungen der Benzodiazepinderivate sind nicht beobachtet worden und auch nicht zu erwarten. Dem Rezeptoragonisten Agomelatonin scheint wegen seiner anxiolytischen Effekte auch eine Rolle als Antidepressivum zuzukommen, ohne dass es die bekannten Nebenwirkungen herkömmlicher Antidepressiva aufwiese.

Literatur:

1. Lerner AB, Case JD. Melatonin. Fed Proc 1960; 19: 590–2.
2. Langer M, Hartmann J, Turkof H, et al. Melatonin beim Menschen – ein Überblick. Wien Klin Wochenschr 1997; 109: 707–13.
3. Brzezinski A. Melatonin in humans. N Engl J Med 1997; 336: 186–95.
4. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. Pharmacol Rep 2009; 61: 383–410.
5. Waldhauser F, Kovacs J, Reiter E. Age-related changes in melatonin levels in humans and its potential consequences for sleep disorders. Exp Gerontol 1998; 33: 759–72.
6. Arendt J, Rajaratnam SM. Melatonin and its agonists: an update. Br J Psychiatry 2008; 193: 267–9.
7. Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. Lancet 2011; 378: 621–31.

Korrespondenzadresse:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Franz Waldhauser
A-1060 Wien
Amerlingstraße 4/20
E-mail: f.waldhauser@aon.at

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Humalog 100 E/ml, Injektionslösung in Durchstechflasche [Patrone/ KwikPen]. Humalog (Mix25) {Mix50} 100 E/ml, Injektionssuspension in [Patronen/ KwikPen]. **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** 2.1 Allgemeine Beschreibung: Humalog (Mix25) {Mix50} ist eine sterile, klare, farblose, wässrige Lösung (weiße, sterile Suspension) (weiße, sterile Suspension). 2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 ml enthält 100U (äquivalent zu 3,5 mg) Insulin lispro (über rekombinante DNA hergestellt aus E. coli). Jedes Behältnis enthält 10 ml äquivalent zu 1000U Insulin lispro. [Jedes Behältnis enthält 3 ml äquivalent zu 300U Insulin lispro.] (Humalog Mix25 besteht zu 25% aus einer Insulin lispro Lösung und zu 75% aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.) {Humalog Mix50 besteht zu 50% aus einer Insulin lispro Lösung und zu 50% aus einer Insulin lispro Protaminsuspension.} Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1. **4.1 Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. Humalog ist ebenfalls angezeigt bei der Ersteinstellung des Diabetes mellitus. Humalog (Mix25) {Mix50} ist angezeigt für die Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Humalog: Humaninsulin-Analogen mit raschem Wirkungseintritt, ATC Code A10A B04. Humalog (Mix25) {Mix50} ist eine vorgefertigte Suspension aus Insulin lispro (rasch wirkendes Humaninsulin Analogon) und Insulin lispro Protamin Suspension (intermediär wirkendes Humaninsulin Analogon). ATC Code: A10A D04. **4.3 Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Insulin lispro oder einen sonstigen Bestandteil. Hypoglykämie. **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:** Humalog: m-Cresol (3,15 mg/ml), Glycerol, Natriummonohydrogenphosphat 7 H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,8 eingesetzt werden. Humalog (Mix25) {Mix50}: Protaminsulfat, m-Cresol ([1,76 mg/ml]), {[2,20 mg/ml]}, Phenol ([0,80 mg/ml]), {[1,00 mg/ml]}, Glycerol, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Zinkoxid, Wasser für Injektionszwecke. Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH auf 7,0 bis 7,8 eingesetzt werden. **7. INHABER DER ZULASSUNG:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Niederlande. Rezept-, apothekenpflichtig. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte den veröffentlichten Fachinformationen. Stand: April 2011



Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 31

ACTOS® 15 mg Tabletten / ACTOS® 30 mg Tabletten / ACTOS® 45 mg Tabletten

Zusammensetzung: Eine Actos 15 mg Tablette enthält 15 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid). Jede Tablette enthält 92,87 mg Lactose-Monohydrat. Eine Actos 30 mg Tablette enthält 30 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid). Jede Tablette enthält 76,34 mg Lactose-Monohydrat. Eine Actos 45 mg Tablette enthält 45 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid). Jede Tablette enthält 114,51 mg Lactose-Monohydrat. **Sonstige Bestandteile:** Carmellose-Calcium, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat. **Anwendungsgebiete:** Pioglitazon wird angewendet zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus: als **Monotherapie:** bei erwachsenen Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die durch Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind und für die Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist; als **orale Zweifach-Kombinationstherapie** zusammen mit – Metformin bei erwachsenen Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist; – einem Sulfonharnstoff nur bei erwachsenen Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder erwachsenen Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert ist, und deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonharnstoffs unzureichend eingestellt ist; als **orale Dreifach-Kombinationstherapie** zusammen mit Metformin und einem Sulfonharnstoff bei erwachsenen Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die trotz einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen. Pioglitazon ist auch angezeigt für die Kombination mit Insulin bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, deren Blutzucker mit Insulin unzureichend eingestellt und bei denen Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist. Drei bis sechs Monate nach Beginn einer Pioglitazon-Behandlung sollten Patienten nochmals untersucht werden um zu beurteilen, ob diese angemessen auf die Therapie ansprechen (z.B. Senkung des HbA_{1c}). Bei Patienten, die nicht adäquat auf die Therapie ansprechen, sollte Pioglitazon abgesetzt werden. Im Hinblick auf die potentiellen Risiken bei verlängerter Therapie sollten die verschreibenden Ärzte bei den nachfolgenden Routine-Untersuchungen bestätigen, dass der Nutzen von Pioglitazon weiterhin fortbesteht. **Gegenanzeigen:** Pioglitazon ist kontraindiziert bei Patienten mit: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA I bis IV); eingeschränkter Leberfunktion; diabetischer Ketoazidose; bestehendem Blasenkrebs oder Blasenkrebs in der Vergangenheit; ungeklärter makroskopischer Hämaturie. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, exkl. Insuline; ATC-Code: A10BG03. **Abgabe:** Rp, apothekenpflichtig. **Packungsgröße:** 28 Stück. **Stand der Information:** Juli 2011. **Zulassungsinhaber:** Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, London, UK. Für weitere Informationen: Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 33-35, Tel. 01/524 40 64, Fax: 01/524 40 66. **Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, den besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung sowie zur Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

COMPETACT™ 15 mg/850 mg Filmtabletten

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 15 mg Pioglitazon (als Hydrochlorid) und 850 mg Metforminhydrochlorid. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Povidon (K30), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol (8000), Talkum, Titandioxid. **Anwendungsgebiete:** Competact ist angezeigt zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten, insbesondere übergewichtigen Patienten, die unter einer oralen Monotherapie mit Metformin trotz der maximal verträglichen Dosen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen. Drei bis sechs Monate nach Beginn einer Pioglitazon-Behandlung sollten Patienten nochmals untersucht werden um zu beurteilen, ob diese angemessen auf die Therapie ansprechen (z.B. Senkung des HbA_{1c}). Bei Patienten, die nicht adäquat auf die Therapie ansprechen, sollte Pioglitazon abgesetzt werden. Im Hinblick auf die potentiellen Risiken bei verlängerter Therapie sollten die verschreibenden Ärzte bei den nachfolgenden Routine-Untersuchungen bestätigen, dass der Nutzen von Pioglitazon weiterhin fortbesteht. **Gegenanzeigen:** Competact ist kontraindiziert bei Patienten mit: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile; Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte (NYHA Klassen I bis IV); Bestehendem Blasenkrebs oder Blasenkrebs in der Vergangenheit; Ungeklärter makroskopischer Hämaturie; Akuten oder chronischen Erkrankungen, die eine Gewebephypoxie verursachen können, wie Herz- oder respiratorische Insuffizienz, kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt, Schock; Leberfunktionsstörungen; Akuter Alkoholintoxikation, Alkoholismus; Diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Präkoma; Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min); Akuten Zuständen mit dem Risiko einer Veränderung der Nierenfunktion wie: Dehydratation, Schwere Infektionen, Schock, Intravasculäre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel, Stillzeit. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika, ATC Code: A10BD05. **Abgabe:** Rp, apothekenpflichtig. **Packungsgröße:** 56 Stück. **Stand der Information:** Juli 2011. **Zulassungsinhaber:** Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd, London, UK. Für weitere Informationen: Takeda Pharma Ges.m.b.H., 1070 Wien, Seidengasse 33-35, Tel. 01/524 40 64, Fax: 01/524 40 66.

Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, den besonderen Warnhinweisen zur sicheren Anwendung sowie zur Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

STAND Juli 2011 – gültig ab 1.8.2011



Klinische Vignette: Primärer Hyperaldosteronismus: Vom Verdacht zur gar nicht so einfachen Diagnose

B. Schmidbauer, G. Höfle

Aus der Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus Hohenems

■ Anamnese

Bei einer 43-jährigen Patientin fielen 2008 bereits massiv erhöhte systolische Blutdruckwerte bis maximal 200 mmHg, verbunden mit Schweißausbrüchen, Schwindel und Hitzegefühl auf. Die Patientin fühlte sich allgemein müde und schlapp, sie konnte nicht mehr die gewohnte Leistung erbringen. Nach einer hypertensiven Krise wurde vom Hausarzt anfangs ein Betablocker verschrieben, welcher wegen mangelnder Wirksamkeit dann auf einen Kalziumantagonisten vom Dihydropyridintyp umgestellt wurde. Dieser wiederum wurde wegen Flushsymptomatik abgesetzt. Die Patientin ist Nichtraucherin, betreibt regelmäßig Sport und ernährt sich gesund. Familienanamnestisch waren weder eine arterielle Hypertonie noch ein apoplektischer Insult erfragbar.

■ Status praesens

43-jährige Patientin in gutem Allgemein- und Ernährungszustand, 159 cm groß, 58 kg schwer, Blutdruck beidseits 180/90 mmHg, unauffälliger physikalischer Untersuchungsbefund.

■ Bildgebende Diagnostik

Die Oberbauchsonographie war unauffällig ohne Hinweis für eine Nierenarterienstenose und das EKG zeigte eine normale Stromkurve. In der Echokardiographie war eine mäßige Linksherzhypertrophie aufgefallen. In der Magnetresonanztomographie (MRT) zeigte sich eine 13 mm im Durchmesser haltende, gegenüber der Muskulatur in T1 und T2 leichtgradig hyperintense Raumforderung kaudal in der linken Nebenniere mit deutlichem Signalabfall in den „Opposed-phase“-Sequenzen,

aufgrund des Signalverhaltens in erster Linie einem Nebennierenadenom entsprechend (Abb. 1). Die kontralaterale Nebenniere war zart und unauffällig.

■ Labor- und Harnbefunde

Das Routinelabor inklusive Blutbild, Kreatinin, Harnstoff, Natrium, Chlorid, Schilddrüsenwerten und arterieller Blutgasanalyse war bis auf eine Hypokaliämie unauffällig. Die für die Differenzialdiagnostik des primären Hyperaldosteronismus relevanten Laborbefunde unter der Medikation mit Verapamil 120 mg 1-0-1 und Doxazosin 4 mg 0-0-1 sind in den Tabellen 1–4 angeführt. Im 1-mg-, „Overnight“-Dexamethason-Suppressionstest ließ sich das Plasma-Cortisol auf 1,0 µg/dl (normal < 1,8 µg/dl) supprimieren.

■ Beurteilung

Bereits initial bestand ein hochgradiger Verdacht auf ein Conn-Syndrom mit einem Nebennierenadenom links, arterieller Hypertonie und spontanen Hypokaliämien.

Ein (subklinisches) Cushing-Syndrom konnte mittels Overnight-Dexamethason-Hemmtest ausgeschlossen werden. Ebenso waren bei unauffälligen Katecholaminen im Harn keine Hinweise für ein Phäochromozytom gegeben und wir verzichteten in dieser Situation auf die zusätzliche Bestimmung der Plasma-Meta- und -Normetanephrene.

Das Screening auf primären Hyperaldosteronismus (PHA) war mit einer Aldosteron/Renin-Ratio von 80,5 positiv; die Diagnose musste aber durch einen Bestätigungstest erhärtet werden. Der Kochsalz-Belastungstest war dann wider Erwarten grenzwertig negativ, ließ einen PHA aber nicht mit Sicherheit ausschließen, denn das basale Serum-Aldosteron war zwar niedrig, stieg dann aber paradox auf 5 ng/dl (Referenzbereich nach Kochsalzbelastung < 5 ng/dl [< 140 pmol/l]) in den Graubereich an [1, 2]. Die relativ niedrigen Aldosteronwerte waren bei adäquater Substitution weder durch eine Hypokaliämie noch durch eine Renin und/oder Aldosteron beeinflussende antihypertensive Therapie erklärbar.

