

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

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

Management von Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen in der Schwangerschaft

C. Schirpenbach, B. Allolio

Neurologische und psychiatrische Symptome bei Patienten mit Hypophysenadenomen

C. Sievers

Das adrenogenitale Syndrom aufgrund eines 21-Hydroxylasemangels bei Männern

M. Weniger, N. Reisch, U. Kuhnle-Krahl

Endokrine Hypertonie: Wie diagnostizieren?

S. Diederich

Die respiratorische Katastrophe des adipösen Patienten

T. Staudinger

RUBRIKEN

News-Screen

K. Kapelari

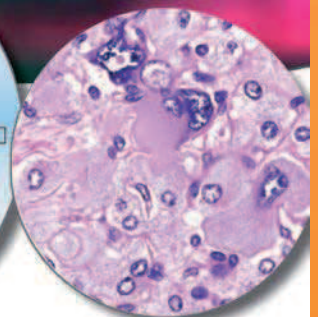
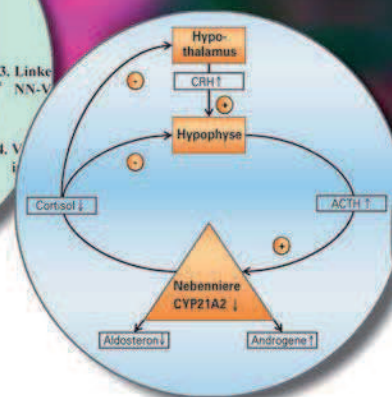
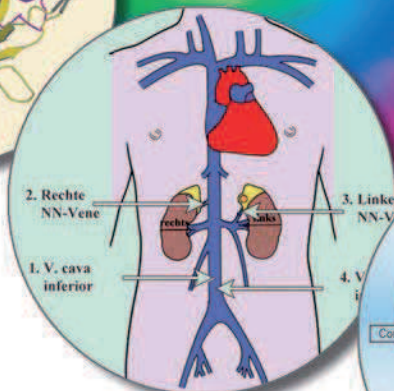
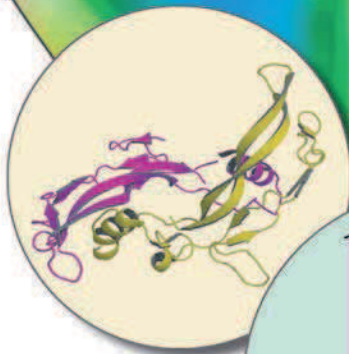
Ein Hormon stellt sich vor

A. Guliani

Aktuelles

Für Sie zusammengefasst

Pharma-News



Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



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. 08Z037833 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 37

ATDBT00101, Dezember 2010

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

² Gebrauchsanleitung HumaPen® Luxura™; Stand 2010

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

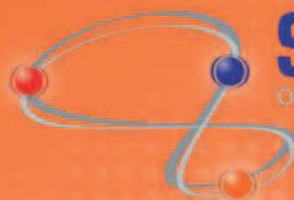
Lilly

Antworten, auf die es ankommt.

Inhalt

Editorial	5
A. Luger	
NEUROENDOKRINOLOGIE UND NEBENNIEREN	
Management von Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen in der Schwangerschaft	7
C. Schirpenbach, B. Allolio	
NEUROENDOKRINOLOGIE	
Neurologische und psychiatrische Symptome bei Patienten mit Hypophysenadenomen	12
C. Sievers	
NEBENNIEREN	
Das adrenogenitale Syndrom aufgrund eines 21-Hydroxylasemangels bei Männern	16
M. Weniger, N. Reisch, U. Kuhnle-Krahl	
Endokrine Hypertonie: Wie diagnostizieren?	22
S. Diederich	
ADIPOSITAS	
Die respiratorische Katastrophe des adipösen Patienten	30
T. Staudinger	
RUBRIKEN	
News-Screen	35
K. Kapelari	
Ein Hormon stellt sich vor	
Inhibin	38
A. Giuliani	
Impressum	40
Aktuelles	42
Für Sie zusammengefasst	43
Pharma-News	44
Instructions for Authors	47

Titelbildnachweise (v. l. n. r.): 1. 3D-Struktur des Activin- (Inhibin- β -A-Kette) Dimers. Aus: wikipedia.de. Die freie Enzyklopädie. Gemeinfrei. **2.** S. Diederich, S. 25, Abbildung 3: Reihenfolge der Blutabnahmen beim Nebennierenvenenkatheter: In allen Proben 1–4 werden Serum-Kortisol und -Aldosteron bestimmt. Die V. cava inferior wird am Anfang und am Ende der Untersuchung untersucht, um einen stressbedingten Kortisolanstieg während der Untersuchung zu erkennen. Hierdurch könnte eine richtige Katheterlage in einer der Nebennieren- (NN-) Venen vorgetäuscht werden. **3.** M. Weninger, S. 17, Abbildung 1: Schema der Steroidbiosynthese in der Nebennierenrinde. Beim klassischen adrenogenitalen Syndrom aufgrund eines 21-Hydroxylasemangels kommt es durch den enzymatischen Block an der Stelle der 21-Hydroxylase zu einer verminderten Synthese von Gluko- und Mineralokortikoiden sowie zu einem adrenalen Androgenexzess. **4.** Histopathologie eines adrenalen Phäochromozytoms. Aus: wikipedia.de. Die freie Enzyklopädie. GNU-Lizenz für freie Dokumentation.



SEVIKARHCT®

Olmesartanmedoxomil / Amlodipinbesilat / Hydrochlorothiazid

Bei essentieller Hypertonie:

3 starke Kräfte – zielgerichtet kombiniert

- Starke und schnelle Blutdrucksenkung¹
- 3 bewährte Wirkstoffe in 1 Tablette
- 9 von 10 Patienten auf Zielwert²

NEU

seit 1. September
in der Grünen Box.*



SEVIKARHCT®

Olmesartanmedoxomil / Amlodipinbesilat / Hydrochlorothiazid

*MID-kassenfrei (wenn ACE-Hemmer nicht vertragen werden)

1: Opail S. et al. Triple Therapy with Olmesartan Medoxomil, Amlodipine Besylate, and Hydrochlorothiazide in Adult Patients with Hypertension: The TRINITY Multicenter, Randomized, Double-Blind, 12-week, Parallel-Group Study. *Clinical Therapeutics* 2010 Jul;32(7):1252-69

2: Weir MR et al. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil ± hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens*. 2011 Jun;13(6):404-12.

Editorial

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

In dieser Ausgabe des *Journals für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* werden wiederum Themen behandelt, die jedem klinisch tätigen Endokrinologen Probleme bereiten.

Frau Dr. Schirpenbach und **Herr Prof. Allolio** bieten eine Übersicht über die herausfordernde Aufgabe, Patientinnen mit Morbus Addison, Cushing-Syndrom, Akromegalie oder Prolaktinom in der Schwangerschaft zu betreuen.

Frau Dr. Sievers widmet sich einem Thema, das sowohl bei der Diagnostik als auch bei der Therapie von Hypophysenerkrankungen häufig große Probleme bereitet, nämlich den mit den endokrinologischen Funktionsstörungen einhergehenden, sehr variablen neurologischen und psychiatrischen Symptomen.

Herr Dr. Weniger, Frau Dr. Reisch und **Frau Prof. Kuhnle-Krahl** behandeln die vielschichtigen klinischen Problemfelder bei Männern mit adrenogenitalem Syndrom aufgrund eines 21-Hydroxylasemangels.

In dem darauf folgenden Beitrag beschreibt **Herr PD Diederich** wiederum eingehend die Herausforderungen bei der Diagnostik der endokrinen Hypertonie.

Herr Prof. Staudinger widmet sich einem Thema, mit dem wir aufgrund der stetig steigenden Prävalenz von morbidem Adipositas zunehmend häufiger konfrontiert sind, nämlich der speziellen Problematik dieser Population auf der Intensivstation.

Im „News-Screen“ bespricht **Herr Dr. Kapelari** eine publizierte Fallserie mit Literaturübersicht zur Entscheidungsfindung betreffend Gonadektomie bei Frauen mit komplettem „Androgen Insensitivity Syndrome“ und eine rezente Publikation zur Therapie der Amiodaron-induzierten Thyreotoxikose Typ 2.

In der Rubrik „Ein Hormon stellt sich vor“ präsentiert **Herr Prof. Giuliani** Inhibin als wesentlichen Bestandteil der physiologischen Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse bei Mann und Frau und dessen pathophysiologischen Stellenwert bei verschiedenen endokrinen Erkrankungen.

Ich hoffe, dass Sie auch diesmal interessante und für Sie relevante Artikel in der vorliegenden Ausgabe unseres Journals finden, und verbleibe

mit den besten Grüßen

Ihr



Anton Luger



Univ.-Prof. Dr. Anton Luger

Herausgeber/Chefredaktion:

H. Dobnig, Graz
A. Luger, Wien

Wissenschaftlicher Beirat:

A. Fahrleitner-Pammer, Graz
A. Giuliani, Sterzing
G. Häusler, Wien
A. Jungwirth, Salzburg

E. Knosp, Wien
M. Krebs, Wien
P. Mikosch, Wien
P. Pietschmann, Wien

S. Schwarz, Innsbruck
G. Wolf, Graz

Einfach initiieren, einfach optimieren, einfach intensivieren mit NovoMix® 30



Fachkurzinformation

NovoMix® 30 Penfill® 100 E/ml Injektions suspension in einer Patrone, **NovoMix® 30 FlexPen®** 100 E/ml Injektions suspension in einem Fertigen. **Zusammensetzung:** 1 ml der Suspension enthält 100 E lösliches Insulinaspart*Insulinaspart*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 30/70 (entspricht 3,5 mg). Eine Patrone/ein Fertigen enthält 3 ml entsprechend 300 E. *Insulinaspart wird gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **ATC-Code:** A10AD05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** Stand der Information 02/2011. NovoMix® 30, Penfill® und FlexPen® sind eingetragene Marken der Novo Nordisk A/S, Dänemark. **Weitere Angaben** zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Weitere Informationen** auch erhältlich bei Novo Nordisk Pharma GmbH, Operrring 3, 1010 Wien, Tel.: 01/408 15 01, kostenfreie Tel.Nr.: 0800 608 009, Fax: 01/408 32 04, E-mail: kundenservice@novonordisk.com, www.novonordisk.at.

Literatur

1 Fachinformation NovoMix® 30 Stand 02/2011

Individuelle Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes mit NovoMix® 30

- **Einfach initiieren¹:**
Einstieg mit 1x oder 2x täglicher Gabe
- **Einfach optimieren¹:**
Dosistitration nach Algorithmus
- **Einfach intensivieren¹:**
3x tägliche Gabe möglich

changing the way
we care for diabetes



NovoMix® 30
(Biphasisches Insulinaspart)

Management von Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen in der Schwangerschaft

C. Schirpenbach, B. Allolio

Kurzfassung: Eine Schwangerschaft bei gleichzeitig bestehender Hypophysen- oder Nebennierenerkrankung erfordert eine besondere Überwachung und Behandlung, da diese Erkrankungen mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität des Fetus und der Schwangeren verbunden sein können. Bei einem zuvor bekannten und medikamentös gut eingestellten Morbus Addison kann eine Schwangerschaft unproblematisch verlaufen. Dennoch besteht eine erhöhte Rate an Frühgeburten. Ein bis dato nicht bekannter Morbus Addison kann durch die fetale Kortisolproduktion abgemildert sein und sich mit einer postpartalen Nebennierenkrise manifestieren. Die Hydrokortison-Substitutionsdosis sollte im 3. Trimenon um 30–50 % erhöht werden, wobei dieses Vorgehen kontrovers diskutiert wird. Eine Schwangerschaft bei einer Patientin mit einem Cushing-Syndrom ist eine Rarität und führt zu einer substanziiell erhöhten fetalen (~ 20 %) und maternalen Morbidität. Die Diagnostik wird durch die graviditätsbedingten Veränderungen der kortikotropen Achse erschwert. Zum Screening eignen sich die Messung des freien Kortisols im Urin, des Mitternachtskortisols sowie des Speichel-Kortisol-Tagesprofils, da bei einer gesunden Schwangeren die zirkadiane Rhythmik von Kortisol erhalten ist. Therapeutisch wird ein chirurgisches Vorgehen angestrebt, wobei im 3. Trimester der Einsatz von Adrenostatika (Metyrapon) eine Alternative darstellt. Auch eine Akromegalie in der Schwangerschaft erhöht die fetale und maternale Morbidität. Das mütterliche Wachstumshormon und IGF-1 sind nicht plazentagängig und scheinen das kindliche Wachstum nicht zu beeinflussen. In

den meisten Fällen kann die GH-supprimierende Behandlung in der Schwangerschaft pausiert werden. Somatostatinanaloga und Dopaminagonisten passieren die Plazentabarriere; bei ersteren wurde ein reduziertes fetales Wachstum beobachtet. Bei Prolaktinomen kann die Schwangerschaft zu einem Tumorwachstum führen, insbesondere bei Makroadenomen. Mit Kenntnis der Schwangerschaft sollte die medikamentöse Behandlung beendet werden, außer bei Makroadenomen mit extrasellärem Wachstum. Entsprechend der bisherigen Erfahrung kann eine Behandlung mit Bromocriptin und Cabergolin in der Schwangerschaft als sicher angesehen werden.

Schlüsselwörter: Schwangerschaft, Nebennierenrindeninsuffizienz, Morbus Addison, Cushing-Syndrom, Akromegalie

Abstract: Management of Pituitary and Adrenal Disorders in Pregnancy. Pregnancy in concomitant pituitary or adrenal disorders requires special medical attention and treatment since maternal and fetal morbidity and mortality may be increased. If previously known and adequately treated, pregnancy in Addison's disease can take an inconspicuous course. However, it is associated with an increased rate of premature deliveries and Caesarean sections. Fetal cortisol secretion may attenuate maternal symptoms of a hitherto unknown Addison's disease which may become apparent by a postpartum adrenal crisis. Hydrocortisone and fludrocortisone substitutions should be increased by 30–50 % in the third trimester al-

though this is discussed controversially. Pregnancy in Cushing's syndrome is rare and leads to considerably increased fetal mortality (~20 %) and maternal morbidity. Diagnostic investigation is hampered by the altered hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy. For screening purposes, urinary free cortisol, midnight cortisol, and diurnal salivary cortisol should be employed since circadian cortisol rhythm is maintained in a normal pregnancy. Surgery is the intended treatment of Cushing's syndrome in pregnant women although in the third trimester, adrenostatic drugs (metyrapon) provide an alternative. Acromegaly in pregnancy is accompanied by an increased fetal and maternal morbidity. Maternal growth hormone and IGF-1 do not pass the placental barrier and do not seem to influence fetal growth. In most cases, growth hormone-suppressive therapy can be ceased in pregnancy. Somatostatin analogues and dopamine agonists cross the placenta, and the former may lead to reduced fetal growth. Pregnancy in prolactinomas may lead to tumor growth with visual field defects especially in macroadenomas. Dopaminergic medication should be ceased with notice of pregnancy except for selected cases with extrasellar tumor growth. Regular clinical and perimetrical controls are obligatory as in case of tumor growth dopaminergic medication will be continued. Present expert knowledge on bromocriptin and cabergoline given in pregnancy did not show any adverse events.

J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (2): 7–11.

Key words: pregnancy, adrenal insufficiency, Addison's disease, Cushing's disease, acromegaly

■ Veränderungen der kortikotropen und somatotropen Achse und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems in der Schwangerschaft und Schwierigkeiten in der endokrinologischen Diagnostik

Eine Schwangerschaft führt zu erheblichen Veränderungen der kortikotropen Achse mit ansteigenden Kortisol-, ACTH- und CRH-Konzentrationen und einer östrogeninduzierten vermehrten hepatischen Produktion des Kortikosteroid-bindenden Globulins (CBG) [1, 2]. Die zirkadiane Rhythmik von Kortisol und ACTH bleibt erhalten. CRH wird in der Plazenta gebildet und zeigt keine Tagesrhythmik. Die Gründe für die in der Schwangerschaft auftretende ACTH-Erhöhung sind nicht vollständig verstanden und können in der ACTH-Synthese der Plazenta,

dem erhöhten hypophysären Ansprechen auf das bis 1000-fach erhöhte CRH und/oder einer verminderten Kortisol-Rückkopplung liegen [2]. In der Gravidität lässt sich die kortikotrope Achse durch exogene Steroide nur begrenzt supprimieren und zeigt ein geringeres Ansprechen auf exogenes CRH, jedoch eine vermehrte Kortisolantwort auf ACTH-Gabe [1, 2]. Kortisol steigt in der Schwangerschaft um das 2–3-Fache an und kann Werte erreichen, die im Bereich von Patienten mit Cushing-Syndrom liegen [2]. Unabhängig vom erhöhten Gesamtkortisol durch die gesteigerte CBG-Synthese zeigt sich auch ein Anstieg des freien Kortisols im Verlauf der Gravidität [1–3]. Der Fetus wird durch die plazentare 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2 (11 β -HSD 2) vor dem mütterlichen Hyperkortisolismus geschützt, sodass die fetalen Kortisolspiegel deutlich unter denen der Mutter liegen [2]. Dies gilt nicht in gleicher Weise für alle synthetischen Steroide: Dexamethason wird nur begrenzt von der 11 β -HSD 2 verstoffwechselt, passiert die Plazentabarriere [2] und beeinflusst die fetale Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse.

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) wird in der Schwangerschaft durch die erhöhten Östrogene hoch-

Eingelangt am 10. Oktober 2011; angenommen am 20. März 2012

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I – Endokrinologie, Universitätsklinikum Würzburg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Bruno Allolio, Medizinische Klinik und Poliklinik 1 – Endokrinologie, Universitätsklinikum Würzburg, D-97080 Würzburg, Oberdürrbacher Straße 6; E-Mail: allolio_b@medizin.uni-wuerzburg.de

reguliert: Die Reninkonzentration steigt bis auf das 5–7-Fache und die Aldosteronkonzentration bis auf das 10–20-Fache an [1, 2]. In der Schwangerschaft findet neben der renalen auch eine plazentare Reninsynthese statt. Das erhöhte Progesteron wirkt antimineralokortikoid. Das physiologische Ansprechen des RAAS auf Orthostase und Volumengabe bleibt bei verändertem Sollwert erhalten. Der Anstieg des intravaskulären Volumens führt gleichzeitig mit einem erhöhten kardialen Output zu einem verminderten peripheren Widerstand [2].

Auch die somatotrope Achse unterliegt in der Gravidität deutlichen Veränderungen: Die Plazenta bildet plazentares Wachstumshormon („Growth Hormone Variant“ [GH-V]), das sich in 13 Aminosäuren vom hypophysären Wachstumshormon unterscheidet, das die mütterliche IGF-1-Produktion stimuliert und über die Rückkopplung zu einem Abfall des hypophysären GH führt (Abb. 1). Neben dem plazentaren GH wirken auch die ansteigenden Östrogene GH-suppressiv. In der Frühschwangerschaft können zunächst die IGF-1-Spiegel abfallen, die aber dann in der zweiten Schwangerschaftshälfte kräftig ansteigen [4]. GH-V wird im Gegensatz zum hypophysären GH nicht pulsatil sezerniert und unterliegt nicht der Regulation durch GHRH. Es konnte bisher nur im mütterlichen Blut nachgewiesen werden, sodass der Effekt auf das fetale Wachstum möglicherweise indirekt über das Plazentawachstum und verbesserte transplazentare Transportvorgänge zustande kommt [4]. Die Plazenta ist für GH und IGF-1 nicht durchgängig, daher scheinen die bei einer Akromegalie erhöhten maternalen GH- und IGF-1-Spiegel die fetale Entwicklung nicht zu beeinflussen.

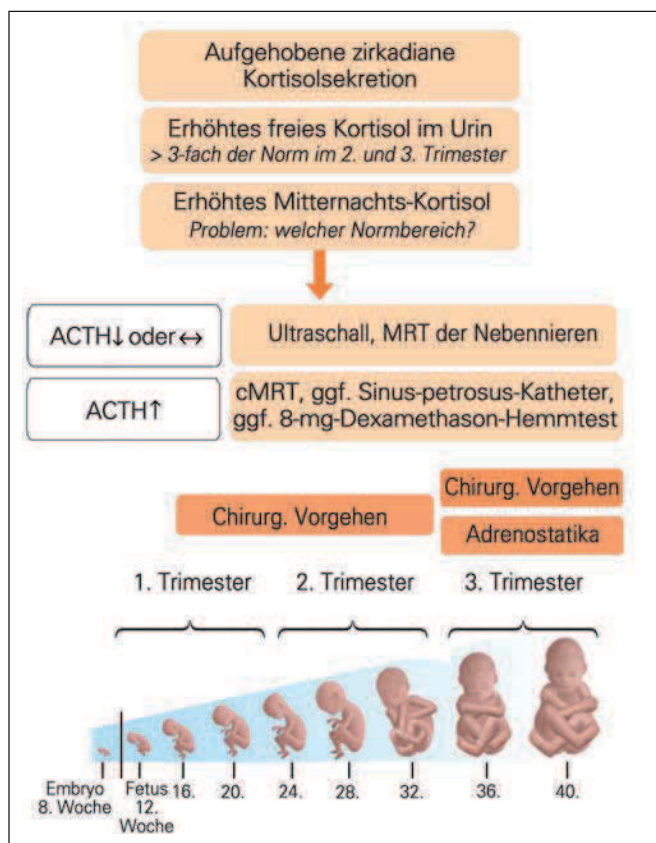


Abbildung 1: Empfohlene Diagnostik und Therapie bei Verdacht auf Cushing-Syndrom in der Gravidität.

Morbus Addison in der Schwangerschaft

Von einem M. Addison sind zu etwa 90 % Frauen betroffen, häufig im gebärfähigen Alter [5]. Die Fertilität ist reduziert, dennoch kommt eine Schwangerschaft bei diesen Patientinnen nicht selten vor [6]. So berichteten 14 % der befragten Erkrankten der britischen „Addison’s Disease Self Help Group“ (ADSHG), seit Diagnosestellung schwanger gewesen bzw. ein Kind geboren zu haben [nicht veröffentlichte Daten bzw. persönliche Mitteilung W. Arlt]. Bei adäquater Einstellung eines zuvor bekannten Morbus Addison ist eine Schwangerschaft unproblematisch. In einer schwedischen Studie mit 1188 Schwangeren mit M. Addison zeigte sich im Vergleich mit gesunden schwangeren Frauen ein erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt (Odds Ratio [OR] 2,61) bzw. eine Sectio caesarea (OR 2,35) [5]. Dies ist aber möglicherweise iatrogen bedingt, da eine kontrollierte Geburt wegen der peripartalen Krisengefahr angestrebt wurde. Interessanterweise hatten Frauen, die in den 3 Jahren vor der Diagnose M. Addison entbunden hatten, ein erhöhtes Risiko für ein erniedrigtes Geburtsgewicht des Kindes, vorzeitige Entbindung und Kaiserschnitt. Dies könnte Ausdruck einer bereits eingeschränkten adrenalen Funktion sein.

Hyperemesis, Hypoglykämie, ungewöhnliche Schwäche, fehlende Gewichtszunahme und/oder Elektrolytstörungen mit Hyponatriämie und Hyperkaliämie bei einer Schwangeren sollten an eine Nebennierenrindeninsuffizienz denken lassen, insbesondere wenn andere Autoimmunerkrankungen wie ein Diabetes mellitus Typ 1 bekannt sind [2]. Während der Schwangerschaft kann durch die fetale Hydrokortisonsynthese die maternale Nebennierenrindeninsuffizienz abgemildert sein, dann aber postpartal in einer Nebennierenkrise exazerbieren. Bei hinreichendem klinischem Verdacht wird bereits vor Erhalt der Befunde mit einer empirischen Behandlung mit Glukokortikoiden begonnen (zuvor Blutentnahme für Kortisol- und ACTH-Bestimmung).

Die Diagnostik wird durch fehlende Kenntnis der Referenzbereiche bei Schwangeren erschwert. Ein im 1. und 2. Trimenon gemessenes basales Kortisol > 19 µg/dl wird jedoch als ausreichend hoher Wert zum Ausschluss einer Nebennierenrindeninsuffizienz angesehen, nicht dagegen im 3. Trimenon [2]. ACTH-Werte > 100 pg/ml weisen bei entsprechender Klinik auch in der Schwangerschaft auf einen M. Addison hin. Bei Symptomen einer Nebennierenrindeninsuffizienz und niedrigem Kortisolwert sollte ein Stimulationstest der kortikotropen Achse erfolgen, wobei für die Testung in der Schwangerschaft keine etablierten Referenzwerte existieren und somit der Test unter Umständen nicht mehr Informationen liefert als eine basale Kortisolmessung. Da in einer normalen Schwangerschaft die Kortisolkonzentration erhöht ist und ein vermehrtes Ansprechen der Nebenniere auf eine ACTH-Gabe besteht, ist der Grenzwert von Nicht-Schwangeren zu niedrig und würde einen M. Addison in der Schwangerschaft unterdiagnostizieren [1]. Empfohlen wird die Verwendung eines Kortisolgrenzwerts von 30 µg/dl nach Verabreichung von 250 µg ACTH im 3. Trimenon zum Ausschluss einer Nebennierenrindeninsuffizienz [2]. Allerdings zeigen Patienten mit M. Addison typischerweise eine nahezu fehlende Kortisolantwort bei bereits initial massiv erhöhtem

ACTH. Wegen des starken Anstiegs des CBG in der Schwangerschaft erlaubt die Messung des stimulierten freien Kortisols möglicherweise die beste Einschätzung der kortikotropen Funktion [1]. Ein Insulin-Hypoglykämie-Test wird aufgrund eines potenziellen Risikos für den Fetus in der Schwangerschaft nicht eingesetzt.

Die während der Schwangerschaft erforderliche Substitutionsdosis von Hydrokortison und Fludrokortison wird kontrovers diskutiert. Außerhalb der Gravidität ist eine tägliche Hydrokortisondosis von 12–15 mg/m² Körperoberfläche, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen üblich [2]. Diese wird von einigen Autoren auch in der Schwangerschaft als ausreichend angesehen [2]. An anderer Stelle wird empfohlen, die Hydrokortisonsubstitutionsdosis in der Schwangerschaft im 3. Trimester um bis zu 50 % zu erhöhen, da im 3. Trimenon bei gesunden Frauen das freie Kortisol auch deutlich ansteigt [1, 7].

Peripartal ist mit Eintreten der Wehen eine Dosiserhöhung von Hydrokortison auf das 2–3-Fache der bis dahin gegebenen Dosis erforderlich; bei einer geplanten Sectio sollten 100–200 mg verabreicht werden. Kommt es in der Schwangerschaft zu einer Nebennierenkrise, ist die i.v. Hydrokortisongabe von 100 (–200) mg, gegebenenfalls gefolgt von 100 mg/24 h als Infusion bis zur klinischen Besserung erforderlich [2].

Ebenso wie die optimale Hydrokortisonsubstitution in der Schwangerschaft ist auch die erforderliche Mineralokortikoidsubstitution Gegenstand der Diskussion: während einerseits eine Dosiserhöhung der sonst üblichen Fludrokortisondosis (0,05–0,2 mg/Tag) nicht für erforderlich gehalten wird, wird von anderer Seite zu einer Dosiserhöhung (aufgrund des antimineralokortikoiden Effekts von Progesteron) bzw. Dosisreduktion im 3. Trimester (zur Vermeidung von Hypertonie und Ödemen) geraten. Eine Reninmessung zur Dosissteuerung kommt aufgrund des in der Gravidität ansteigenden Renins nicht in Betracht, sodass nur Kalium und Blutdruck zur Dosisanpassung herangezogen werden [7].

■ Cushing-Syndrom in der Schwangerschaft

Das Eintreten einer Schwangerschaft bei einer Patientin mit einem Cushing-Syndrom ist eine Seltenheit und mit deutlich erhöhter fetaler (20 %) und maternaler Mortalität verbunden [2, 8]. Weniger als 150 Fälle sind in der Literatur beschrieben. Die Ursachen der erhöhten Mortalität der werdenden Mutter liegen u. a. in einer arteriellen Hypertonie, Veränderungen des Glukosestoffwechsels und der Entwicklung einer (Prä-) Eklampsie. In der Schwangerschaft ist ein adrenales Cushing-Syndrom prozentual deutlich häufiger anzutreffen als im Gesamtkollektiv der Patienten mit Cushing-Syndrom (40–50 % vs. 14 % bei Nicht-Schwangeren) [2].

Die Diagnostik ist schwierig: Klinisch kann ein Cushing-Syndrom durch schwangerschaftsbedingte Veränderungen wie Gewichtszunahme, erhöhten Blutdruck, Hyperglykämie und psychische Alterationen übersehen werden. In der biochemischen Diagnostik sind aufgrund der veränderten kortikotropen Achse in der Gravidität die üblichen Normwerte nur eingeschränkt verwendbar (Abb. 2). Empfohlen werden zum

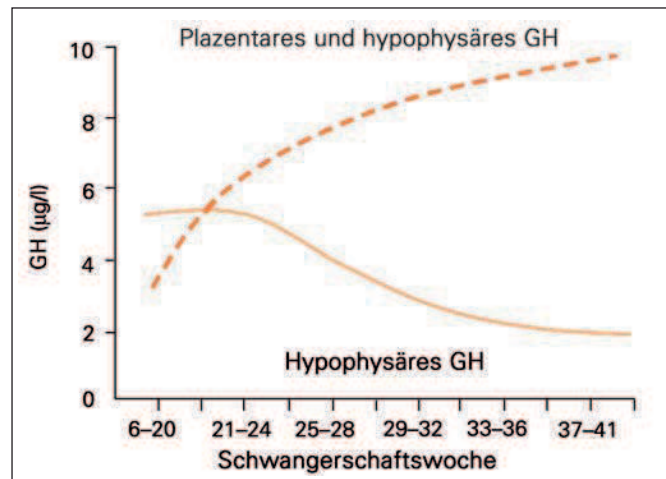


Abbildung 2: Verlauf des plazentaren und hypophysären GH während der Schwangerschaft.

Screening die Bestimmung des mitternächtlichen Kortisols (wobei etablierte Normwerte für gesunde Schwangere fehlen) bzw. der zirkadianen Rhythmik und die Messung des freien Kortisols im Urin [2]. Da die zirkadiane Kortisolsekretion bei gesunden Schwangeren erhalten ist, stellt deren Nachweis den besten Test zum Ausschluss eines Cushing-Syndroms dar [3, 8]. Über das 3-Fache des Normbereichs erhöhte Werte des freien Kortisols im Urin im 2. und 3. Trimester deuten auf ein Cushing-Syndrom hin [2, 9]. Auch bei gesunden Schwangeren besteht bei einem 1-mg-Dexamethason-Hemmtest häufig eine fehlende Supprimierbarkeit von Kortisol, sodass dieser Test nur sehr eingeschränkt verwertbar ist.

Bei supprimiertem ACTH ist eine Bildgebung der Nebennieren erforderlich. Allerdings muss in der Schwangerschaft bei einem adrenalen Cushing-Syndrom das ACTH nicht vollständig supprimiert sein, da keine Rückkopplung durch den Hyperkortisolismus auf das plazentare CRH besteht. Daher sollte auch bei einem niedrig-normalen ACTH eine Bildgebung der Nebennieren erfolgen (MRT). Im 1. Trimenon sollte wegen eines möglichen teratogenen Effekts auf ein MRT verzichtet werden. Bei grenzwertig hohem Kortisol wird zur Differenzialdiagnose eines adrenalen vs. ektopen Cushing-Syndroms ein 8-mg-Dexamethason-Hemmtest empfohlen, wobei die diagnostische Verwertbarkeit dieses Tests in der Schwangerschaft fraglich ist [2]. In der Gravidität besteht ein vermindertes Ansprechen auf exogenes CRH, während Einzelberichten zufolge bei einem M. Cushing in der Schwangerschaft ein deutlicher Kortisolanstieg nach CRH-Gabe zu verzeichnen war [9]. Bei nicht eindeutigen Befunden der diagnostischen Tests und der Bildgebung kann ein Sinus-petrosus-Katheter erwogen werden [2, 9].

Therapeutisch sollte nach Möglichkeit chirurgisch (idealerweise zwischen der 12. und 29. Woche) vorgegangen werden, da hierzu die besten Ergebnisse vorliegen [2, 8]. Im 3. Trimester können Adrenostatika eine Alternative darstellen, insbesondere kurz vor der Entbindung. Metyrapon ist plazentagängig, übt jedoch keinen schädlichen Effekt auf das fetale Wachstum aus, sodass es in der Schwangerschaft als bevorzugtes Adrenostatikum verwendet wird [2, 8]. Eine Graviditätshypertonie oder eine Präeklampsie können hierunter jedoch exazerbieren. Ketokonazol ist potenziell teratogen und

sollte nur bei Unverträglichkeit von Metyrapon erwogen werden. Mitotan und Aminoglutethimid werden aufgrund des teratogenen Potenzials bzw. möglicher Maskulinisierung des Fetus nicht eingesetzt [8].

■ Akromegalie in der Schwangerschaft

Die Fertilität von Patientinnen mit Akromegalie ist aufgrund der Beeinträchtigung der gonadotropen Achse und einer gelegentlichen Ko-Sekretion von Prolaktin bei einem mammosomatotropen Adenom eingeschränkt [8]. In der Literatur wird von nicht mehr als 150 Schwangerschaften bei Frauen mit Akromegalie berichtet. Eine größere retrospektive Studie mit 59 akromegalen Patientinnen (64 Schwangerschaften) zeigte, dass alle Neugeborenen gesund und ohne Malformationen geboren wurden; 4 % der Kinder waren makrosom (Gewicht > 90. Perzentile), bei 12 % lag das Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile (in den meisten Fällen unter GH-suppressiver Therapie) [10]. Sowohl bei hinsichtlich der GH- und IGF-1-Spiegel kontrollierter als auch bei unkontrollierter Erkrankung treten ein Gestationsdiabetes, eine Schwangerschaftshypertonie und eine Präeklampsie häufiger als bei gesunden Schwangeren auf [10]. Hier könnte allerdings ein Publikationsbias zu einer Überschätzung des Risikos beitragen.

Bei gesunden Frauen führt der durch das plazentare GH vermittelte IGF-1-Anstieg zu einer verringerten hypophysären GH-Sekretion, während bei einer Akromegalie diese negative Rückkopplung aufgehoben ist. Die Wachstumshormon- und IGF-1-Spiegel bei Schwangeren mit Akromegalie zeigen einen variablen Verlauf: Unter GH-suppressiver Therapie, teilweise jedoch auch ohne spezifische Medikation, können die GH-Spiegel in der ersten Schwangerschaftshälfte abfallen (Abb. 2) [8, 10]. Bei der Messung von Wachstumshormon in der Schwangerschaft muss eine mögliche Kreuzreaktivität mit dem plazentaren GH berücksichtigt werden, da die üblichen Immunoassays nicht zwischen hypophysärem und plazentarem GH unterscheiden können [8].

Bei den meisten Patientinnen kann eine wachstumshormon-supprimierende Therapie während der Schwangerschaft pausiert werden [10, 11]. Allerdings kann eine sehr schlecht eingestellte Akromegalie mit Insulinresistenz eine Makrosomie des Kindes begünstigen [12].

Alle Dopaminagonisten sind plazentagängig. Weder bei Patientinnen mit Akromegalie noch bei den in größerer Zahl mit Dopaminagonisten behandelten Schwangeren mit einem Prolaktinom zeigten sich hierdurch Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf [8, 10, 11, 13]. Für die Behandlung von Frauen mit einem Prolaktinom gilt die Empfehlung, die dopaminerge Behandlung mit Beginn der Schwangerschaft zu beenden (Level C); Ausnahmen gelten für Makroadenome mit invasivem Wachstum ohne vorherige chirurgische oder Strahlentherapie (Level D) [14]. Für Patientinnen mit einer Akromegalie existieren keine Empfehlungen.

Im Hinblick auf die Wachstumshormonsuppression sind Somatostatinanaloga Dopaminagonisten in der Behandlung der Akromegalie überlegen. Auch Somatostatinanaloga passieren die Plazentaschranke. In den meisten der beschriebenen Fälle

wurde die Somatostatinbehandlung nach Kenntnis der Schwangerschaft beendet, sodass die Erfahrungen begrenzt sind. Unter fortgesetzter Behandlung mit Somatostatinanaloga wurde ein vermindertes fetales Wachstum beobachtet [10, 11]; allerdings zeigten sich auch komplikationslose Schwangerschaftsverläufe [12, 13]. Diese Diskrepanzen sind möglicherweise durch eine noch nicht vollständig ausgereifte Funktion der Somatostatinrezeptoren *in utero* zu erklären, wie die normalen TSH- und IGF-1-Spiegel trotz relevanter Octreotid-Konzentrationen bei einem Kind einer akromegalen Mutter nahelegen [12]. Aufgrund einer denkbaren Wachstumsretardierung sollte eine Behandlung mit Somatostatinanaloga jedoch in der Schwangerschaft eher beendet werden [8].

Hinsichtlich einer fortgeführten Behandlung mit einem Wachstumshormonantagonisten (Pegvisomant) in der Schwangerschaft gibt es nur einen Fallbericht: Das Neugeborene zeigte normale Wachstumsparameter. Pegvisomant ist nicht oder nur minimal plazentagängig; auch in der Muttermilch lassen sich keine relevanten Konzentrationen nachweisen [15]. Aufgrund dieser Eigenschaft könnte Pegvisomant das für eine Schwangerschaft am besten geeignete Präparat zur IGF-1-Suppression sein.

In Einzelfällen kann eine Schwangerschaft zu einer Tumervergrößerung führen, selten treten Komplikationen mit Tumoreinblutung oder Gesichtsfeldausfall auf. Dann ist ein chirurgisches Vorgehen indiziert [8]. Dieses Risiko ist bei Makroadenomen oder nicht-kontrollierter Erkrankung erhöht.

Es gibt keine Kontraindikationen für das Stillen bei Frauen mit Akromegalie [10, 13].

■ Prolaktinom in der Schwangerschaft

Ein Prolaktinom betrifft häufig Frauen im gebärfähigen Alter und führt in vielen Fällen zu Infertilität [8]. Die in der Regel medikamentöse Therapie kann meist einen ovulatorischen Zyklus wiederherstellen [16, 17]. Aufgrund eines möglichen Tumorstadiums ist eine Schwangerschaft bei einem Prolaktinom mit Risiko behaftet. Das Risiko eines Größenwachstums ist bei Mikroprolaktinomen gering und betrifft in besonderem Maße Makroprolaktinome (> 10 mm), sodass letztere als eigene Entität behandelt werden sollten.