Tabelle 1: Ambulantes Screeninglabor im Blut

Parameter	Messwert	Referenzwert
Serum-Kalium	2,5 mmol/l	3,5–5,1 mmol/l
Serum-Aldosteron	19 ng/dl	1–31 ng/dl
Plasma-Reninaktivität	0,2 ng/ml/h	0,51–4,18 ng/ml/h
Aldosteron/Renin-Ratio	80,5	< 20–40

Tabelle 2: 24-h-Harn

Parameter	Messwert	Referenzwert
Kreatinin	1402 mg/24 h	1000–1960 mg/24 h
Natrium	352 mmol/24 h	40–220 mmol/24 h
Kalium	333 mmol/24 h	25–125 mmol/24 h
Dopamin	209 µg/24 h	190–450 µg/24 h
Noradrenalin	26 µg/24 h	23–105 µg/24 h
Adrenalin	3 µg/24 h	4–20 µg/24 h

Tabelle 3: Kochsalz-Belastungstest mit 500 ml NaCl 0,9 % i.v. pro Stunde über 4 Stunden

	9 Uhr	13 Uhr
Serum-Aldosteron (ng/dl)	3	5 (PHA: > 10; 5–10 Grauzone)
Plasma-Reninaktivität (ng/ml/h)	0,2	0,2
PHA: primärer Hyperaldosteronismus		

Tabelle 4: Fludrocortison-Suppressionstest mit Astonin 0,1 mg oral 6-stündlich für 4 Tage, zusammen mit Kaliumchlorid und NaCl-Substitution

	7 Uhr	10 Uhr
Plasma-Cortisol (µg/dl)	11,0	10,2 (10-Uhr-Cortisol < 7-Uhr-Cortisol)
Serum-Aldosteron (ng/dl)	–	18 (PHA: > 6)
Plasma-Reninaktivität (ng/ml/h)	–	0,2 (PHA: < 1,0)

PHA: primärer Hyperaldosteronismus

Das von manchen Autoren [3] zusätzlich geforderte Aldosteron von > 15 ng/dl (416 pmol/l) ist nicht sinnvoll, da in annähernd bis zur Hälfte der Fälle mit PHA das basale Aldosteron < 16 ng/dl (443 pmol/l) liegt [2]. Im Anschluss daran führten wir deshalb einen Fludrocortison-Suppressionstest durch, welcher mit einem Aldosteron von > 6 ng/dl (166 pmol/l) und einer Plasma-Reninaktivität von < 1 ng/ml/h ein eindeutig pathologisches Ergebnis zeigte [2]. Insgesamt erschien uns damit die Befundkonstellation ausreichend beweisend für einen primären Hyperaldosteronismus (wohl aufgrund einer autonomen Hormonproduktion in einem Nebennierenadenom links) zu sein.

Auf eine weitere Abklärung mittels Nebennieren-Venen-sampling zur Bestätigung einer unilateralen linksseitigen Aldosteronsekretion wurde aufgrund der MR-tomographisch normalen rechten Nebenniere, des Alters (Patientin ist nur knapp > 40 Jahre) und auch auf Patientinnenwunsch hin verzichtet.

Therapie

Die therapeutischen Optionen – laparoskopische Adrenalectomie versus medikamentöse Therapie unter Einschluss eines Mineralkortikoidantagonisten (Spironolaktone oder Eplerenon) – wurden mit der Patientin ausführlich besprochen. Da die operative Therapie bei unilateraler Aldosteronsekretion die erste Wahl darstellt und eine mögliche Heilung zu erwarten war, entschlossen wir uns gemeinsam zur laparoskopischen Adrenalectomie links, die unter ausreichend wirksamer antihypertensiver Therapie komplikationslos durchgeführt werden konnte. Die histologische Untersuchung bestätigte ein adrenales kortikales Adenom.

In der postoperativen Kontrolle ist die Patientin beschwerdefrei und nimmt keine antihypertensive Medikation mehr ein. Im Durchschnitt liegen die systolischen Blutdruckwerte bei 110 bis maximal 130 mmHg und die diastolischen Werte bei 70–90 mmHg. Sowohl die Elektrolyte als auch die Aldosteron/Renin-Ratio liegen postoperativ im Normbereich.