Bei einem Mikroprolaktinom sollte die dopaminagonistische Behandlung bei Kenntnis der Schwangerschaft beendet werden (Empfehlung Level C) [8, 14]. Erforderlich sind regelmäßige (1–3-monatliche) klinische Kontrollen, insbesondere in Hinblick auf mögliche Sehstörungen [8]. An anderer Stelle werden Gesichtsfeldmessungen sogar in jedem Trimester empfohlen [18]. Routinemäßig durchgeführte Prolaktinmessungen und bildgebende Verfahren sind dagegen nicht sinnvoll, sondern nur bei symptomatischen Patientinnen angezeigt [8, 14]. Zeigt sich ein größenprogredienter Tumor, sollte die Behandlung mit Dopaminagonisten wieder aufgenommen werden [8].

Bei einem Makroprolaktinom kommt es bei etwa 1/3 der Patientinnen in der Schwangerschaft zu einem Tumorstadium. Daher werden bei diesen Patientinnen 1–2-monatliche

klinische Kontrollen und 3-monatliche Gesichtsfeldmessungen empfohlen, bei Hinweisen auf ein Tumorwachstum sollte sich (nach dem 1. Trimenon) ein MRT der Hypophyse anschließen [8]. Bei einem Makroadenom, das zuvor weder chirurgisch noch strahlentherapeutisch behandelt wurde, insbesondere bei extrasellärem Tumorwachstum, kann ein Fortführen der Dopaminagonisten *a priori* in der Schwangerschaft sinnvoll sein (Level D) [14]. Die größte Erfahrung besteht in der Behandlung mit Bromocriptin (> 6000 Schwangerschaften). Weder unter Therapie mit Bromocriptin noch mit Cabergolin (für das weniger Daten verfügbar sind) zeigte sich eine erhöhte Rate an Aborten, Malformationen oder Schwangerschaftskomplikationen [8, 16, 19].

Postpartal lässt sich bei $\frac{1}{3}$ der Patientinnen mit Mikroprolaktinom eine Normalisierung von Prolaktin beobachten, was möglicherweise auf Mikroinfarkten beruht [17]. Kontraindikationen für das Stillen bestehen bei einem Prolaktinom nicht, ein Tumorwachstum ist nicht zu erwarten [14].

■ Relevanz für die Praxis

- Bei hinreichendem klinischem Verdacht auf einen Morbus Addison in der Schwangerschaft muss bereits vor Erhalt der Befunde mit einer empirischen Glukokortikoidgabe begonnen werden.
- Im 3. Trimenon sollte eine Dosiserhöhung von Hydrokortison um 30–50 % erfolgen, wobei dieses Vorgehen kontrovers diskutiert wird.
- Die graviditätsbedingten Veränderungen der kortikotropen Achse erschweren die Diagnostik bei Verdacht auf ein Cushing-Syndrom; empfohlen wird die Messung des freien Kortisols im Urin, des Mitternachtskortisols sowie des Tagesprofils von Kortisol im Speichel.
- Bei einem Cushing-Syndrom in der Schwangerschaft sollte ein chirurgisches Vorgehen angestrebt werden, nur im 3. Trimenon können Adrenostatika (Metyrapon) eine Alternative darstellen.
- Bei einer Akromegalie kann die wachstumshormon-supprimierende Therapie in der Schwangerschaft meist pausiert werden.
- Bei einem Prolaktinom sollte die Behandlung mit Dopaminagonisten beendet werden, außer bei bestimmten Fällen eines Makroadenoms mit extrasellärem Tumorwachstum.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Suri D, Moran J, Hibbard J, et al. Assessment of the adrenal reserve in pregnancy: defining the normal response to the adrenocorticotropin stimulation test. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3866–72.
2. Lindsay J, Niemann L. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment. *Endocr Rev* 2005; 26: 775–99.
3. Allolio B, Hoffmann J, Linton E, et al. Diurnal salivary cortisol patterns during pregnancy and after delivery: relationship to plasma corticotrophin-releasing-hormone. *Clin Endocrinol* 1990; 33: 279–89.
4. Verhaeghe J. Does the physiological acromegaly of pregnancy benefit the fetus? *Gynecol Obstet Invest* 2008; 66: 217–26.
5. Björnsdóttir S, Cnattingius S, Brandt L, et al. Addison's disease in women is a risk factor for an adverse pregnancy outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5249–57.
6. Erichsen M, Husebye E, Michelsen T, et al. Sexuality and fertility in women with Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4354–60.
7. Hahner S, Allolio B. Therapeutic management of adrenal insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 167–79.
8. Bronstein M, Paraiba D, Jallad R. Management of pituitary tumors in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 5: 301–10.
9. Lindsay J, Jonklaas J, Oldfield E, et al. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3077–83.
10. Caron P, Broussaud S, Bertherat J, et al. Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4680–7.
11. Cheng S, Grasso L, Martinez-Orozco J, et al. Pregnancy in acromegaly: Experience from two referral centers and systematic review of the literature. *Clin Endocrinol* 2012; 76: 264–71.
12. Fassnacht M, Capeller B, Arlt W, et al. Octreotid LAR® treatment throughout pregnancy in an acromegalic woman. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 411–25.
13. Colao A, Merola B, Ferone D, et al. Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2777–81.
14. Melmed S, Casanueva F, Hoffman A, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 273–88.
15. Brian S, Bidlingmaier M, Wajnrajch M, et al. Treatment of acromegaly with pegvisomant during pregnancy: maternal and fetal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3374–7.
16. Ono M, Miki N, Amano K, et al. Individualized high-dose cabergoline therapy for hyperprolactinemic infertility in women with micro- and macroprolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2672–9.
17. Crosignani PG, Mattei AM, Severini V, et al. Long-term effects of time, medical treatment and pregnancy in 176 hyperprolactinemic women. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1992; 44: 175–80.
18. Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhazirci K, et al. Pregnancy and pituitary disorders. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 453–75.
19. Lebbe M, Hubinont C, Bernard P, et al. Outcome of 100 pregnancies initiated under treatment with cabergoline in hyperprolactinemic women. *Clin Endocrinol* 2010; 73: 236–42.

Dr. med. Caroline Schirpenbach

1998–2005 Medizinstudium in Freiburg und Padua, Italien. Promotion und weitere wissenschaftliche Tätigkeit zum primären Hyperaldosteronismus. 2006 Beginn der Facharztausbildung in Innerer Medizin/Endokrinologie an der Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, seit 2010 an der Universitätsklinik Würzburg.



Prof. Dr. med. Bruno Allolio

Medizinstudium in Köln. 1977–1984 Facharztausbildung in Innerer Medizin an der Medizinischen Klinik Köln-Merheim. 1987 Teilgebetsbezeichnung Endokrinologie. 1988 Habilitation in Innerer Medizin und Oberarzt an der Med. Poliklinik der Universität zu Köln. Seit 1992 Professur und Leiter des Schwerpunktes Endokrinologie an der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg. Forschungsaufenthalte in London und Bethesda, USA.

Wissenschaftliche Schwerpunkte: Nebennieren- und Hypophysenerkrankungen.

Neurologische und psychiatrische Symptome bei Patienten mit Hypophysenadenomen

C. Sievers

Kurzfassung: Viele Patienten mit hypothalamisch-hypophysären Erkrankungen leiden an neurologischen und psychiatrischen Symptomen. Direkte Effekte auf das zentrale Nervensystem, Nebenwirkungen der verschiedenen Therapien, Anpassungsstörungen an die Diagnose, Operation oder die Komorbiditäten, suboptimale Substitutionstherapien, hormonelle Dysregulationen sowie schwer behandelbare Komorbiditäten wie Schmerzsyndrome oder Adipositas oder fehlende soziale Unterstützung können Ursachen hierfür sein. Dieser Artikel gibt einen Überblick über neuropsychiatrische Symptome der verschiedenen Hypophysenerkrankungen sowie deren Diagnostik und Therapie.

Schlüsselwörter: psychiatrische Komorbiditäten, Akromegalie, M. Cushing, Prolaktinom, hormoninaktive Hypophysenadenome

Abstract: Neurological and Psychiatric Symptoms in Patients with Hypothalamo-Pituitary Diseases. Many patients with hypothalamo-pituitary diseases suffer from neurological and psychiatric symptoms and comorbidities. Underlying causes include neuroanatomical aspects, direct effects of hormonal alterations on the central nervous system, indirect effects on the brain as mediated through metabolic dis-

turbances such as diabetes mellitus as in acromegaly and Cushing's disease, side effects of various drugs, inadequate substitution therapy, and socioeconomic factors. This article reviews pituitary diseases and their most common neuropsychiatric symptoms and suggests diagnostic procedures and therapies for clinical practice. **J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (2): 12–4.**

Key words: psychiatric comorbidities, acromegaly, Cushing's disease, prolactinoma, non-functioning pituitary adenoma

■ Einzelne hypophysäre Krankheitsbilder und ihre neuropsychiatrischen Symptome bzw. Folgeerkrankungen

Akromegalie

Etwa $\frac{1}{3}$ der an Akromegalie erkrankten Patienten leidet an affektiven Störungen wie einer Depression [1]. Zusätzlich weisen akromegale Patienten Persönlichkeitsveränderungen und kognitive Defizite auf, die mit Veränderungen der Gehirnarchitektur im Sinne einer Vermehrung der grauen und weißen Gehirnschicht einhergehen [2, 3]. Bislang ist allerdings nicht klar, inwieweit akromegaliespezifische Therapien diese psychiatrische Symptomatik beeinflussen können oder ob eine spezielle antidepressive Substanz hier hilfreicher als andere sein könnte.

M. Cushing

Bei Patienten mit Cushing-Syndrom sind psychiatrische Probleme besonders häufig. Bis zu 70 % der Patienten mit M. Cushing entwickeln ein depressives Syndrom und bei praktisch allen Patienten sind kognitive Störungen nachweisbar [4, 5]. Psychotische Symptome und/oder Suizidalität treten bei ca. 10 % der Patienten auf. Wie auch bei den Patienten mit Akromegalie ist eine Normalisierung der Hormonwerte als Therapie der psychiatrischen Begleiterkrankungen allein häufig nicht ausreichend. Viele Patienten mit M. Cushing benötigen zusätzlich eine Psychopharmakotherapie (mit Neuroleptika, Antidepressiva und ggf. auch Benzodiazepinen), die jedoch häufig schlechter wirksam ist als bei depressiven Patienten ohne Cushing-Syndrom.

Prolaktinom

Patienten mit Prolaktinomen bzw. Hyperprolaktinämie berichten häufig von emotionalen Schwierigkeiten. Es gibt für dieses Krankheitsbild jedoch keine guten Studien über Prävalenzen und Inzidenzen von psychiatrischen Erkrankungen. Dies ist umso erstaunlicher, da die Therapie der Prolaktinome mit Dopaminagonisten einen Risikofaktor für psychiatrische Symptome wie Wahnvorstellungen und Suchterkrankungen darstellen kann.

Hypophysenvorderlappeninsuffizienz

Nicht nur Patienten mit hormonellen Exzesssyndromen, sondern auch Patienten mit hypothalamischer oder hypophysärer Insuffizienz berichten von Kopfschmerzen, Gesichtsfeldeinschränkungen, Gewichtsveränderungen, Antriebsstörungen, Schlafstörungen, reduzierter Libido und Reduktion von Aufmerksamkeit und Erinnerung. Diese Symptome können einerseits die klare Abgrenzung zu affektiven Erkrankungen erschweren oder erst zu ihrer Entwicklung prädisponieren. In einer der größten prospektiven Studien in einer gemischten Kohorte von 93 Patienten mit Hypophysenadenomen, von denen > 50 % eine oder mehrere hormonelle Insuffizienzen aufwiesen, konnte jedoch keine Erhöhung von psychiatrischen Erkrankungen gegenüber dem Kontrollkollektiv festgestellt werden [6].

Betrachtet man die einzelnen Achsen unabhängig voneinander, so führt die chronische kortikotrope Insuffizienz zu Symptomen wie Schwäche, Müdigkeit bis hin zu manifesten psychiatrischen Symptomen wie Aufmerksamkeitsstörungen, Depression, Angst oder paranoiden Gedanken. Als Ursachen kommen sowohl direkte Effekte des Kortisolmangels als auch die damit assoziierten Hypoglykämien, lokalisierte zentrale Hypoxien sowie Elektrolytstörungen wie die Hyponatriämie infrage. Eine Hydrokortisonsubstitution, die das normale Sekretionsmuster nachbildet, mit Teilung der Dosis auf 3 Einnahmen pro Tag, scheint am effektivsten, um die psychischen Parameter positiv zu beeinflussen [7].

Eingelangt am 7. November 2011; angenommen am 20. März 2012;
Pre-Publishing Online am 3. April 2012

Aus der Inneren Medizin, Endokrinologie und Klinischen Chemie, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Caroline Sievers, Innere Medizin, Endokrinologie und Klinische Chemie, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, D-80804 München, Kraepelinstraße 2–10; E-Mail: csievers@mpipsykl.mpg.de

Auch die thyreotrope Insuffizienz erhöht das Risiko des Auftretens psychiatrischer Erkrankungen wie Depression, Angst oder emotionaler Instabilität.

Ein lokaler T3-Mangel im zentralen Nervensystem (ZNS) kann als Erklärung für kognitive und affektive Symptome infrage kommen. Bei ausgewählten Patienten mit Hypothalamus-/Hypophysenerkrankungen und thyreotroper Insuffizienz kann eine Kombinationstherapie aus T4 und T3 anstelle von T4 alleine positive Auswirkungen auf die psychiatrische Symptomatik haben [8].

Frauen mit gonadotroper Insuffizienz berichten häufig von Symptomen wie Depression, Angst, Schlafstörungen und kognitiven Einschränkungen. Eine große Metaanalyse von 26 Studien konnte zeigen, dass die Östrogensubstitution moderate bis deutliche Effekte auf die depressive Stimmung bei Frauen hatte, während der Zusatz von Progesteron keine, wohl aber der Zusatz von Androgenen wie Testosteron zusätzliche positive Effekte zeigte [9]. Eine hormonelle Substitution der Frauen, die eine gonadotrope Insuffizienz aufweisen, scheint daher besonders wegen der positiven Wirkung auf das ZNS und psychiatrische Symptome angeraten.

Bei Männern wurden signifikante positive Korrelationen für Testosteron und Stimmungsparameter (wie Wohlbefinden, Begeisterung) bzw. negative Korrelationen für Testosteron mit Depression und Angst gefunden. Unbehandelte hypogonade Männer erzielen deutlich höhere Werte in Skalen für Depression, Ärger, Angst und Müdigkeit, während eine Testosteronsubstitution diese Parameter bessert [10]. Daher ist auch hier die optimierte Substitution aufgrund der zentralen Effekte angeraten.

Mittlerweile ist in vielen Studien gut belegt, dass ein Wachstumshormonmangel (GHD) mit Beginn im Kindes- oder im Erwachsenenalter zu reduzierter Lebensqualität, depressiven Verstimmungen, Müdigkeit und sozialer Isolation führen kann. Die Wachstumshormonsubstitution wiederum führt meist zu einer Verbesserung des psychologischen Befindens und der Stimmung, wobei dieser Effekt dosisabhängig ist und vor allem von erwachsenen Patienten mit erworbenem Mangel bemerkt wird [11].

Dr. med. Caroline Sievers, MSc

Ärztin, Epidemiologin und klinische Wissenschaftlerin in der Arbeitsgruppe Endokrinologie, Innere Medizin und Klinische Chemie am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München.



■ Relevanz für die Praxis

Prävalenz

- Neuropsychiatrische Probleme bei Hypophysenerkrankungen sind sehr häufig.
- Besonders häufig kommen Depressionen, Schmerzsyndrome und Schlafstörungen vor.

Diagnostik

- Problematisch ist die Diagnostik durch Überlappung der Symptomatik mit den Grunderkrankungen.
- Damit gibt es Probleme der Zuständigkeit bei Diagnostik und Therapie bedingt durch die interdisziplinäre Fragestellung.

Therapie

- Biochemische Kontrollen und eine optimierte Substitution ändern die Situation oft nicht.
- Gleichzeitig ergeben sich jedoch auch Probleme durch die schlechtere Wirksamkeit der psychiatrischen Medikation.

Folgen

- Dadurch kommt es zu einer suboptimalen Behandlung neuropsychiatrischer Komorbiditäten bei Patienten mit Hypophysenerkrankungen.
- Diese führt letztendlich zu einer Belastung der Arzt-Patienten-Beziehung und einer erhöhten Inanspruchnahme des Gesundheitssystems.

Vorschläge

- Großzügiges Screening (z. B. auch mit standardisierten Instrumenten, wie dem WHO-5-Fragebogen im Wartezimmer).
- Gegebenenfalls Anbehandlung von leichten Formen der Depression, Schlafstörungen oder Schmerzsyndrome.
- Großzügige Indikation zur Überweisung von Patienten an Neurologen, Psychiater, Schlaflabore und Schmerzprechstunden etc.
- Gutes Netzwerk mit psychiatrischen/neurologischen Fachkollegen anstreben für individualisierte Therapie (Vorhalten von Kontaktdaten etc.)

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Sievers C, Dimopoulou C, Pfister H, et al. Prevalence of mental disorders in acromegaly: a cross-sectional study in 81 acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 691–701.
2. Sievers C, Ising M, Pfister H, et al. Personality in patients with pituitary adenomas is characterized by increased anxiety-related traits: comparison of 70 acromegalic patients with patients with non-functioning pituitary adenomas and age- and gender-matched controls. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 367–73.
3. Sievers C, Samann PG, Dose T, et al. Macroscopic brain architecture changes and white matter pathology in acromegaly: a clinicoradiological study. *Pituitary* 2009; 12: 177–85.
4. Dorn LD, Burgess ES, Friedman TC, et al. The longitudinal course of psychopathology in Cushing's syndrome after correction of hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 912–9.
5. Forget H, Lacroix A, Somma M, et al. Cognitive decline in patients with Cushing's syndrome. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6: 20–9.
6. Koral Z, Wittchen HU, Pfister H, et al. Are patients with pituitary adenomas at an increased risk of mental disorders? *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107: 60–8.
7. Riedel M, Wiese A, Schürmeyer TH, et al. Quality of life in patients with Addison's disease: effects of different cortisol replacement modes. *Exp Clin Endocrinol* 1993; 101: 106–11.
8. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, et al. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999; 340: 424–9.
9. Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22: 189–212.
10. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005; 26: 833–76.
11. Attanasio AF, Lamberts SW, Matrangola AM, et al. Adult growth hormone (GH)-deficient patients demonstrate heterogeneity between childhood onset and adult onset before and during human GH treatment. Adult Growth Hormone Deficiency Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 82–8.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der gegenüberliegenden Seite

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. Sonstiger Bestandteil: Natrium (weniger als 1 mmol pro Dosis). 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:** 1. Zur symptomatischen Behandlung folgender endokriner aktiver Tumoren des Gastrointestinaltraktes: – metastasierende Karzinome mit den Merkmalen des Karzinoid-Syndroms wie Flush und schwere Durchfälle. – VIPome mit starken wässrigen Durchfällen. – Glucagonome mit entzündlicher Hauterkrankung durch das nekrotische, migratorische Erythem. 2. Zur Symptombehandlung und Senkung der Wachstumshormone (GH)- und Insulin-like-growthfactor-I-Plasmaspiegel bei Patienten mit Akromegalie, bei denen eine chirurgische Behandlung, Radiotherapie oder eine Behandlung mit einem Dopamin-Agonisten keinen Erfolg zeigte. Eine Somatoblock-Therapie ist ferner bei akromegalen Patienten angezeigt, die nicht bereit oder in der Lage sind, sich einem chirurgischen Eingriff zu unterziehen, oder zur Überbrückung, bis die Radiotherapie ihre volle Wirkung zeigt. 3. Prophylaxe von postoperativen pankreatischen Komplikationen nach Pankreas-Chirurgie. 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) – Insulinome, zur präoperativen Vermeidung einer Hypoglykämie und zur Erhaltungs-Therapie – GRFome und andere ektopische Tumore, die durch gesteigerte Sekretion von GH gekennzeichnet sind. Ein Behandlungsversuch zur Besserung AIDS-bedingter refraktärer Diarrhoe ist ebenfalls gerechtfertigt. Notfallbehandlung von gastroösophagealen 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:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen Octreotid oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1). **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:** 08/2011

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 Durchstechflasche 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. Sonstiger Bestandteil: weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Die Durchstechflasche enthält als Hilfsstoffe Poly (DL-Lactid-Co-Glycolid) mit 78,35 % des Nominalfüllgewichts und Mannitol mit 17 %. 1 Fertigspritze (Suspendierungsmittel) 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: – Metastasierende Karzinome mit Merkmalen des Karzinoid-Syndroms wie Flush und schwere Durchfälle; – VIPome mit starken wässrigen Durchfällen; – Glucagonome mit entzündlicher Hauterkrankung durch das nekrotische, migratorische Erythem. Bei folgenden seltenen Tumoren ist ein Behandlungsversuch mit Sandostatin gerechtfertigt: – Gastrinome/Zollinger-Ellison Syndrom; – Insulinome zur präoperativen Kontrolle der Hypoglykämie und zur Erhaltungs-Therapie; – GRFome. **Gegenanzeigen:** Bekannte 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:** 08/2011



Sandostatin®

Sandostatin® LAR®

NOV-PR110/08/3493



STRENGTH, BUILT ON EVIDENCE

Das adrenogenitale Syndrom aufgrund eines 21-Hydroxylasemangels bei Männern

M. Weniger¹, N. Reisch¹, U. Kuhnle-Krahl²

Kurzfassung: Das adrenogenitale Syndrom (AGS) umfasst eine Gruppe von Störungen der adrenalen Steroidbiosynthese, die zu einem Mangel an Kortisol, einem Androgenexzess und in etwa 2/3 der Fälle auch zu einem Mangel an Aldosteron führen. In etwa 95 % der Fälle wird das AGS durch einen Defekt der 21-Hydroxylase verursacht. Das Neugeborenencreening, die frühzeitige Diagnose und eine ausgewogene Gluko- und Mineralokortikoidersatztherapie ermöglichen den Patienten heutzutage eine (fast) normale Lebenserwartung, sodass die Vermeidung von langfristigen Komplikationen und Komorbiditäten von wesentlicher Bedeutung ist. Aus historischen Gründen ist in der Literatur primär die spezifische Problematik bei Frauen untersucht worden, dieser Übersichtsartikel soll dagegen auf die klinischen Gegebenheiten und Herausforderungen bei Männern eingehen. Zentrale Problemfelder bei Männern sind wie bei Frauen in der Kindheit das Längenwachstum, die Pubertätsentwicklung und die Vermeidung von Salzverlust-

krisen. Danach gilt es, eine geregelte Transition in die Erwachsenenendokrinologie sicherzustellen. Im Erwachsenenalter gilt das Hauptaugenmerk kardiovaskulären und metabolischen Risiken, der Knochendichte und der Fertilitäts-erhaltung.

Schlüsselwörter: adrenogenitales Syndrom, Männer, Transition, kardiovaskuläre und metabolische Risiken, Knochendichte, Fertilität, testikuläre adrenale Resttumoren (TART)

Abstract: Congenital Adrenal Hyperplasia in Males Due to 21-Hydroxylase Deficiency. Congenital adrenal hyperplasia comprises a group of disorders of the steroidogenic pathway in the adrenal gland resulting in cortisol deficiency, androgen excess, and, in 2/3 of cases, also in aldosterone deficiency. Steroid 21-hydroxylase deficiency accounts for 95 % of cases. Following neonatal screening in the last decade and the introduction of mineralo- and glucocorti-

coid replacement therapy 60 years ago, patients nowadays can have a normal life expectancy. The main goal in these patients is to prevent long-term complications and co-morbidities. While for historic reasons and more severe symptoms women have been primarily investigated, this review focuses on therapeutic challenges in males. In both sexes, the main goals during childhood are to ensure normal growth, pubertal development, and to prevent adrenal crises. In adolescence, transition to adult endocrine care is essential. The main focus of adult care is to prevent co-morbidities with regard to cardiovascular and metabolic outcome, bone health, and the preservation of fertility. **J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (2): 16–20.**

Key words: congenital adrenal hyperplasia, males, transition, cardiovascular risk, metabolic risk, bone mineral density, fertility, testicular adrenal rest tumor (TART)

Das adrenogenitale Syndrom

Definition

Das klassische adrenogenitale Syndrom (AGS) ist eine der häufigsten, autosomal-rezessiv vererbten Störungen der Kortisolsynthese mit einer Inzidenz von ca 1:10.000 Geburten [1, 2]. In > 95 % aller Fälle ist es durch einen Defekt der 21-Hydroxylase verursacht [2]. Die niedrigen Kortisolspiegel stimulieren die hypophysäre ACTH-Sekretion und sind die Ursache für die Hyperplasie der Nebennierenrinde, die dann vor allem vermehrt Androgene sezerniert. In etwa 2/3 der Fälle ist auch die Aldosteronsynthese betroffen, was zu einem häufig lebensgefährlichen Salzverlustsyndrom führt.

Das klassische AGS bezeichnet dabei schwere Verlaufsformen, die in Abhängigkeit des Mangels an Aldosteron weiter in die Salzverlustform (etwa 2/3 aller Fälle sind „salt-wasting“ [SW]) und die einfach virilisierende Form („simple virilizing“ [SV]) unterteilt werden, wobei die Übergänge fließend sind. Milde Formen des AGS mit meist einer Enzymrestfunktion von etwa 30–50 % sind sehr viel häufiger und werden unter dem Begriff nicht-klassisches AGS (früher auch „Late-onset“- oder kryptisches AGS) subsummiert [2, 3]. Die Inzidenz des nicht-klassischen AGS wird auf 1:1000 geschätzt. Die heutige Gluko- und Mineralokortikoidtherapie ermöglicht den Patienten theoretisch eine normale Lebens-

erwartung. Allerdings zeigen neuere Arbeiten, dass es bei den erwachsenen Patienten mit AGS mit zunehmendem Alter zu relevanter Komorbidität vor allem kardiovaskulärer und metabolischer Art kommen kann [4].

Das AGS wird durch Mutationen oder Deletionen im aktiven 21-Hydroxylase-Gen (CYP21A2) verursacht, welches sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 befindet. Die meisten Mutationen kommen durch Rekombination zwischen dem aktiven und dem in unmittelbarer Nachbarschaft liegenden Pseudogen (CYP21A1) zustande. Neumutationen machen nur etwa 1 % der Defekte der 21-Hydroxylase aus [2, 5].

Die fehlende Aktivität der 21-Hydroxylase führt zu einem Block in der adrenalen Steroidbiosynthese, der die Produktion von Kortisol und häufig auch von Aldosteron stark einschränkt oder ganz aufhebt (Abb. 1). Die kortikotrope Wirkung des kompensatorisch ausgeschütteten „Corticotropin-Releasing Hormone“ (CRH) und adrenokortikotropen Hormons (ACTH) resultiert in einem Exzess von Glukokortikoidvorläufern wie 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP) und adrenalen Androgenen (Abb. 2). Die pränatale Exposition zu erhöhten Androgenspiegeln bewirkt bei weiblichen Neugeborenen eine Virilisierung der äußeren Geschlechtsorgane, was die klinische Diagnosestellung im Vergleich zu Knaben erleichtert. Männliche Neugeborene können durch Vergrößerung des Penis und leichte skrotale Hyperpigmentierung auffallen [2]. Da die Erkrankung bei Jungen und Männern insbesondere beim einfach virilisierenden AGS klinisch häufig nicht offensichtlich in Erscheinung tritt, waren früher Jungen gegenüber Mädchen unterdiagnostiziert. Durch Einführung des Neugeborenencreenings werden inzwischen genau-

Eingelangt am 4. November 2011; angenommen am 30. April 2012

Aus der ¹Endokrinologie, Medizinische Klinik Innenstadt, Klinikum der Universität München und dem ²Ärztzentrum für Kinder-Jugendmedizin, Gauting, Deutschland
Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Ursula Kuhnle-Krahl, Ärztzentrum für Kinder-Jugendmedizin, D-82131 Gauting, Pippinplatz 4;
E-Mail: Ursula.Kuhnle@kinderarzt.com

so viele Jungen wie Mädchen diagnostiziert und frühzeitig einer Therapie zugeführt [6].

Unbehandelt kann es beim klassischen AGS mit Salzverlust in den ersten Lebenswochen zu einer lebensbedrohlichen Nebennierenrindenkrise, der so genannten Salzverlustkrise, kommen [7]. Beim einfach virilisierenden AGS führt eine fehlende oder inadäquate Therapie durch den Androgenexzess zu einer Pseudopubertas praecox bei Jungen und bei Mädchen zu einer zunehmenden Virilisierung [3, 8]. Neben einer defizienten Steroidbiosynthese der Nebennierenrinde ist auch die Funktion des Nebennierenmarks bei Patienten mit klassischem AGS beeinträchtigt [9, 10].

Angesichts der potenziell lebensbedrohlichen Folgen des AGS in den ersten Lebenswochen wird in den allermeisten westlichen Industrienationen am 3. Lebenstag ein Neugeborenen Screening durchgeführt (in Österreich seit 2001, in Deutschland seit 2005, in der Schweiz seit 1993). Die frühzeitige Diagnose mittels Bestimmung von 17-OHP aus dem Vollblut konnte durch einen frühzeitigen adäquaten Therapiebeginn die Morbidität und Mortalität signifikant senken [7, 11]. Später eignet sich die morgendliche 17-OHP-Bestimmung zur Erstdiagnostik. Zur Diagnostik in unklaren Fällen und zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung des 21-Hydroxylase-Mangels von anderen Enzymdefekten ist der ACTH-Stimulationstest mit Messung von 17-OHP, 21-Desoxyzortisol, Androstendion, Testosteron und Kortisol indiziert. Die Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) und des Aldosterons ist zur Diagnostik und zur Verlaufsbeurteilung des Salzverlustes geeignet. Genetische Untersuchungen sind für die Aufklärung weiterhin unklarer Ergebnisse und zur genetischen Beratung etabliert [7].

Haupttherapieziele beim klassischen AGS sind die Normalisierung der Stoffwechsellaage durch Substitution der fehlenden Gluko- und Mineralokortikoide. Vor Abschluss des Wachstumsalters besteht Sorge vor durch zu hoch dosierte Glukokortikoide bedingtem Kleinwuchs, weswegen bei Kindern das kurzwirksame Hydrokortison Mittel der Wahl ist [1]. Das langwirksame Prednisolon und Dexamethason sind häufig verwendete Glukokortikoide bei Erwachsenen [12]. Fludrokortison ist das Mittel der Wahl zur Normalisierung des Mineralokortikoidhaushalts in allen Altersstufen [4]. Etabliert sind dabei Dosierungen zwischen 50 µg/d und maximal 200 µg/d für Erwachsene [13, 14]. Therapieziel ist eine Normalisierung der Androgene bei gering erhöhtem 17-Hydroxyprogesteron (12–36 nmol/l) [2]. Ziel der Mineralokortikoidsubstitution sind normale Elektrolyte, ein normaler Blutdruck und ein normales Renin [15]. Eine therapeutische Intervention mit Glukokortikoiden wird bei er-

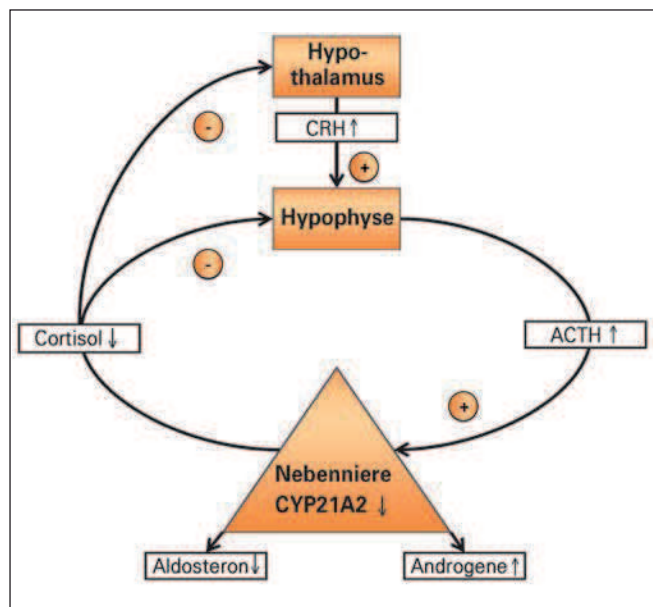


Abbildung 1: Schema der Steroidbiosynthese in der Nebennierenrinde. Beim klassischen adrenogenitalen Syndrom aufgrund eines 21-Hydroxylasemangels kommt es durch den enzymatischen Block an der Stelle der 21-Hydroxylase zu einer verminderten Synthese von Gluko- und Mineralokortikoiden sowie zu einem adrenalen Androgenexzess.

wachsenen Männern mit nicht-klassischem AGS nicht empfohlen [7, 16]. Bei physischem Stress sind Patienten mit klassischem AGS nicht in der Lage, ihre Kortisolausschüttung adäquat zu steigern. Im Falle febriler Erkrankungen wird daher eine Verdopplung bis Verdreifachung der normalen Glukokortikoiddosis empfohlen [17]. Alle Patienten sollten einen Notfallausweis mit sich tragen. Bei sportlicher Belastung zeigen Patienten mit klassischem AGS angesichts der geminderten Kortisol- und Adrenalin synthese keine ausreichende Steigerung der Blutglukose, weswegen eine Zufuhr von Glukose z. B. in Form von Traubenzucker empfohlen wird, eine Steigerung der Glukokortikoiddosis bringt jedoch keinen Vorteil [18]. Eine ausreichende

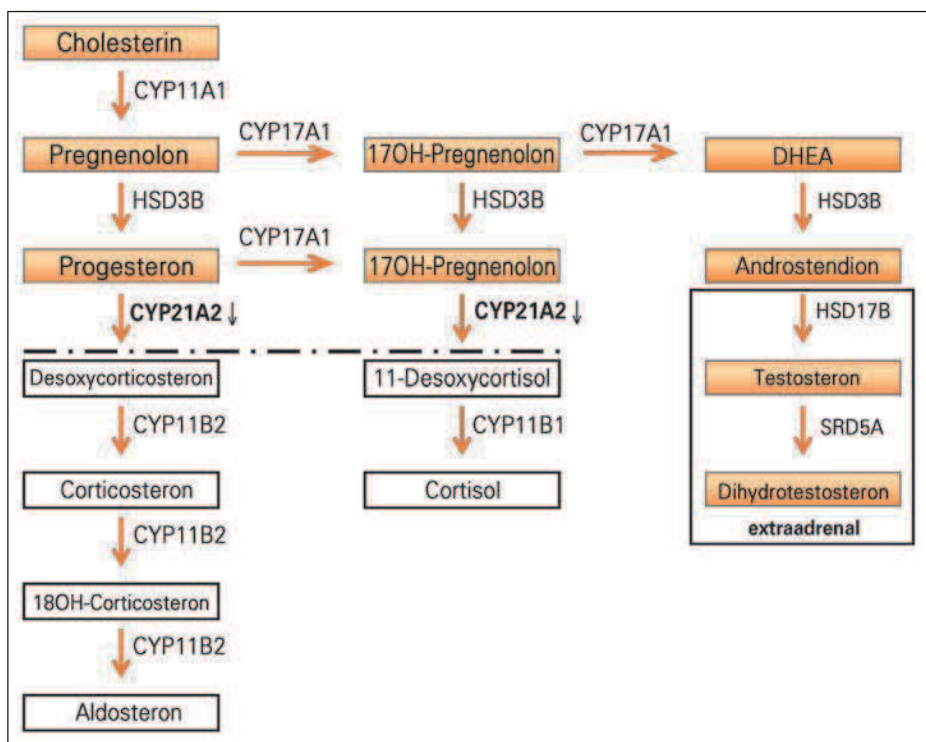


Abbildung 2: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse bei 21-Hydroxylasemangel.

Kortisolantwort im Stressfall sollte im ACTH-Stimulationstest nachgewiesen werden [16].

■ Klinische Problemfelder

Wachstum und Körpergröße

Die Körpergröße bei klassischem AGS bleibt häufig hinter dem genetischen Potenzial der Patienten zurück. Der relative Verlust an Körpergröße bei Männern und Frauen zeigt dabei keine Unterschiede und beträgt im Schnitt 1,4–1,0 Standardabweichungen [19–22]. Eine aktuelle Untersuchung aus dem Jahr 2010 mit 65 männlichen AGS-Patienten gibt den absoluten Verlust an Körpergröße mit 14 cm bei Männern an [23]. Wichtiger Einflussfaktor auf das Längenwachstum ist die verwendete Glukokortikoiddosis. Mehrfach wurde für Männer und Frauen eine negative Korrelation zwischen verwendeter Glukokortikoiddosis in Kindheit und Pubertät und erreichter Körpergröße im Vergleich zur genetischen Zielgröße gezeigt. Die Hydrokortisondosis sollte zwischen 10 und 15 mg/m²/Tag liegen, um ein normales Wachstum mit Erreichen der genetischen Zielgröße zu ermöglichen [24–26]. Dosen oberhalb von 20 mg/m² bzw. 15 mg/m² in der Kindheit bzw. Pubertät sollten vermieden werden [20, 24–28]. Prednison scheint einen negativen Einfluss auf das Längenwachstum zu haben und sollte daher in der Wachstumsphase nicht eingesetzt werden [20]. Für das erste Lebensjahr und die Pubertät existieren Studien, die auf eine erhöhte Glukokortikoidsensitivität des Wachstums in dieser Zeit hinweisen [21, 29]. Im ersten Lebensjahr zeigen unbehandelte Jungen mit der einfach virilisierenden Form keine Wachstumsbeschleunigung, weswegen einige Autoren eine Reduzierung der Hydrokortisondosis in dieser Zeit als gerechtfertigt ansehen [30, 31].