Fazit

Es bestand von vornherein eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit für einen primären Hyperaldosteronismus und der Screening-Test mittels Aldosteron/Renin-Ratio war positiv. Der Kochsalz-Bestätigungstest lieferte jedoch ein eher negatives

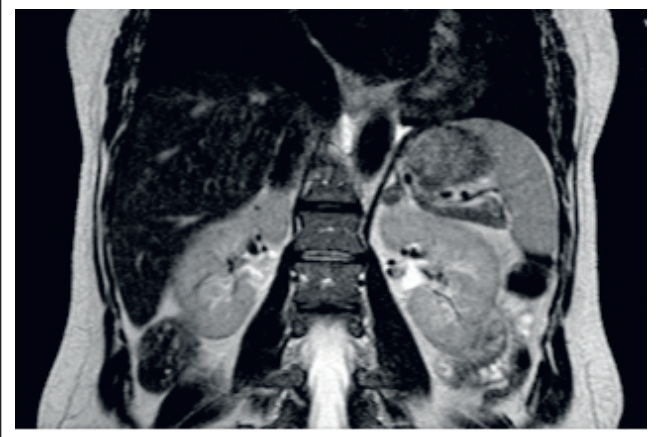


Abbildung 1: Nebennieren-Magnetresonanztomographie. 13 mm im Durchmesser haltende, hypointense Raumforderung (weißer Pfeil) kaudal in der linken Nebenniere („Opposed-phase“-Sequenzen).

Ergebnis. In diesem Fall erschien ein zweiter Bestätigungstest notwendig, der letztlich zur Diagnose führte. Ein komplettes endokrinologisches Work-up ist somit jedenfalls notwendig, um das optimale therapeutische Procedere festzulegen. Sollten die ersten Befunde keine Klarheit bringen, ist bei begründetem Verdacht so lange weiter zu untersuchen, bis eine schlüssige Befundkonstellation vorliegt. Der Operationserfolg hat die erst in der Verlängerung gestellte Diagnose bestätigt. Dieser Fallbericht zeigt sehr deutlich, dass in der Endokrinologie das Verhältnis der einzelnen Parameter im Regelkreis, in diesem Fall Aldosteron-Renin, wichtiger ist als die absoluten Werte der Einzelgrößen.

Literatur:

1. Stowasser M. Update in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 3623–30.
2. Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3266–81.
3. Young WF. Primary aldosteronism: renaissance of a syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 66: 607–18.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Doz. Dr. med. Günter Höfle
Abteilung für Innere Medizin
Landeskrankenhaus Hohenems
A-6845 Hohenems
Bahnhofstraße 31
E-Mail: guenter.hoefle@lkhh.at

Praxisgerechter Einstieg in die Insulintherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes: Was sagt uns die „All-to-Target“-Studie?

Angeichts des explosionsartigen weltweiten Anstiegs der Typ-2-Diabetes-Erkrankungen stellt sich immer öfters die Frage, mit welcher Insulinstrategie man jene Patienten behandeln soll, bei denen der Zeitpunkt gekommen ist, wo die blutzuckersenkenden Tabletten nicht mehr effizient sind oder aufgrund der Verträglichkeitsproblematik nicht angewendet werden dürfen.

Eine interessante Untersuchung zu diesem hochbrisanten Thema wurde im Rahmen der 71. Wissenschaftlichen Jahrestagung der „American Diabetes Association“ (ADA) im Juni 2011 vorgestellt: die „All-to-Target“-Studie. Die Studienergebnisse wurden dabei in 3 separaten Beiträgen präsentiert [1–3]. Es handelt sich um einen 60-wöchigen offenen randomisierten Vergleich dreier Insulin-Therapieregimes zusätzlich zu oralen Antidiabetika bei nicht ausreichend eingestelltem Typ-2-Diabetes. Die Ergebnisse zeigen, dass bei beiden Therapieoptionen mit Lantus® (Insulin glargin) und Apidra® (Insulin glulisin) die Blutzuckerspiegel im Vergleich zu Mischinsulin mit weniger Hypoglykämien und einer Verbesserung der diabetesbezogenen Lebensqualität gesenkt wurden.

Über die „All-to-Target“-Studie

Die Studie wurde konzipiert, um die Blutzuckereinstellung zu untersuchen, die mit 3 Regimes einer intensivierten Insulintherapie erreicht wird. Die Prüfärzte verglichen bei 572 Typ-2-Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika keine ausreichende Blutzuckereinstellung erzielten, die zusätzliche Gabe von 2×/d Insulin aspart, Mischung 30/70 („Mischinsulin“; n = 192), versus Insulin glargin plus maximal eine prandiale Dosis Insulin glulisin („GLARG + 0–1“; n = 189) bzw. versus Insulin glargin mit schrittweiser Erhöhung der Insulin-glulisin-Gabe von bis zu 3 Injektionen („GLARG + 0–3“; n = 191).