Transition

Mit Transition bezeichnet man den Übergang von der pädiatrischen Betreuung zum Erwachsenenendokrinologen, der meistens zwischen dem 16. und 25. Lebensjahr vollzogen wird [32–34]. Der langfristige Therapieerfolg ist ganz entscheidend abhängig von einer weiteren spezialisierten Betreuung im Erwachsenenalter. Da bei Männern im Erwachsenenalter ein adrenaler Hyperandrogenismus klinisch nicht offensichtlich in Erscheinung tritt, ist hier die Gefahr eines Therapieabbruchs besonders hoch. Bis vor einigen Jahren wurde nach Abschluss des Längenwachstums die Therapie teilweise irrtümlicherweise auch vonseiten der betreuenden Ärzte beendet. Inzwischen weiß man jedoch, dass nicht nur bei Patienten mit Salzverlust-AGS lebenslang das Risiko einer lebensbedrohlichen Nebennierenkrise besteht, sondern dass die Fortsetzung einer adäquaten Therapie für den Erhalt der Fertilität sowie zur Verhinderung von multiplen Komorbiditäten erforderlich ist. Die ideale Transition sieht eine enge multidisziplinäre Zusammenarbeit von Pädiatern, internistischen Endokrinologen, Urologen und gegebenenfalls Psychologen vor. Eine gemeinsame Übergangssprechstunde von pädiatrischem und internistischem Endokrinologen mit strukturierter Patientenübergabe (vergleiche „Kieler Modell“ [35]) ist die ideale Voraussetzung, um einen Bruch in der Betreuung und dadurch bedingte Komplikationen zu verhindern. Der Patient sollte die Möglichkeit haben, über den Zeitpunkt der Transition mitzuentcheiden. Bisher hängt der Erfolg der

Transition vor allem vom persönlichen Engagement der beteiligten Ärzte ab: Eine Umfrage aus dem Jahr 2002 an deutschen Universitätskliniken zeigte, dass nur 22 % aller endokrinologischen Spezialambulanzen eine Transitionssprechstunde anboten, was vor allem auf eine fehlende Vergütung des höheren Kosten- und Personalaufwandes zurückgeführt wurde [32].

Kardiovaskuläres und metabolisches Profil

Aktuelle Studien zeigen, dass Patienten mit klassischem 21-Hydroxylasemangel ein erhöhtes kardiovaskuläres und metabolisches Risikoprofil aufweisen [36]. Bisher gibt es lediglich eine Studie, die bei männlichen Patienten mit klassischem 21-Hydroxylasemangel eine im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöhte Körperfettmasse, Herzfrequenz und Insulinresistenz zeigte [37]. Dagegen zeigten 3 Studien bereits bei Kindern mindestens eine Erhöhung des systolischen, teilweise auch des diastolischen Blutdrucks im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv [38–40]. Genauso wurde bei Kindern und Jugendlichen eine Erniedrigung der Spiegel löslicher Leptinrezeptoren (sOB-R) als Zeichen einer „Leptinresistenz“ gezeigt [41]. Es wird vermutet, dass diese Störungen im Insulin- und Leptinstoffwechsel Resultat der adrenomedullären Unterfunktion beim AGS sind [42]. Studien zu Inzidenz und Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei AGS-Patienten existieren nicht, Sartorato et al. konnten jedoch eine Verdickung der Intima media zeigen, was als Surrogatparameter von Atherosklerose und Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse gewertet wird [43]. Zurzeit ist nicht bekannt, inwieweit bei Patienten mit AGS, insbesondere bei männlichen Patienten mit AGS, eine medikamentöse Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse indiziert ist [44]. Unter Umständen sind die beobachteten metabolischen und kardiovaskulären Folgen vor allem therapieinduziert und weniger durch das klassische AGS *per se* verursacht.

Knochendichte

Glukokortikoide sind die führende Ursache sekundärer Osteoporose, von der Männer mit AGS besonders betroffen zu sein scheinen [45–48]. Allgemein wird ein Zusammenhang zwischen kumulativer Glukokortikoiddosis und T-Scores diskutiert, bei Männern wird eine deutlichere Minderung der Knochendichte als bei Frauen vermutet [45–47]. Es wird vermutet, dass die Ursache dafür ein hypogonadotroper Hypogonadismus ist als Folge einer zu hohen Glukokortikoidtherapie oder durch die Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse durch einen adrenalen Hyperandrogenismus [49]. Zusätzlich kann die Testosteronproduktion durch testikuläre adrenale Resttumoren (TART) eingeschränkt sein [49–51].

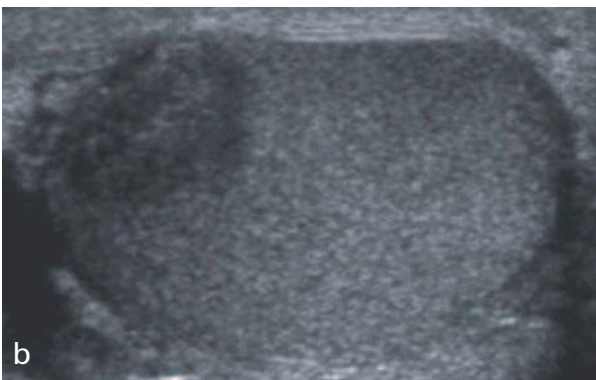
Fertilität

Ein häufiges klinisches Problem bei weiblichen wie männlichen Patienten mit AGS ist eine verminderte Fertilität. Bei Männern gibt es 2 Ursachen für eine verminderte Fertilität: ein hypogonadotroper Hypogonadismus und testikuläre adrenale Resttumoren [51]. Der hypogonadotrope Hypogonadismus kann sowohl durch eine Suppression der Gonadotropine durch eine Übertherapie mit Glukokortikoiden bedingt sein als auch durch einen adrenalen Androgenexzess

infolge mangelnder Glukokortikoidsubstitution. Darüber hinaus sind TARTs eine häufige Komplikation bei klassischem 21-Hydroxylasemangel, deren Prävalenz mit 45–94 % geschätzt wird [51, 52]. Es wird angenommen, dass TARTs aus aberranten adrenalen Zellen entstehen, die mit den deszendierenden Hoden „verschleppt“ werden und unter Stimulation durch ACTH zu Tumoren heranwachsen können [50]. TARTs schrumpfen häufig bei intensiver Glukokortikoidtherapie, teilweise treten sie jedoch auch bei adäquat therapierten Patienten auf und zeigen keine Korrelation mit Parametern der Therapiequalität beim 21-Hydroxylasemangel [53]. Zur Therapie von TART werden Dosierungen von 0,75–2,0 mg Dexamethason/Tag eingesetzt [15], was zu Nebenwirkungen führt und daher nur kurzfristig zur Fertilitätsinduktion empfohlen wird [50]. Eine hodenerhaltende operative Entfernung der Tumoren wird aktuell nur bei tumorbedingten Schmerzen empfohlen, da es dabei weder zu einer Besserung der Spermatogenese noch zu einer Normalisierung der Hypophysen-Gonaden-Achse kommt [45]. Aufgrund ihrer Lokalisation im Rete testis können TARTs erst ab einer Größe von ca. 2 cm palpiert werden, diagnostisches Mittel der Wahl ist der Ultraschall (Abb. 3) [50]. Entscheidende Differenzialdiagnose zu TARTs sind Leydig-Zelltumoren, die potenziell maligne sind (Inzidenz von malignen Hodentumoren in der allgemeinen Bevölkerung bei 3–10:100.000/Jahr) [54]. TARTs sind im Gegensatz zu Leydig-Zelltumoren benigne und treten in > 80 % der Fälle bilateral auf [50]. Therapieziel bei der Behandlung und Prävention von TARTs ist der Erhalt der Fertilität und der testikulären Testosteronproduktion. Als Ursachen für eine Subfertilität durch TART werden einerseits eine direkte mechanische Schädigung der Tubuli seminiferi diskutiert, andererseits parakrine Effekte im Hoden und eine negative Rückkopplung auf die Hypophysen-Gonaden-Achse durch eine Hormonproduktion der Tumoren [44, 55].

Abbildung
siehe
Printversion!

Abbildung 3: (a) Extreme makroskopische Hodenvergrößerung (60 ml) bei einem 15-jährigen Jungen aufgrund ausgeprägter, testikulärer adrener Resttumoren bei langjähriger Non-Compliance. **(b)** Sonographische Darstellung eines testikulären adrener Resttumors bei einem erwachsenen Patienten mit klassischem 21-Hydroxylasemangel mit Salzverlust.



Lebensqualität

Zur Lebensqualität von Männern mit 21-Hydroxylasemangel gibt es 6 Studien. Während 2 Studien eine normale bzw. sogar verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit AGS feststellen konnten [56, 57], weisen eine britische, eine norwegische und eine deutsche Untersuchung auf moderate Einschränkungen im psychosozialen Wohlbefinden der Patienten hin [23, 58, 59]. Im Gegensatz zu den durch Virilisierung verursachten Problemen bei Frauen geben Männer in erster Linie Unzufriedenheit mit Übergewicht und ihrem Sexualleben an [23, 60]. Etwa 46 % der befragten Männer einer großen britischen Studie drückten Sorgen über ihr Gewicht aus, während 38 % ihr Sexualleben kritisch bewerteten und 41 % von erektiler Dysfunktion betroffen waren [23]. Minderungen der Körpergröße treten in der Wahrnehmung der betroffenen Männer dahinter zurück [23, 60].

Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

Relevanz für die Praxis

Das AGS bei Männern beinhaltet spezifische klinische Herausforderungen. Nach Abschluss der Wachstumsphase liegt der Fokus der Therapie auf der Minimierung von Langzeitkomplikationen, insbesondere auf der Vermeidung kardiovaskulärer und metabolischer Komplikationen und dem Erhalt der Fertilität.

Literatur:

1. Arlt W, Krone N. Adult consequences of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res* 2007; 68: 158–64.
2. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365: 2125–36.
3. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 776–88.
4. Reisch N, Arlt W, Krone N. Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 73–85.
5. Concolino P, Mello E, Zuppi C, et al. Molecular diagnosis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: an update of new CYP21A2 mutations. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1057–62.
6. Frisch H, Waldhauser F, Lebl J, et al. Congenital adrenal hyperplasia: lessons from a multinational study. *Horm Res* 2002; 57 (Suppl 2): 95–101.
7. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al.; Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4133–60.
8. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, et al. Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4161–72.
9. Weise M. Patients with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased epinephrine reserve and defective glucose elevation in response to high-intensity exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 591–7.
10. Green-Golan L, Yates C, Drinkard B, et al. Patients with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased epinephrine reserve and defective glycemic control during prolonged moderate-intensity exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3019–24.
11. White PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 490–8.
12. Riepe FG, Krone N, Viemann M, et al. Management of congenital adrenal hyperplasia: results of the ESPE questionnaire. *Horm Res* 2002; 58: 196–205.
13. Krone N, Dhir V, Iverson HE, et al. Congenital adrenal hyperplasia and P450 oxidoreductase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 162–72.
14. Riepe FG, Sippell WG. Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8: 349–63.
15. Auchus RJ. Congenital adrenal hyperplasia in adults. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 210–6.
16. Speiser PW. Nonclassic adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 10: 77–82.
17. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, et al.; ESPE/LWPES CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res* 2002; 58: 188–95.

18. Weise M. Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3679–84.
19. Eugster E. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: A meta-analysis. *J Pediatr* 2001; 138: 26–32.
20. Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, et al. Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1635–9.
21. Muirhead S. Indicators of adult height outcome in classical 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 2002; 141: 247–52.
22. Tung YC, Lee JS, Tsai WY, et al. Adult height of patients with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Formos Med Assoc* 2005; 104: 133–6.
23. Arlt W, Willis DS, Wild SH, et al.; United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE). Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5110–21.
24. Van der Kamp HJ, Otten BJ, Buitenveg N, et al. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. *Arch Dis Child* 2002; 87: 139–44.
25. Grigorescu-Sido A, Bettendorf M, Schulze E, et al. Growth analysis in patients with 21-hydroxylase deficiency influence of glucocorticoid dosage, age at diagnosis, phenotype and genotype on growth and height outcome. *Horm Res* 2003; 60: 84–90.
26. Bonfig W, Pozza SB, Schmidt H, et al. Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence-based recommendation. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3882–8.
27. Manoli I, Kanaka-Gantenbein C, Voutetakis A, et al. Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 669–76.
28. Hoepffner W, Kaufhold A, Willgerodt H, et al. Patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency can achieve their target height: the Leipzig experience. *Horm Res* 2008; 70: 42–50.
29. Stikkelbroeck NM, Van't Hof-Grootenboer BA, Hermus AR, et al. Growth inhibition by glucocorticoid treatment in salt wasting 21-hydroxylase deficiency: in early infancy and (pre)puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3525–30.
30. Claahsen-van der Grinten HL. Absence of increased height velocity in the first year of life in untreated children with simple virilizing congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1205–9.
31. Bonfig W, Schwarz HP. Growth pattern of untreated boys with simple virilizing congenital adrenal hyperplasia indicates relative androgen insensitivity during the first six months of life. *Horm Res Paediatr* 2011; 75: 264–8.
32. Lausch M, Reincke M. [Transition clinics in endocrinology and diabetology for the chronically ill in Germany. A recent inquiry]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 1125–9.
33. Dorr HG, Schoff C. Congenital adrenal hyperplasia and growth hormone deficiency. Special care in transition to adulthood. *Internist (Berl)* 2009; 50: 1202, 1204, 1206 passim.
34. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, et al.; European Society of Paediatric Endocrinology. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 165–70.
35. Kruse B, Riepe FG, Krone N, et al. Congenital adrenal hyperplasia – how to improve the transition from adolescence to adult life. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 343–55.
36. Mooij CF, Kroese JM, Claahsen-van der Grinten HL, et al. Unfavorable trends in cardiovascular and metabolic risk in pediatric and adult patients with congenital adrenal hyperplasia? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 73: 137–46.
37. Falhammar H, Filipsson Nyström H, Wedell A, et al. Cardiovascular risk, metabolic profile, and body composition in adult males with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2010; 164: 285–93.
38. Williams RM, Deeb A, Ong KK, et al. Insulin sensitivity and body composition in children with classical and nonclassical congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 155–60.
39. Roche EF, Charmandari E, Dattani MT, et al. Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): a preliminary report. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 589–96.
40. Völkl TM, Simm D, Dötsch J, et al. Altered 24-hour blood pressure profiles in children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4888–95.
41. Völkl TM, Simm D, Körner A, et al. Does an altered leptin axis play a role in obesity among children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency? *Eur J Endocrinol* 2008; 160: 239–47.
42. Charmandari E, Weise M, Bornstein SR, et al. Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2114–20.
43. Sartorato P, Zulian E, Benedini S, et al. Cardiovascular risk factors and ultrasound evaluation of intima-media thickness at common carotids, carotid bulbs, and femoral and abdominal aorta arteries in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 92: 1015–8.
44. Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck NM, Otten BJ, et al. Congenital adrenal hyperplasia – Pharmacologic interventions from the prenatal phase to adulthood. *Pharmacol Ther* 2011; 132: 1–14.
45. Cameron FJ, Kaymakci B, Byrt EA, et al. Bone mineral density and body composition in congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2238–43.
46. Chakhtoura Z, Bachelot A, Samara-Boustani D, et al.; Centre des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance and Association Surrénales. Impact of total cumulative glucocorticoid dose on bone mineral density in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 879–87.
47. Sciannamblo M, Russo G, Cuccato D, et al. Reduced bone mineral density and increased bone metabolism rate in young adult patients with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4453–8.
48. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 62–70.
49. Bachelot A, Chakhtoura Z, Samara-Boustani D, et al. Bone health should be an important concern in the care of patients affected by 21 hydroxylase deficiency. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 2010: 326275.
50. Claahsen-van der Grinten HL, Hermus AR, Otten BJ. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol* 2009; 2009: 624823.
51. Reisch N, Flade L, Scherr M, et al. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1665–70.
52. Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5721–8.
53. Reisch N, Scherr M, Flade L, et al. Total adrenal volume but not testicular adrenal rest tumor volume is associated with hormonal control in patients with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2065–72.
54. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al.; European Association of Urology. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. *Eur Urol* 2011; 60: 304–19.
55. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Sweep FC, et al. Testicular tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency show functional features of adrenocortical tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3674–80.
56. Jääskeläinen, Voutilainen R. Long-term outcome of classical 21-hydroxylase deficiency: diagnosis, complications and quality of life. *Acta Paediatr* 2000; 89: 183–7.
57. Berenbaum SA, Korman Bryk K, Duck SC, et al. Psychological adjustment in children and adults with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 2004; 144: 741–6.
58. Nermoen I, Husebye ES, Svartberg J, et al. Subjective health status in men and women with congenital adrenal hyperplasia: a population-based survey in Norway. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 453–9.
59. Reisch N, Hahner S, Bleicken B, et al. Quality of life is less impaired in adults with congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency than in patients with primary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* 2011; 74: 166–73.
60. Ning C, Green-Golan L, Stratakis CA, et al. Body image in adolescents with disorders of steroidogenesis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21: 771–80.



Prof. Dr. med. Ursula Kuhnle-Krahl

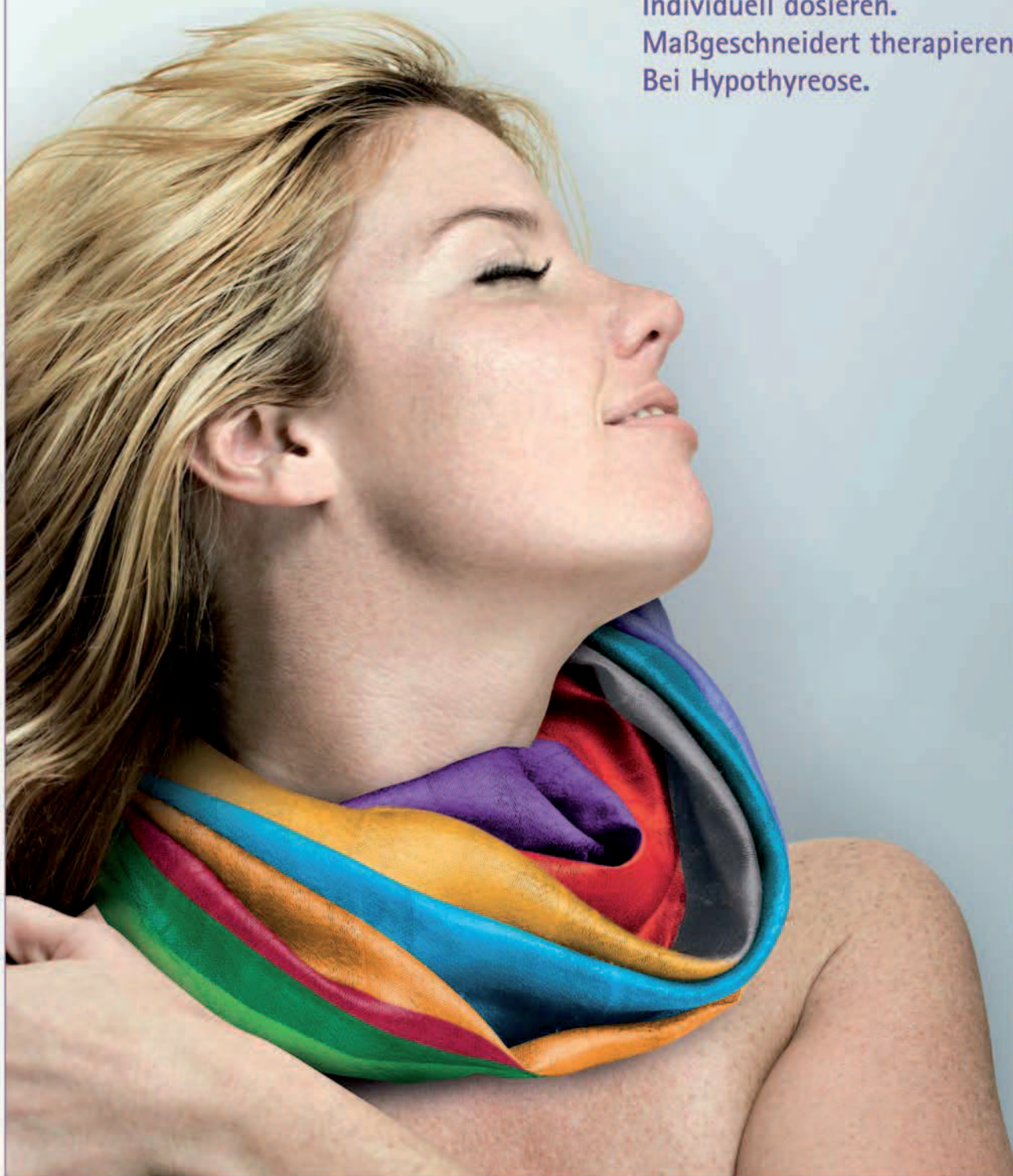
1970–1975 Studium der Medizin an der Medizinischen Fakultät in München und der Medical School in Aberdeen, UK. 1975–1981 klinische und wissenschaftliche Assistentin an der Universitätskinderklinik München und am New York Hospital, Cornell Medical School, New York, USA. 1979 Promotion in Humanmedizin, 1986 Approbation, 1988 Habilitation, 1997 Ernennung zur Professorin in Pädiatrie. 1981–1992 Assistenz- und Oberärztin an der Universitätskinderklinik München im Dr. von Haunerschen Kinderspital. 1993–1997 Professur für Pädiatrie und Endokrinologie an der Nationalen Universität in Kuala Lumpur, Malaysia. 1997–2002 Leitende Oberärztin der Kinderpoliklinik der Universitätskinderklinik München, seit 2003 Kinder- und Jugendärztin mit Schwerpunktpraxis für Endokrinologie und Diabetologie im Ärztezentrum Gauting – München – Sauerlach. 2008 und 2010 Dozentin am PanAfrikanischen Programm für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie in Nairobi, Kenia.

Schwerpunkte: Kinderendokrinologie und Diabetologie.

Euthyrox[®] – Passt einfach.

Levothyroxin

Individuell dosieren.
Maßgeschneidert therapieren.
Bei Hypothyreose.



25 µg

50 µg

75 µg

88 µg

100 µg

112 µg

125 µg

137 µg

150 µg

175 µg

200 µg

EU-10/08-CMC-08-9

Fachkurzinformation siehe Seite 46

Merck Serono

MERCK

Endokrine Hypertonie: Wie diagnostizieren?

S. Diederich

Kurzfassung: Endokrine Hypertonieformen sind die häufigsten sekundären Ursachen einer Hypertonie. Aufgrund der Prävalenz (5–13 % bei Hypertonikern) ist der primäre Hyperaldosteronismus diesbezüglich am wichtigsten. Eine entsprechende Diagnostik wird bei hypokaliämischer Hypertonie, therapieresistenter Hypertonie (≥ 3 Medikamente und RR $> 140/90$ mmHg), schwerer Hypertonie (RR $> 160/100$), bei jüngeren Patienten (< 30 Jahre) und beim adrenalen Inzidentalom (= zufällig entdeckter Nebennierentumor) empfohlen. Zum Screening wird der Quotient aus Plasma-Aldosteron- (PAC) und Plasma-Renin-Konzentration (PRC) bestimmt. Bei der Beurteilung des PAC/PRC-Quotienten sind das Einhalten von Medikamentenpausen und die assay-spezifischen Cut-off-Werte zu beachten.

Nach positivem Screeningtest muss zur Diagnosesicherung ein Kochsalz-Belastungstest durchgeführt werden. Bei Kontraindikationen/Undurchführbarkeit dieses Tests kann als alternativer Bestätigungstest eine 24-h-Urinsammlung auf Aldosteron-18-Glucuronid unter kochsalzreicher Ernährung eingesetzt werden. Nach Diagnosesicherung des primären Hyperaldosteronismus muss die Differenzialdiagnostik zwischen aldosteronproduzierendem Adenom und idiopathischem Hyperaldosteronismus erfolgen. Hierzu stehen CT oder MRT der Nebennieren und als Goldstandardtest die seitengetrennte Nebennierenvenenkatheterisierung zur Verfügung. Das Phäochromozytom ist eine seltenere Hypertonieursache, welche aber wegen erhöhter Mortalität gegen-

über essenziellen Hypertonikern und häufigen genetischen Ursachen nicht übersehen werden darf. Neben klinischen Hinweisen (anfallsartige Blutdruckkrisen und Tachykardien, Kopfschmerzen) ist die Bestimmung der freien Metanephri-
ne im Plasma ein hilfreicher Screeningtest. Weiterführende biochemische Tests sind Katecholamine und Metanephri-
ne im 24-h-Urin, Clonidin-Test und Serum-Chromogranin. Nach (!) biochemischer Diagnosesicherung erfolgt die Tumorsuche mittels CT oder MRT der Nebennieren, MIBG-Szintigraphie oder Fluoro-Dopa-PET.

Schlüsselwörter: primärer Hyperaldosteronismus, Aldosteron-Renin-Quotient, Kochsalz-Belastungstest, Nebennierenvenenkatheterisierung, Phäochromozytom, Plasma-Metanephri-
ne

Abstract: Endocrine Hypertension: Diagnostic Approaches. Endocrine diseases are the most common secondary forms of hypertension. Because of its high prevalence (5–13 % in hypertension), primary hyperaldosteronism is most important in this context. Diagnosis of this entity is recommended in hypokalemic hypertension, in therapy-resistant hypertension (≥ 3 drugs and RR $> 140/90$ mmHg), in strong hypertension (RR $> 160/100$), in younger patients < 30 years and in adrenal incidentalomas (= incidentally discovered adrenal tumours). For screening, the ratio between the plasma aldosterone (PAC) and plasma renin concentrations (PRC) should be

measured. In the assessment of the PAC/PRC ratio, the discontinuation of some antihypertensive medication and assay-specific cut-off values must be noticed.

After a positive screening test, a saline infusion test should be done as a confirmatory test. If this test is contraindicated or impracticable, 24-h urine collection for aldosterone-18-glucuronid applying a high-sodium diet can be used as an alternative confirmatory test. After confirmation of primary hyperaldosteronism differential diagnosis between aldosterone-producing adenomas and idiopathic hyperaldosteronism has to be done. For this approach, adrenal CT or MRT and adrenal vein catheterization as gold standard tests are available. Pheochromocytoma is a more uncommon cause of hypertension, but must not be overlooked because of an increased mortality and frequently underlying genetic disorders. Besides clinical hints (sudden crises of hypertension and tachycardia, headache), the determination of free metanephri-
nes in plasma is an easy and valid screening test. Additional biochemical tests are catecholamines and metanephri-
nes in 24-h urine, the clonidine test, and serum chromogranin. After (!) biochemical confirmation of pheochromocytoma, tumour search is done by adrenal CT or MRT, MIBG szintigraphy, or fluoro-dopa-PET. **J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (2): 22–8.**

Key words: primary hyperaldosteronism, aldosterone-renin-ratio, saline infusion test, adrenal vein catheterization, pheochromocytoma, plasma metanephri-
ne

■ Einleitung

In epidemiologischen Untersuchungen wird für die arterielle Hypertonie eine Prävalenz von ca. 25 % angegeben, wobei eine eindeutige Altersabhängigkeit und geographische Unterschiede zu berücksichtigen sind [1]. 10–20 % dieser Patienten haben eine sekundäre Form der Hypertonie, wobei endokrine Ursachen die häufigsten sind [2]. Grundsätzlich unterscheiden wir endokrine Erkrankungen, bei denen die Hypertonie eines der obligaten Leitsymptome ist (primärer Hyperaldosteronismus, Phäochromozytom), und Erkrankungen, bei denen die Hypertonie nur als fakultatives Symptom mit einer erhöhten Prävalenz auftritt (Cushing-Syndrom, Hypothyreose, Akromegalie, Hyperparathyroidismus). Die Erkrankungen der letztgenannten Gruppe werden aufgrund der spezifischen Klinik oder aufgrund der spezifischen Auffälligkeit im

Routinelabor (Hyperkalzämie) diagnostiziert; deshalb ist eine diesbezügliche Labordiagnostik (z. B. Dexamethason-Kurzttest) bei einem Hypertoniker nur durchzuführen, wenn eine dementsprechende klinische Symptomatik (z. B. Stammfett-sucht mit Striae rubrae) besteht [2]. Bei den endokrinen Erkrankungen mit Hypertonie als Leitsymptom tritt die Erkrankung oft ohne zusätzliche klinische Symptome auf, sodass diese Patienten nur durch ein Labor-Screening in dem großen Kollektiv der Hypertoniker entdeckt werden können [3]. Auf diese endokrinen Hypertonien im engeren Sinne wird in dieser Übersicht ausführlicher eingegangen.

■ Diagnostik des primären Hyperaldosteronismus

Der primäre Hyperaldosteronismus (PHA) gehört in die Gruppe der Mineralokortikoidhypertonie, deren Hauptcharakteristika eine gesteigerte renale Natrium- und Wasserretention mit daraus resultierender Suppression des Renins und eine verstärkte renale Kaliumausscheidung mit konsekutiver Tendenz zu niedrigen Serum-Kalium-Werten sind. Gegenüber anderen Formen der Mineralokortikoidhypertonie (Liddle-Syndrom, Hypertonie beim Cushing-Syndrom, Lakritz-assoziierte Hypertonie etc.) ist der PHA spezifisch differenzialdiagnostisch durch einen erhöhten Aldosteron-Renin-Quotienten abzugrenzen [4–6].

Eingelangt am 2. November 2011; angenommen nach Revision am 19. März 2012

Aus dem Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, internistische, gynäkologische und pädiatrische Endokrinologie, Rheumatologie, Endokrinologikum Berlin am Gendarmenmarkt, Berlin, Deutschland

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Sven Diederich, Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, internistische, gynäkologische und pädiatrische Endokrinologie, Rheumatologie, Endokrinologikum Berlin am Gendarmenmarkt, D-10117 Berlin, Friedrichstraße 76 (Q207), E-Mail: sven.diederich@endokrinologikum.com

In der Differenzialdiagnostik des PHA sind hauptsächlich 2 Formen zu unterscheiden: das operativ zu behandelnde aldosteronproduzierende Adenom (APA) und der nur medikamentös zu behandelnde idiopathische Hyperaldosteronismus (IHA). Durch das in den vergangenen Jahren propagierte Screening mittels Aldosteron-Renin-Quotienten werden gegenüber den früheren Zeiten des Hypokaliämie-Screenings (70 % APA, 20 % IHA) prozentuell mehr Patienten mit IHA (60 %) entdeckt. Da diese Entität mit bilateraler Aldosteron-Mehrsekretion therapeutisch im Gegensatz zum APA (durch Operation heilbar) weniger Potenzial liefert und zudem die Abgrenzung des IHA zur so genannten Low-Renin-Hypertonie durch keinen der Goldstandard-Tests zu treffen ist, wird dieses Vorgehen von nicht-endokrinologischen Hypertensiologen zum Teil immer noch ignoriert. Das hier dargestellte Konzept des Screenings in ausgewählten Patientengruppen (Abb. 1) erscheint aber aufgrund folgender Zusammenhänge sinnvoll und in zunehmendem Maße evidenzbasiert [7, 8]:

1. Statistisch gesehen wird man durch die Benutzung des Aldosteron-Renin-Quotienten im Vergleich zum Hypokaliämie-Screening absolut ca. 4× häufiger ein APA und ca. 30× häufiger einen IHA diagnostizieren. Dementsprechend sind auch in prospektiven Studien unter Benutzung des Aldosteron-Renin-Quotienten > 50 % der APAs normokaliämisch. Somit wird durch dieses Vorgehen das therapeutisch wichtige APA vermehrt und zudem auch früher diagnostiziert. Da die Heilung der Hypertonie durch OP beim APA von der Erkrankungsdauer abhängt, ist die frühzeitige Diagnose prognostisch vorteilhaft [9]. Die operative Therapie eines APA ist zudem auch wirtschaftlich günstiger als eine dauerhafte medikamentöse Therapie [7].
2. Patienten mit PHA haben im Vergleich zu essenziellen Hypertonikern eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität [10–12]. Zur diesbezüglichen Reduktion scheint die Entfernung

des Aldosteron-Exzesses durch OP (wie beim APA) ebenso effektiv zu sein wie die spezifische aldosteronantagonistische Therapie beim IHA [9, 13, 14]. Da zudem der Einsatz von Mineralokortikoidantagonisten bei Diagnose eines IHA andere antihypertensive Medikamente reduzieren lässt [15, 16], ist durch diese Faktoren auch die Diagnose eines IHA in der Praxis sehr wertvoll.

3. Insbesondere bei schwer einstellbaren Hypertonikern ist die Diagnose eines PHA von großer Bedeutung: In diesem Kollektiv ist der PHA mit einer Prävalenz von ca. 20 % besonders häufig [7, 8, 17]. Zudem findet man hier im Vergleich zum Gesamtkollektiv der PHA-Patienten vermehrt APAs (50 %), sodass ca. 10 % der schwer einstellbaren Patienten ein operativ behandelbares APA haben. Wenn man hier, wie heute häufig empfohlen, ohne Aldosteron-Renin-Bestimmung einfach eine Add-on-Therapie mit Spironolacton beginnt [16], übersieht man diese besonders von einer Operation profitierenden Patienten.
4. Ebenso wie bei der schwer einstellbaren Hypertonie ist bei den schwereren Hypertonieformen der PHA häufiger [18]: Hypertonie Grad 1 (< 159/99 mmHg): 2 %, Grad 2 (160–179/100–109 mmHg): 8 %, Grad 3 (> 180/110 mmHg): 13 %. Somit erscheint die Empfehlung der Diagnostik bei Hypertonie Grad 2 und 3 gerechtfertigt (Abb. 1).

Bei der Diagnostik ist besonders wichtig, dass man sich zu jedem Zeitpunkt und bei jedem Test immer an die Stufendiagnostik erinnert: (1) Screeningtests, (2) Bestätigungstests und (3) differenzialdiagnostische Tests.

Screeningtests (Abb. 1)

Ein PHA-Screening mittels Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten sollte bei ausgewählten Hypertoniepatienten-

Abbildung 1: Screening und Diagnosesicherung des primären Hyperaldosteronismus.

*Da sowohl für PRC als auch für PAC verschiedene Assays mit variierenden Normwerten bestehen, ist hier unbedingt auf die spezifischen Angaben zu achten. Für die in Deutschland relativ häufig benutzten Assays PAC (RIA; DPC, Siemens) und PRC (CLIA; Liaison, DiaSorin) gilt: Cut-off PAC/PRC > 20 [ng/l]/[ng/l], Cut-off PAC nach 2 l NaCl 0,9 % > 50 ng/l.

Umrechnungsfaktoren: PAC: [ng/l] × 2,775 = [pmol/l]; PRC [ng/l] × 1,66 = [mU/l].

Screening auf primären Hyperaldosteronismus bei folgenden Patienten:

1. Hypertonie und Hypokaliämie (< 3,8 mmol/l)
2. Hypertonie Grad 2 (160–179/100–109 mmHg) und 3 (> 180/110 mmHg)
3. Schwer einstellbare Hypertonie (≥ 3 Medikamente und RR > 140/90 mmHg)
4. Inzidentalom (= zufällig entdeckter Nebennierentumor) mit Hypertonie
5. Junger Hypertoniker (< 30 Jahre) mit positiver Familienanamnese

Medikamentenpausen beachten (Tabelle 1)

Screeningtests bezüglich primärem Hyperaldosteronismus:

Morgendliche Blutabnahme beim ambulanten sitzenden Patienten:

1. Plasma-Aldosteron (PAC) [ng/l] + Plasma-Renin-Konzentration (PRC) [ng/l]
2. Falls PRC nicht verfügbar:
Plasma-Aldosteron (PAC) [ng/l] + Plasma-Renin-Aktivität (PRA) [ng/ml/h]

PAC/PRC bzw.
PAC/PRA > Cut-off-Wert*

Bestätigungstests des primären Hyperaldosteronismus:

1. Kochsalzbelastungstest: PAC (ng/l) nach 2 l NaCl 0,9 % > Cut-off-Wert*
2. Bei Kontraindikationen/Undurchführbarkeit des Kochsalzbelastungstests:
24-h-Urin auf Aldosteron-18-Glucuronid unter oraler Kochsalzbelastung

Tabelle 1: Effekte von Antihypertensiva auf den Aldosteron-Renin-Quotienten. In der letzten Spalte ist aufgeführt, wie lange die entsprechenden Medikamente vor Durchführung des Screeningtests pausiert werden sollten. Falls Umstellen/Pausieren nicht möglich ist, sind ACE-Hemmer und Dihydropyridine relativ günstige Medikamente zum Fortführen, da hier der Effekt auf die Parameter eher gering ist.

Erhöhung des Aldosteron-Renin-Quotienten (falsch-positive Ergebnisse)

Medikamentengruppe	Effekt auf Aldosteron	Effekt auf Renin	Empfohlene Pause
Betablocker	↓	↓↓	1–2 Wochen
Imidazolinrezeptor-Agonisten (z. B. Clonidin)	↓	↓↓	1–2 Wochen

Erniedrigung des Aldosteron-Renin-Quotienten (falsch-negative Ergebnisse)

Medikamentengruppe	Effekt auf Aldosteron	Effekt auf Renin	Empfohlene Pause
Thiazid-Diuretika	↑	↑↑	1–2 Wochen
Schleifendiuretika	↔↑	↑↑	1–2 Wochen
ACE-Hemmer	↓	↑↑	1–2 Wochen
Angiotensin-Antagonisten (Sartane)	↓	↑↑	1–2 Wochen
Reninhemmer (Aliskiren)	↓	↑↑*	1–2 Wochen
Mineralokortikoid-Antagonisten (Spironolacton, Eplerenon, Amilorid etc.)	↑	↑↑	4 Wochen
Kalziumantagonisten (Dihydropyridine)	↔	↑	1–2 Wochen
Verapamil	↔	↔	–
α-Antagonisten (z. B. Doxazosin)	↔	↔	–
Dihydralazin	↔	↔	–

* Gilt für PRC. Da der Reninhemmer aufgrund des Wirkmechanismus die PRA vermindert, ist bei Messung der PRA ein falsch-hoher Aldosteron-Renin-Quotient zu erwarten.

ten (Abb. 1) und unter Berücksichtigung von Medikationspausen (Tab. 1) durchgeführt werden [3, 7, 8].

Neben den aufgeführten Antihypertensiva können Serotonin-Wiederaufnahmehemmer zu falsch-negativen und Drospirenon-haltige orale Kontrazeptiva zu falsch-positiven Befunden führen. Da die Plasma-Renin-Konzentration (PRC) in den meisten kommerziellen Labors angeboten wird und in der Präanalytik einfacher ist (keine Eiskühlung bis zum Zentrifugieren im Labor), ist sie der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) vorzuziehen [8]. Sollte man bei schwer einstellbaren Hypertonikern nicht alle empfohlenen Medikamente absetzen können, ist dem erfahrenen Kliniker manchmal eine Einschätzung unter Berücksichtigung der Medikamenteneffekte auf den Quotienten möglich (Tab. 1): Ist z. B. der Quotient unter einem ACE-Hemmer positiv, so ist der Screeningtest als positiv einzustufen. Grundsätzlich sollten aber die angegebenen Medikationspausen (Tab. 1) möglichst streng eingehalten werden, da es sonst oft zur fehlerhaften Einschätzung der Patienten kommt. Da eine Hypokaliämie zu falsch-negativen Befunden führt, muss diese vorher durch Kalium-Supplementation ausgeglichen werden. Nach positivem Screening muss die Diagnose PHA mit einem Bestätigungstest gesichert werden. Nur ca. 50 % der im Screening positiven Patienten haben nach dem Bestätigungstest wirklich einen PHA.