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 54 Jahren und einen Body-Mass-Index (BMI) von 33,2 kg/m². Bei ihnen war im Durchschnitt vor 9 Jahren ein Typ-2-Diabetes diagnostiziert worden und sie hatten trotz Einnahme von 2 oder 3 oralen Antidiabetika einen schlecht eingestellten Blutzucker. Der HbA_{1c}-Ausgangswert lag nach einer 4-wöchigen Einschlussphase bei 9,4 %. Insulin wurde titriert, um einen Nüchtern- und präprandialen Blutglukosewert von < 100 mg/dl in allen Behandlungsgruppen der Studie zu erreichen.

Die Studienergebnisse unterstützten die Nicht-Unterlegenheit von Insulin glargin mit einer Injektion Insulin glulisin im Vergleich zur 2×/d Injektion von Mischinsulin. Ein signifikant höherer Anteil der Patienten bei beiden Therapieschemata mit Insulin glargin erreichte nach 60 Wochen einen Ziel-HbA_{1c}-Wert von < 7 % bei zugleich selteneren Hypoglykämien, im Vergleich zur Behandlung mit Mischinsulin.

Das Therapieschema bestehend aus lediglich einer Dosis Insulin glulisin zusätzlich zu Insulin glargin führte nach 60 Wochen zu einer höheren HbA_{1c}-Abnahme (bezogen auf den Ausgangswert): –2,1 % vs. –1,8 % (p = 0,06); außerdem war der Bedarf nach einer Erhöhung der Insulindosis im Vergleich zu Mischinsulin 2 × täglich verabreicht verzögert und seltener. Das Körpergewicht stieg mit zunehmender Insulindosis an – auch in diesem Aspekt schnitt die Gruppe mit „1+1-Regime“ (1 Injektion Lantus® + 1 Injektion Apidra®) günstiger ab.

Der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen es zu unerwünschten Ereignissen kam, war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar.

In der Datenauswertung wurden die von den Patienten angegebenen Outcomes bei Beginn sowie nach 6, 12, 24, 36, 48 und 60 Wochen gemessen, um die allgemeine Lebensqualität, die diabetesbezogene Lebensqualität sowie die Angst vor Unterzuckerungen und die Einstellung zur Krankheit zu bewerten. Während sich die 3 insulinbasierten Therapieschemata hinsichtlich des Einflusses

auf die allgemeine Lebensqualität oder der Einstellung zur Krankheit nicht unterschieden, führten die Therapieschemata auf Insulin-glargin-Basis zu einer deutlicheren Verbesserung der diabetesbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu Mischinsulin bei zugleich geringerer Angst vor Unterzuckerungen.

Fazit

„Durch die Optimierung der Insulindosis mit Insulin glargin und einer Injektion von Insulin glulisin zur Hauptmahlzeit erreichten mehr Patienten den HbA_{1c}-Zielwert als bei 2× täglich Mischinsulin; zugleich kam es seltener zu Hypoglykämien“, sagte **Professor Dr. Matthew Riddle**, Leiter der Abteilung Diabetes an der Oregon Health and Science University und Leiter einer der Datenanalysen, die auf der Tagung vorgestellt wurden. „Diese Ergebnisse unterstützen ein schrittweises Vorgehen, indem ein Mahlzeiteninsulin hinzugefügt wird, wenn die Therapie mit einem Basalinsulin und oralen Antidiabetika zur Blutzuckereinstellung nicht mehr ausreicht“.

Literatur:

1. Riddle M, Vlainic A, Jones BA, et al. Comparison of 3 intensified insulin regimens added to oral therapy for type 2 diabetes: twice-daily aspart premixed vs glargine plus 1 prandial glulisine or stepwise addition of glulisine to glargine. Poster: American Diabetes Association 71st Scientific Session, San Diego, CA, June 24–28, 2011; # 0409-PP.
2. Rosenstock J, Vlainic A, Jones BA, et al. Time course of fasting glucose, hypoglycemia and body weight during systematic insulin dose titration: BID aspart premixed vs glargine +1 prandial glulisine or stepwise addition of glulisine to glargine in type 2 diabetes uncontrolled with oral agents. Oral Presentation: American Diabetes Association 71st Scientific Session, San Diego, CA, June 24–28, 2011; # 0073-OR.
3. Polonsky WH, Rosenstock J, Gilmore AS, et al. Patient reported outcomes using twice-daily insulin aspart premixed vs insulin glargine plus 1 prandial insulin glulisine or stepwise addition of glulisine to glargine in type 2 diabetes uncontrolled with oral agents. Poster: American Diabetes Association 71st Scientific Session, San Diego, CA, June 24–28, 2011; # 2316-PO.