Bestätigungstests (Abb. 1)

Der aufgrund der Durchführbarkeit (ambulant) und der Evaluation [7, 19] primär empfohlene Bestätigungstest ist der Kochsalz-Belastungstest: Dem Patienten werden in sitzender Position zwischen 8:00 und 12:00 Uhr 2 l isotonische Kochsalzlösung infundiert (Kontraindikation: Herzinsuffizienz, Z. n. Myokardinfarkt, schwere nicht eingestellte Hypertonie). Jeweils um 8:00 und um 12:00 Uhr erfolgt eine Blutabnahme zur Bestimmung von PAC, PRC und Serum-Kortisol. 60 Minuten vor der letzten Blutabnahme sollte der Patient nicht mehr aufstehen (Toilettengang vorher). Beim nicht autonom Aldosteron sezernierenden Patienten wird PAC durch die Kochsalzinfusion supprimiert. Eine PAC oberhalb des assayspezifischen Cut-off-Werts [20] nach Infusion um 12:00 sichert spezifisch die Diagnose PHA (Abb. 1). Der Kochsalzbelastungstest sollte unter der gleichen Medikation wie der Screeningtest durchgeführt werden (Tab. 1). Ein Anstieg des Serum-Kortisols zwischen 8:00 und 12:00 Uhr weist auf Stress während der Infusion hin und sollte bei der Auswertung der Aldosteronwerte berücksichtigt werden (falsch-hohe Aldosteronwerte um 12:00 Uhr möglich).

Nur bei Kontraindikationen/Undurchführbarkeit des Kochsalz-Belastungstests ist alternativ die Bestimmung des Aldosteron-18-Glucuronids im 24-h-Urin unter oraler Kochsalzbelastung durchzuführen. Empfohlen wird hierbei die zusätzliche Gabe von 3 × 2 g NaCl/Tag zusätzlich zur normalen Ernährung (ca. 9 g NaCl/Tag) über 3 Tage, sodass eine tägliche Natriumzufuhr von ca. 260 mmol/Tag resultiert. Der aus der Literatur übernommene Cut-off-Wert wird wie folgt angegeben: Am 3. Tag der oralen Kochsalzbelastung muss Aldosteron-18-Glucuronid > 12 µg/24 h (> 33,3 nmol/d) und Urin-Natrium zur Kontrolle der Kochsalzzufuhr > 200 mmol/24 h sein. Bei Verfügbarkeit kann zusätzlich Tetrahydroaldosteron im 24-h-Urin bestimmt werden (Cut-off-Wert > 70 µg/24 h) [8].

Nach Diagnosesicherung erfolgt die Differenzialdiagnostik zwischen APA und IHA (Abb. 2).

Differenzialdiagnostische Tests (Abb. 2)

Zur Differenzialdiagnostik stehen 2 Verfahren zur Verfügung: (1) Bildgebung der Nebennieren mittels CT oder MRT (obligat) und (2) Nebennierenvenenkatheter. Der Renin-Aldosteron-Orthostasetest wird inzwischen von den meisten Experten nicht mehr empfohlen [21], da er nur bei unilateralem Tumor und Abfall des Aldosterons eine gewisse diagnostische Information liefert und zur exakten Durchführung eine stationäre Aufnahme notwendig ist.

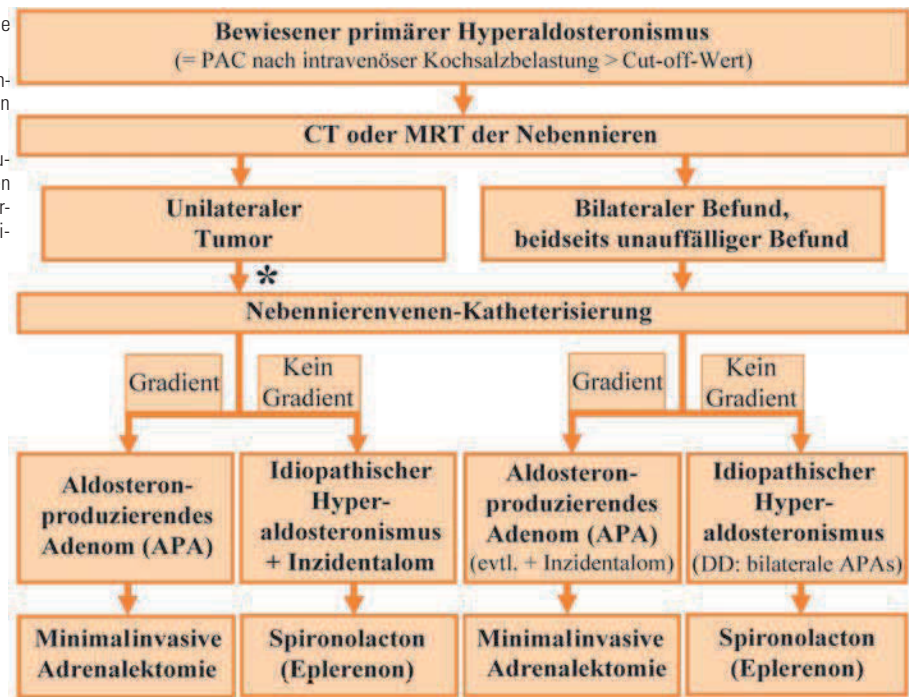
Bildgebung der Nebennieren mittels CT oder MRT

Die Sensitivität von CT oder MRT zur Entdeckung eines aldosteronproduzierenden Adenoms (APA) wird nur mit 50–80 % angegeben, da die Adenome charakteristischerweise relativ klein sind (Durchmesser 0,5–2 cm). Die Schichtdicke im CT sollte 3 mm nicht überschreiten [7, 21]. Sollte ein Patient mit bewiesenem PHA definitiv eine Operation ablehnen, ist nach Bildgebung mittels CT oder MRT direkt die antimineralokortikoide Medikation zu beginnen, da hier die Differenzierung zwischen uni- und bilateraler Aldosteron-Übersekretion keine Konsequenzen hat.

Abbildung 2: Differenzialdiagnose und -therapie des primären Hyperaldosteronismus (PHA).

PAC: Plasma-Aldosteronkonzentration. Die Nebennierenvenenkatheterisierung ist nur (!) sinnvoll, wenn eine Operation möglich ist.

* Bei Patienten < 40 Jahre kann man hier eventuell auf den Nebennierenvenenkatheter verzichten und direkt operieren, da in diesem Alter die Wahrscheinlichkeit eines Inzidentaloms in Kombination mit einem PHA sehr gering ist [21].



Nebennierenvenenkatheterisierung

Diese Untersuchung sollte nur in einem Zentrum mit entsprechender Expertise (mindestens 10 Nebennierenvenenkatheter pro Jahr) durchgeführt werden, da sonst die Erfolgsrate zu gering ist [7, 21, 22]. Die Patienten dürfen nicht mit Spironolacton vorbehandelt sein bzw. müssen zum Untersuchungszeitpunkt ein supprimiertes Renin aufweisen. Es werden jeweils 5–10 ml Blut aus der linken und der rechten Nebenniere und aus der Vena cava unterhalb und oberhalb der Einmündung der Nebennierenvenen entnommen (empfohlene Reihenfolge siehe Abbildung 3). Im Serum dieser Blutproben werden sowohl Kortisol als auch Aldosteron bestimmt (PRC wird nicht benötigt!). Die Kortisolbestimmung erfolgt zur Verifizierung der richtigen Katheterlage in den Nebennierenvenen: Die Kortisolkonzentrationen müssen in beiden Nebennierenvenen mindestens 2× höher als peripher (= Vena cava) sein (Lateralisierungsindex). Wenn dieses Kriterium nicht erfüllt ist [22], darf in der entsprechenden Blutprobe auch nicht der Aldosteron-Kortisol-Quotient gebildet werden (kein Nebennierenvenenblut!). Eine schnelle Kortisolbestimmung während der Untersuchung (Rapid Online Cortisol Assay [ROCA]) ermöglicht dem Radiologen bei Fehllage eine erneute Katheterisierung in der gleichen Untersuchung und verbessert die Lernkurve [23]. Zur Bewertung der Seitenpräferenz erfolgt die Bestimmung des Aldosteron-Kortisol-Quotienten (Lateralisierungsindex): Bei Vorliegen eines APA muss dieser Quotient mindestens 4× höher als auf der kontralateralen Seite sein, wobei der Quotient auf der kontralateralen, nicht betroffenen Seite beim APA charakteristischerweise kleiner ist als im peripheren Blut. Bei IHA ist der Quotient in keiner der beiden Nebennierenvenen deutlich höher als peripher. International wird der Nebennierenvenenkatheter häufig unter ACTH-Infusion durchgeführt. Da sich hierunter die Auswertung bezüglich Selektivitätsindex verbessert, aber hinsichtlich des Lateralisierungsindex verschlechtert [22], wird in deutschen Zentren bei zudem höherem Aufwand meistens ohne parallele ACTH-Infusion untersucht.

■ Diagnostik des Phäochromozytoms

Beim Phäochromozytom handelt es sich um einen katecholaminproduzierenden Tumor, der von intra- oder auch extra-adrenalen (= Paragangliom) chromaffinen Zellen ausgeht. Obwohl ein Phäochromozytom nur bei ca. 0,1–0,5 % der Hypertoniepatienten als Ursache zu finden ist [24, 25], ist eine sensitive Diagnostik notwendig, da diese Erkrankung aufgrund des Katecholaminexzesses potenziell lebensbedrohlich ist und ebenso wie beim PHA eine erhöhte kardiovasku-

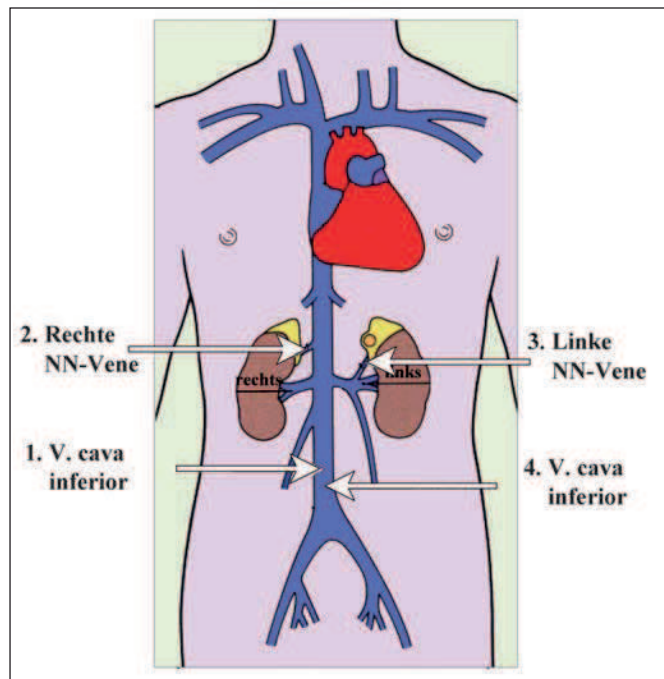


Abbildung 3: Reihenfolge der Blutabnahmen beim Nebennierenvenenkatheter: In allen Proben 1–4 werden Serum-Kortisol und -Aldosteron bestimmt. Die V. cava inferior wird am Anfang und am Ende der Untersuchung untersucht, um einen stressbedingten Kortisolanstieg während der Untersuchung zu erkennen. Hierdurch könnte eine richtige Katheterlage in einer der Nebennieren- (NN-) Venen vorgetäuscht werden.

Tabelle 2: Symptome des Phäochromozytoms

Symptom/klinisches Zeichen	Häufigkeit (%)
Hypertonie	ca. 95
– Dauerhypertonie	ca. 50
– Anfallsweise	ca. 45
Kopfschmerzen	80–95
Schweißausbrüche	65–70
Palpitationen	60–70
Wärmeintoleranz	60–70
Tremor	40–50
Blässe	40–45
Gewichtsverlust	35–40
Nervosität, Panik und Angstzustände	35–40
Pektanginöse Beschwerden, Übelkeit, Blässe, Hyperglykämie	20–50

läre Mortalität besteht [25, 26]. Das Hauptsymptom des Phäochromozytoms ist der Bluthochdruck, der als Dauerhypertonie oder anfallsweise mit hypertensiven Krisen auftritt (Tab. 2). Hypertensive Krisen können spontan, aber auch nach körperlicher Anstrengung, nach Gabe bestimmter Medikamente (z. B. Betablocker, Metoclopramid, Glukagon, ACTH) oder durch Erhöhung des intraabdominellen Drucks (z. B. beim Tasten eines Tumors oder durch Wehen) auftreten. Die durchschnittliche Dauer dieser Krisen liegt zwischen 15 und 60 Minuten [27].

Bei nachgewiesenem Bluthochdruck soll die Symptomtrias Kopfschmerzen, Schwitzen und Herzrasen eine Sensitivität von 89 % und eine Spezifität von 67 % besitzen. Für Phäochromozytome wurde die „10er-Regel“ formuliert, die durch die Beschreibung verschiedener genetischer Syndrome (Tab. 3) keine Gültigkeit mehr hat: 20–25 % (vorher 10 %) treten im Rahmen familiärer Erkrankungen auf, 20 % (vorher 10 %) sind extraadrenal, 15 % (vorher 10 %) sind bilateral, 15 % (vorher 10 %) sind bösartig, 10 % finden sich bei Kindern. Insbesondere muss bei jüngeren Patienten, positiver Familienanamnese und bei multifokalem Auftreten an eine familiäre Erkrankung gedacht werden [26, 28].

Biochemische Tests

Ein Screening bezüglich Phäochromozytom sollte aufgrund der geringen Prävalenz nicht generell bei allen Hypertonikern durchgeführt, aber bei spezieller Klinik und ausgewählten Patienten nicht vergessen werden (Abb. 4). Beim diagnostischen Vorgehen ist streng darauf zu achten, dass die Bildgebung erst nach (!) dem biochemischen Beweis des Phäochromozytoms durchzuführen ist.

In den vergangenen Jahren ist für die Bestimmung der freien Plasma-Metanephrene (= Metanephrin und Normetanephrin)

eine bessere Sensitivität als für die bisher empfohlenen Bestimmungen der freien Katecholamine oder der fraktionierten Metanephrene im 24-h-Urin gezeigt worden. Obwohl diese zunächst publizierten Daten mit einer wenig verfügbaren HPLC-Methodik durchgeführt wurden [29–31], scheinen kommerziell verfügbare Radio- oder Enzym-linked Immunoassays eine vergleichbare Sensitivität zu haben [32–35], sodass wir zum generellen Screening die Bestimmung der freien Plasma-Metanephrene empfehlen. Bei „im Graubereich“ erhöhten freien Plasma-Metanephrenen stehen als weitere Tests die Bestimmung der fraktionierten Metanephrene und der Katecholamine im 24-h-Urin [30, 36], der Clonidin-Test [37] und die Serum-Chromogranin-Bestimmung [36] zur Verfügung (Abb. 4).

Bei der Bestimmung der fraktionierten Metanephrene im Urin ist zu beachten, dass anders als bei den freien Plasma-Metanephrenen die derzeit verfügbaren Methoden sowohl freies als auch sulfatiertes Normetanephrin und Metanephrin im Urin messen. Die Sensitivität und Spezifität der Urinanalytik scheint sich durch die isolierte Messung der freien Urin-Metanephrene ähnlich wie im Plasma zu verbessern [38].

Beim Clonidin-Test werden die Plasma-Katecholamine und -Metanephrene vor und 180 Minuten nach Einnahme von 300 µg Clonidin gemessen. Der Test ist positiv, wenn Plasma-Noradrenalin (< 50 %) oder Plasma-Normetanephrin (< 40 %) nicht adäquat abgesenkt werden oder trotz Clonidin-Gabe weiter erhöht bleiben [37]. Bei der Serum-Chromogranin-Bestimmung führen Protonenpumpenhemmer und Niereninsuffizienz zu falsch-hohen Werten. Sind diese beiden wichtigen Störfaktoren ausgeschlossen, hat ein Serum-Chromogranin-Wert > 270 ng/ml eine gute Spezifität für ein Phäochromozytom [36].

Zudem ist zu beachten, dass eine Reihe von Medikamenten (z. B. trizyklische Antidepressiva, Phenoxybenzamin, Levodopa, Betablocker, Amphetamine) und Genussmitteln (Alkohol, Nikotin, Koffein) zu einer Erhöhung der endogenen Katecholamin-Sekretion führen kann und dadurch bei jeglicher Diagnostik eventuell falsch-positive Werte gemessen werden können [25]. Von relevanter klinischer Bedeutung sind hier insbesondere trizyklische Antidepressiva und Phenoxybenzamin, die Normetanephrin signifikant erhöhen [37]. Betablocker können zu einer leichten Metanephrinerhöhung führen. Genetische Testungen sollten bei positiver Familienanamnese und bei spezifischen Konstellationen (Tab. 4) auch beim sporadischen Phäochromozytom durchgeführt werden.

Differenzial- und Lokalisationsdiagnostik

Da 80 % der Phäochromozytome intraadrenal sind, wird zur primären Lokalisationsdiagnostik ein MRT oder ein CT der

Tabelle 3: Familiäre Syndrome mit Prädisposition zum Phäochromozytom/Paragangliom

Syndrom	Gen	Locus	% bei Phäo	% mit Phäo	% maligne	Bevorzugte Lokalisation
Multiple endokrine Neoplasie II	RET	10q11.2	< 5 %	50	3 %	Adrenal, häufig bilateral
Von-Hippel-Lindau-Syndrom	VHL	3p25–26	2–11 %	10–25 %	5–10 %	Adrenal, häufig bilateral
Neurofibromatose Typ 1	NF1	17q11.2	?	1–5 %	10 %	Adrenal, häufig bilateral
Paraganglioma-Syndrom Typ 1	SDHD	11q23	4–7 %	20 % ?	< 3 %	Extraadrenal, multifokal
Paraganglioma-Syndrom Typ 4	SDHB	1p35–36	3–10 %	20 % ?	50 %	Extraadrenal, multifokal

Abbildung 4: Algorithmus zur Diagnostik des Phäochromozytoms.

*Besteht klinisch trotz eines biochemischen Ausschlusses weiter der dringende Verdacht, soll man Screening-Untersuchungen wiederholen, z. B. Durchführung der 24-h-Urinsammlung direkt im Anschluss an eine „Krise“. Grundsätzlich muss jeder eingesetzte Assay detailliert hinsichtlich Präanalytik, Normbereichen und Evaluation betrachtet werden. Z. B. ist für einen in Deutschland häufig benutzten RIA für Normetanephrin ein sensitiver oberer Normbereich von 126 pg/ml (Herstellerangabe: 200 pg/ml) publiziert [32]. Das hier vorgeschlagene Vorgehen ist eine Vereinfachung, welche nach Erfahrungen in der Praxis eine gute diagnostische Treffsicherheit liefert.



Nebennieren durchgeführt. Da die sporadisch entdeckten Phäochromozytome mit einer durchschnittlichen Größe zwischen 3 und 6 cm größer als Aldosteronome (0,5–2 cm) sind, wird die Sensitivität der adrenalen Bildgebung beim Phäochromozytom (95 %) als höher als beim Conn-Syndrom (70–80 %) angegeben [25]. Wenn man jedoch bei bekannter hereditärer Form eines Phäochromozytoms eine Frühdiagnostik anstrebt, sind die entdeckten Tumoren kleiner und die Sensitivität der Bildgebung entsprechend schlechter. Bei eindeutigem unilateralem Nebennierentumor < 5 cm und keinerlei Hinweis auf familiäre Erkrankung wird eine funktionelle Bildgebung mittels MIBG-Szintigraphie nicht mehr unbedingt empfohlen [39].