Weitere Informationen:

Sanofi-Aventis GmbH, Österreich
Dr. Roman Mihaljevic
A-1220 Wien
Leonard-Bernstein-Straße 10
E-Mail:
roman.mihaljevic@sanofi-aventis.com

Instructions for Authors

1. Policy

The **Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel – Austrian Journal of Endocrinology and Metabolism** publishes original papers and reviews in all fields of endocrinology and metabolic diseases. Manuscripts are accepted for the reviewing process on the assumption that publication is consented to by all authors. Submitted manuscripts should not contain previously published material or be under consideration for publication elsewhere. Besides publication in the Journal all contributions will be presented on the publisher's homepage. Upon acceptance of the manuscript the copyright is automatically transferred to the publisher. All scientific contributions are subject to a review process by the chief and field editors and/or by external expert reviewers.

2. Preparation of Manuscripts

The manuscript should not exceed 30,000 keystrokes including references (≈ 11 pages in Word, Arial, 11 pt, 1.5-fold spacing). Manuscripts should contain:

- Full title (English and German, no abbreviations) + short title
- Full names and addresses of all authors as well as the corresponding author's address
- Full title (English and German, no abbreviations)
- English **Summary** (max. 25 manuscript lines) and **Key words**
- Well-structured **Main part**. Abbreviations have to be explained upon their first appearance. Medical drugs are to be mentioned by their "generic names".
- **Conflict of interest**: Please specify possible conflicts of interest relating to the

present or the last 3 years.

- **References**: References (max. 60) are to be consecutively numbered according to their citation in the text using arabic numbers placed in square [] brackets. The list of references should only contain references cited in the manuscript. Journals' names must be abbreviated according to Index Medicus and references should meet the "Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals." [Br Med J 1982; 284: 1766–70].

Regular papers:

1. Jungwirth A, Esterbauer B. Diagnose und Therapie der erektilen Dysfunktion. J Klin Endokrinol Stoffw 2009; 2: 21–5.

Chapters in books:

2. Mair J, Puschendorf B. Labordiagnostik des akuten Myokardinfarktes. In: Eber B (ed). Myokardinfarkt. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 1997; 75–103.

- **Curriculum plus Portrait**: A short professional curriculum plus a portrait of the corresponding author should be provided.

3. Tables, Figures, Video Sequences

- **Tables and Figures**: Tables and figures – with their respective legends – are to be consecutively numbered and provided on separate sheets. All abbreviations and symbols must be explained. Figures sent by e-mail have to have a minimum resolution of 300 dpi and must be provided as single files in *.jpg, *.tif or *.eps formats. **Figures previously published in other journals can only be re-used with permission from the copyright holder. If**

fees apply, they have to be fully covered by the author.

- **Figures with Video Sequences**: Video sequences submitted via e-mail or CD-ROM should be provided as *.avi files, the corresponding freeze frames as *.jpg, *.tif or *.eps files. Points of interest should be indicated by arrows etc.

4. Submission of Manuscripts

Manuscripts should be laser printed on standard DIN-A4 paper with broad margins on both sides and double-spaced. Manuscripts are submitted in single copy to the editor-in-chief or to the respective field editor. Submission by e-mail is encouraged. A printed copy of e-mail submitted papers is also needed to check out mistakes due to data transfer!

5. Proofs

After acceptance of the manuscript for publication the corresponding author will receive a set of proofs for correction. Corrections are to be limited to mistakes due to type setting and proofs are to be returned in due time (2 weeks) to the publisher.

6. Offprints

The corresponding author will receive 10 free copies of the relevant issue.

**Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
phone +43 (0)2231/61258-0
fax +43 (0)2231/61258-10**

**Homepage:
www.kup.at/klinendokrinologie**

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig
Klinische Abteilung für Endokrinologie
und Nuklearmedizin
Medizinische Universität Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
Tel. 0316/385-80252,
Fax 0316/385-3428
E-Mail: harald.dobnig@medunigraz.at

Univ.-Prof. Dr. Anton Luger
Klinische Abteilung für Endokrinologie
und Stoffwechsel,
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
Tel. 01/40400-4310
E-Mail: anton.luger@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/61258-10
Internet: www.kup.at/klinendokrinologie

Lektorat:

Krause & Pachernegg GmbH
Mag. I. Schinnerl

Layout:

Druckservice Angelika Duchkowsitsch GmbH
A-1130 Wien, Schließmannngasse 18/1

Druck:

Druckerei Piacek
A-1100 Wien, Favoritner Gewerberg 19

Verlagspostamt: A-3002 Purkersdorf

Erscheinungsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4x im Jahr.

Abonnement: EUR 40,-/Jahr, im Ausland zu-
züglich Porto- und Auslandsüberweisungsspesen

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur Information
und Weiterbildung. Veröffentlichung von wissenschaftlichen
Originalarbeiten sowie einschlägigen Berichten aus dem
In- und Ausland.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Ver-
öffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte,
insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung
zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe photomechanischer
oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr
enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind

urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht aus-
drücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf
der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies
gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen,
Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung
und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die
Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fern-
sehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem
Wege bleiben vorbehalten. Die Wiedergabe von Gebrauchs-
namen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser
Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung
nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der
Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu
betrachten wären und daher von jedermann benützt werden
dürfen. Für Angaben über Dosierungshinweise und Appli-
kationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernom-
men werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen
Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen
auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Alle namentlich
gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die
Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit
in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers.
Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert
eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der
Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel
die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils
weibliche und männliche Personen gemeint.

Lantus® hat 6 wichtige Vorteile gegenüber NPH Insulin.



- 1 Weniger mikrovaskuläre Ereignisse¹**
 - 2 Weniger makrovaskuläre Ereignisse²**
 - 3 Höhere HbA1c Senkung^{3-7, 22}**
 - 4 Geringere Hypoglykämiegefahr^{3, 8-19}**
 - 5 Längere Verweildauer (Persistenz)²⁰⁻²¹**
 - 6 Besserer postprandialer Betazellschutz²³**
- NEU** Bei einer Umstellung von NPH Insulin auf Lantus® Dokumentationspflicht (Erstattungsregel RE2) beachten.*

sanofi aventis

Das Wichtigste ist die Gesundheit

LANTUS®
Insulin glargin

***Erstattung:** Lantus® hat den Boxenstatus RE2 (hellgelb), eine Einstellung ist nur dokumentationspflichtig (Genehmigung durch ABS nicht erforderlich). Für Patienten mit Diabetes mellitus wenn mit Insulinen aus dem grünen Bereich (A10AC, A10AD, A10AE) allein bzw. in Kombination mit anderen Antidiabetika aufgrund von symptomatischen wiederkehrenden nächtlichen Hypoglykämien eine ausreichende Therapieeinstellung nicht möglich ist. Die Dokumentation folgender zwei Aspekte ist notwendig: 1. Vorherige Verordnung eines Insulins aus der Grünen Box, 2. Patient hat symptomatische, wiederkehrende, nächtliche Hypoglykämien.

1 Kennedy et al. Diabetologia (2009); 52 (Suppl1): S453. **2** Rhoads et al. Am J Cardiol (2009); 104: 910-916. **3** Fritsche et al. Ann Intern Med (2003); 138: 952-959. **4** Leahy et al. Diabetologia (2008); 51 (Suppl1): S405. **5** Pan et al. Diab Res Clin Pract (2007); 76: 111-118. **6** Lee et al. Diabetologia (2009); 52 (Suppl1): S382. **7** Sharplin et al. Cardiovascular Diabetology (2009); 8: 1-8. **8** Riddle et al. Diabetes Care (2003); 26: 3080-3086. **9** Horvath et al. Cochrane Database of Systematic Reviews (2007); 2: CD005613. **10** Home et al. Diabetes Obes Metab (2010); 9:772-779. **11** Bazzano et al. Diabetic Medicine (2008); 25: 924-932. **12** Mullins et al. Clinical Therapeutics (2007); 29: 1607-1619. **13** Rosenstock et al. Diabetes Care (2005); 28: 950-955. **14** Ludvik et al. Wien Klin Wochenschr (2009); 121: 473-482. **15** Rossetti et al. Diabetes Care (2003); 26: 1490-1496. **16** LANMET Yki-Järvinen et al. Diabetologia (2006); 49: 442-451. **17** Leahy et al. Diabetologia (2008); 51 (Suppl1): S405. **18** Lee et al. Diabetologia (2009); 52 (Suppl1): S382. **19** LAUREL Shestakova et al. ADA 2009; Abstract 2060-PO. **20** Pfohl et al. Diabetologie und Stoffwechsel (2009); 4: 166-171. **21** Gordon et al. ADA 2009; Abstract 554-P. **22** Lee et al. Diabetologia (2009); 52 (Suppl1), S382. **23** Forst T Diabetes Obes Metab (2010); 12: 437-441