Findet man in der Nebennierenbildgebung mittels CT oder MRT keinen eindeutigen Tumor, einen Tumor > 5 cm (steigendes Malignitätsrisiko) oder einen beidseitigen Befund, ist die MIBG-Szintigraphie durchzuführen: Mit einer Sensitivität zwischen 80 und 95 % und einer Spezifität von ca. 95 % können durch diese Untersuchung extraadrenale Phäochromozytome häufig lokalisiert werden. Bei Verdacht auf Malignität können Metastasen dargestellt werden. Bei bilateralem Befund kann einerseits das hormoninaktive Inzidentalom (MIBG-negativ) aufgedeckt werden, andererseits der Blick für eine bilaterale oder multilokale Erkrankung mit dann hohem Verdacht auf hereditäres Syndrom (Tab. 3) eröffnet werden. ¹²³I-MIBG ist wegen seiner hohen Gammastrahlenemission und seiner kürzeren Halbwertszeit dem ¹³¹I-MIBG vorzuziehen. Trizyklische Antidepressiva reduzieren die Gewebeaufnahme des MIBG und sollten vor dieser Diagnostik abgesetzt werden.

Bei negativem MIBG-Szintigramm ist zur Lokalisationsdiagnostik als funktionelle Bildgebung die Fluoro-Dopamin-

Tabelle 4: Empfehlungen zur genetischen Testung beim sporadischen, nicht familiär auftretenden Phäochromozytom/Paragangliom [28]. Siehe auch Tabelle 3.

Genetische Testung notwendig	Reihenfolge
Unilaterales Phäo bei Patient < 20 Jahre*	VHL > RET > SDHB = SDHD
Bilaterale Phäochromozytome*	VHL > RET > SDHB = SDHD
Sympathisches Paragangliom < 20 Jahre	VHL > SDHB > SDHD
Sympathisches Paragangliom > 20 Jahre	SDHB > VHL > SDHD
Genetische Testung optional	Reihenfolge
20–50 Jahre, unilaterales Phäo, kein Hinweis auf hereditäres Syndrom*	SDHB > VHL > SDHD >>> RET
Genetische Testung nicht notwendig	
Patient > 50 Jahre	

* Bei einer Präferenz der Plasma-/Urin-Analytik für Adrenalin/Metanephrin sollte die Diagnostik bezüglich RET vorgezogen werden.

PET-Untersuchung (eventuell in Kombination mit CT) aufgrund ihrer noch größeren Sensitivität die Methode der Wahl [29, 40].

Acknowledgement

Dieser Artikel wurde im Auftrag der Sektion Nebenniere, Steroide und Hypertonie (Sprecher: PD Dr. Martin Fassnacht) der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie erstellt.

Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis

1. Sowohl der primäre Hyperaldosteronismus als auch das Phäochromozytom haben als sekundäre Hypertonieformen eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität gegenüber essenziellen Hypertonikern. Da zudem eine spezifische und zum Teil kurative Therapie besteht, dürfen diese Diagnosen in ausgewählten Patientengruppen nicht übersehen werden.
2. Für beide Entitäten sind einfache und ambulant durchzuführende Screeningtests (Aldosteron-Renin-Quotient im Plasma, Plasma-Metanephrine) etabliert. Es muss aber auf Medikamenteneinflüsse und unterschiedliche Assays geachtet werden.
3. Für die weiterführende Diagnostik (Bestätigungstests; differenzialdiagnostische Tests, insbesondere Nebennierenvenenkatheter) ist häufig eine Kontaktaufnahme mit einem diesbezüglich erfahrenen Zentrum sinnvoll.
4. Grundsätzlich sollen Bildgebungs- und Kathetervverfahren immer erst nach (!) eindeutiger biochemischer Diagnosesicherung veranlasst werden.

Literatur:

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–23.
2. Rossi GP, Seccia TM, Pessina AC. Clinical use of laboratory tests for the identification of secondary forms of arterial hypertension. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007; 44: 1–85.
3. Schwartz GL. Screening for adrenal-endocrine hypertension: overview of accuracy and cost-effectiveness. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2011; 40: 279–94.
4. Mulatero P, Verhovez A, Morello F, et al. Diagnosis and treatment of low-renin hypertension. *Clin Endocrinol* 2007; 67: 324–34.
5. Diederich S, Mai K, Bähr V, et al. The simultaneous measurement of plasma aldosterone- and -renin-concentration allows rapid classification of all disorders of the renin-aldosterone system. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2007; 115: 433–8.
6. Bähr V, Oelkers W, Diederich S. Monogenetische Hypertonien. *Med Klin* 2003; 98: 208–17.
7. Funder J, 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.
8. Diederich S, Willenberg HS, Schirpenbach C, et al. Primary hyperaldosteronism – more common than previously thought. *MMW Fortschr Med* 2010; 152: 32–5.
9. Catena C, Colussi G, Di Fabio A, et al. Mineralocorticoid antagonists treatment versus surgery in primary aldosteronism. *Horm Metab Res* 2010; 42: 440–5.
10. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243–8.
11. Born-Fromsberg E, Reincke M, Rump LC, et al. Cardiovascular and cerebrovascular comorbidities of hypokalemic and normokalemic primary aldosteronism: results of the German Conn's registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1125–30.
12. Funder J, Reincke M. Aldosterone: a cardiovascular risk factor? *Biochim Biophys Acta* 2010; 1802: 1188–92.
13. Catena C, Colussi G, Nadalini E, et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment. *Arch Intern Med* 2008; 168: 80–5.
14. Sechi L, Colussi G, Di Fabio A, et al. Cardiovascular and renal damage in primary aldosteronism: outcomes after treatment. *Am J Hypertension* 2010; 23: 1253–60.
15. Quinkler M, Reincke M. Modern pharmacological aspects of hyperaldosteronism therapy. *Internist* 2006; 47: 953–9.
16. Jansen PM, Danser AH, Imholz BP, et al. Aldosterone-receptor antagonism in hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 680–91.
17. Amar L, Plouin PF, Streichen O. Aldosterone-producing adenoma and other surgically correctable forms of primary aldosteronism. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 9–14.
18. Mosso L, Carvajal C, González A, et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003; 42: 161–5.
19. Mulatero P, Milan A, Fallo F, et al. Comparison of confirmatory tests for the dia-

- gnosis of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2618–23.
20. Schirpenbach C, Seiler L, Maser-Gluth C, et al. Automated chemiluminescence-immunoassay for aldosterone during dynamic testing: comparison to radioimmunoassays with and without extraction steps. *Clin Chem* 2006; 52: 1749–55.
21. Mulatero P, Bertello C, Rossato D, et al. Roles of clinical criteria, computed tomography scan and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1366–71.
22. Kahn SL, Angle JF. Adrenal vein sampling. *Tech Vasc Intervent Radiol* 2010; 13: 110–25.
23. Rossato D, Bertello C, Garrone C, et al. Rapid cortisol assay during adrenal vein sampling in patients with primary aldosteronism. *Clin Chem* 2007; 53: 1968–71.
24. Eisenhofer G, Siegert G, Kotzerke J, et al. Current progress and future challenges in the biochemical diagnosis and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Horm Metab Res* 2008; 40: 329–37.
25. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, et al. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366: 665–75.
26. Scholz T, Schulz C, Klose S, et al. Diagnostic management of benign and malignant pheochromocytoma. *Exp Clin Endocrinol Metab* 2007; 115: 155–9.
27. Quinkler M, Fassnacht M, Petersenn S, et al. Pheochromocytoma: current diagnostics and treatment. *MMW Fortschr Med* 2010; 152: 36–8.
28. Jimenez C, Cote G, Arnold A, et al. Review: Should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes? *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2851–8.
29. Grossman A, Pacak K, Sawka A, et al. Biochemical diagnosis and localization of pheochromocytoma. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1073: 332–47.
30. Lee JA, Zarnegar R, Shen WT, et al. Adrenal incidentaloma, borderline elevations of urine or plasma metanephrine levels, and the "subclinical" pheochromocytoma. *Arch Surg* 2007; 142: 870–4.
31. Vacklavik J, Stejskal D, Lacnak B, et al. Free plasma metanephrines as a screening test for pheochromocytoma in low risk patients. *J Hypertens* 2007; 25: 1427–31.
32. Unger N, Pitt C, Schmidt IL, et al. Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 409–17.
33. Unger N, Deutschbein T, Walz MK, et al. The value of immunoassays for metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytomas. *Horm Metab Res* 2009; 41: 676–9.
34. Deutschbein T, Unger N, Jaeger A, et al. Influence of various confounding variables and storage conditions on metanephrine and normetanephrine levels in plasma. *Clin Endocrinol* 2010; 73: 153–60.
35. Procopiou M, Finney H, Akssar SA, et al. Evaluation of an enzyme immunoassay for plasma-free metanephrines in the diagnosis of catecholamine-secreting tumors. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 131–40.
36. Algeciras-Schimnich A, Preissner CM, Young WF, et al. Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrines follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 91–5.
37. Eisenhofer G, Goldstein DS, McClellan MW, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: How to distinguish true from false-positive tests results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2656–66.
38. Boyle JG, Davidson DF, Perry CG, et al. Comparison of diagnostic accuracy of urinary free metanephrines, vanillyl mandelic acid and catecholamines for diagnosis of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4602–8.
39. Greenblatt DY, Shenker Y, Chen H. The utility of metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in patients with pheochromocytomas. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 900–5.
40. Fottner C, Helisch A, Anlauf M, et al. 6-Fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to I-metaiodobenzyl-guanidine scintigraphy in the detection of extraadrenal and hereditary pheochromocytomas and paragangliomas: correlation with vesicular monoamine transporter expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2800–10.



PD Dr. med. Sven Diederich

Geboren 1962. 1982–1987 Studium der Zahnmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und 1987–1992 Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin. 1994 Approbation und Promotion. 1999 Facharzt für Innere Medizin. 2002 Schwerpunktbezeichnung Endokrinologie und Diabetologie DDG. 2004 Habilitation. 2005 Weiterbildungsbefugnis Endokrinologie, 2006 Zusatzbezeichnung Andrologie, 2007 Weiterbildungsbefugnis Innere Medizin und Allgemeinmedizin.

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

Die respiratorische Katastrophe des adipösen Patienten

T. Staudinger

Kurzfassung: Beim morbid adipösen Patienten besteht neben der Neigung zu Atelektasen einerseits eine restriktive Lungenerkrankung mit herabgesetzten Lungenvolumina und damit einer deutlich reduzierten Reservekapazität, andererseits das Bild einer chronischen Obstruktion. Der Sauerstoffpartialdruck ist erniedrigt und es liegt häufig eine chronische Hyperkapnie vor. Diese Veränderungen bewirken eine Atmung unter submaximaler Heranziehung kompensatorischer Mechanismen, sodass ein zusätzlicher Trigger, wie z. B. eine Infektion, Bettlägerigkeit oder ein anderer akut krankhafter Prozess, rasch zu einer völligen und lebensbedrohlichen Dekompensation des respiratorischen Systems führen kann. Obwohl adipöse Patienten bei kritischer Erkrankung eine bessere Prognose als Normal- und Untergewichtige haben (so genanntes „Obesity Paradoxon“), leiden morbid Adipöse (BMI > 40) an zahlreichen Komorbiditäten, die diesen Effekt wieder zunichtemachen. Spezielle therapeutische Maßnahmen bei respiratorischen Krisen sind eine adäquate Lagerung (Vermeidung von Flach- und Kopftieflage, durchgehende Oberkörperhochlagerung bei beatmungspflichtigem Lungenversagen Bauchlagerung), die Verwendung von auf das erhöhte Körpergewicht abgestimmten Materialien wie Spezialbetten, Stühlen und Instrumenten, sowie eine Beatmungstherapie mit adäquat ho-

hem „Positive End-Expiratory Pressure“ (PEEP) nach entsprechend gut vorbereiteter endotrachealer Intubation (Aspirationsprophylaxe, Positionierung) unter Einbeziehung von Spontanatmungsanteilen und unter Berücksichtigung des idealen (nicht absoluten!) Körpergewichts für die Berechnung der Atemzugsvolumina. Dem Wissen um pathophysiologische Veränderungen und spezifische Therapiemaßnahmen bei respiratorischer Insuffizienz kommt im Rahmen des Managements eines Patienten mit Adipositas permagna eine entscheidende Rolle zu und es trägt mit Sicherheit dazu bei, das akute Problem erfolgreich und komplikationsarm zu beherrschen.

Schlüsselwörter: Adipositas permagna, respiratorische Krise, kritische Erkrankung, Beatmung, Lagerung

Abstract: Respiratory Crisis in Obese Patients. Pathophysiologic changes of the respiratory system in morbidly obese patients include the development of atelectases, restrictive changes leading to reduced lung capacities including low residual capacity as well as changes resembling chronic obstructive pulmonary disease. Oxygen tension is low and often chronic

hypercapnia is present. These changes lead to borderline respiratory performance at imminent risk of decompensation. Triggers like infections, bed rest, or any other further impairment of health status may rapidly lead to life-threatening decompensation of the respiratory system. In critically ill patients, obesity is associated with a favourable outcome („obesity paradoxon“), at a BMI > 40 this effect is however undone by the presence of co-morbidities. Specific therapeutic measures are avoidance of flat supine or Trendelenburg position, continuing semi-recumbent position or even prone position in mechanically ventilated patients, the use of specifically designed equipment such as beds, chairs or instruments, mechanical ventilation using adequately high PEEP levels, calculation of tidal volumes according to the ideal (not absolute!) body weight as well as permission of spontaneous ventilation. The knowledge about pathophysiologic changes and specific therapeutic measures is a crucial prerequisite for the management of patients suffering from morbid obesity and may contribute to avoid complications and successfully cope with the acute crisis. **J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (2): 30–4.**

Key words: obesity, respiratory crisis, critical illness, ventilation, positioning

■ Einleitung

Die Adipositas wird nach WHO entsprechend dem Body-Mass-Index (BMI; Tab. 1) eingeteilt, wobei die Adipositas permagna oder morbide Adipositas mit einem BMI > 40 dem Grad III nach WHO entspricht. Im Folgenden wird unter dem Begriff „Adipositas“ insbesondere dieses Patientengut verstanden. In den Industrieländern wurde in den vergangenen Jahrzehnten eine Entwicklung deutlich, die eine prozentuelle Zunahme des Anteils der Übergewichtigen mit einem BMI von 30–35 an der Gesamtbevölkerung zeigt [1]. Dies ist auch in Österreich der Fall und gilt für Frauen und Männer (Abb. 1) [2]. Daraus folgt eine zunehmende Konfrontation der medizinischen Einrichtungen mit massiv übergewichtigen Patienten und ihren komplexen Problemen. Zur „respiratorischen Katastrophe“ kommt es dann, wenn das prekäre Zusammenspiel kompensatorischer Mechanismen nicht mehr ausreicht, um die aufgrund physiologischer Veränderungen grenzwertig belastete Atempumpe und Gasaustauschfunktion aufrechtzuerhalten, und das System gleichermaßen implodiert. Das Verständnis der

pathophysiologischen Änderungen und das Wissen um spezifische therapeutische Maßnahmen sind die Voraussetzung, um adäquat und erfolgreich gegensteuern zu können.

■ Pathophysiologische Veränderungen bei Adipositas permagna

Die physiologischen Veränderungen, die mit morbidem Fettleibigkeit einhergehen, sind vielfältig und haben direkte oder als Komorbiditäten indirekte Auswirkungen auf das respiratorische System.

Respiratorisches System

Der ausgeprägte Zwerchfellhochstand führt zu einer Verminderung sämtlicher Lungenvolumina. Ursachen sind einerseits

Tabelle 1: Einteilung der Adipositas nach WHO.

Kategorie (nach WHO)	BMI (kg/m ²)	Gewicht bei Größe 175 cm (kg)
Normalgewicht	18,5–24,9	57–77
Übergewicht (Präadipositas)	25–29,9	77–92
Adipositas Grad I	30–34,9	92–107
Adipositas Grad II	35–39,9	107–123
Adipositas Grad III (Adipositas permagna oder morbide Adipositas)	> 40	> 123

Eingelangt am 30. September 2011; angenommen nach Revision am 19. März 2012; Pre-Publishing Online am 17. April 2012

Aus der Intensivstation, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Staudinger, Intensivstation, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: thomas.staudinger@meduniwien.ac.at

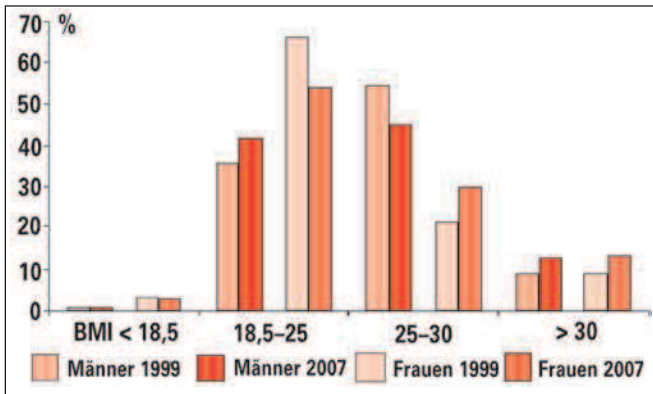


Abbildung 1: Body-Mass-Index (BMI) österreichischer Männer und Frauen im Vergleich 1999 und 2007. Erstellt nach Daten aus [2].

der erhöhte Druck des Abdomens auf das Diaphragma, insbesondere in liegender Position, andererseits der hohe Anteil an viszeralem Fettgewebe mit konsekutiver Vergrößerung des intrabdominellen Volumens. Der BMI korreliert negativ mit den Lungenvolumina, insbesondere dem expiratorischen Reservevolumen [3] sowie dem Gasaustausch, sodass Anpassungen an eine erhöhte Leistungsanforderung nur mehr eingeschränkt möglich sind [4, 5].

Die Verdickung der Brustwand führt zu einer deutlich herabgesetzten Thoraxwandcompliance und damit zu einer Einschränkung der inspiratorischen Lungendehnung im Sinne einer Restriktion. Eine sich häufig entwickelnde Kyphose der Brustwirbelsäule trägt zu den restriktiven Veränderungen bei [6].

Die Kombination aus restriktiven Veränderungen und Zwerchfellhochstand führt beim liegenden Patienten in Kombination mit dem zunehmenden Druck des Abdomens nach oben und dem schwerkraftabhängigen Druck der Thoraxwand und der Mediastinalorgane auf die dorsalen Anteile der Lunge zur Entstehung ausgeprägter Atelektasen [7].

Der erhöhte Druck der Thoraxwand und des Abdomens auf das Lungengewebe führt zu einer Abnahme des transpulmonalen Drucks (= Druckdifferenz zwischen Pleuraspalt und Alveole, der Kraft entsprechend, mit der die Alveolen offen gehalten werden) und damit zu einer Erhöhung des so genannten „critical closing volume“, d. h. dass die kleinen Atemwege bei Unterschreitung dieses Lungenvolumens kollabieren [5]. Atelektasen und eine expiratorische Flussbehinderung durch die Verengung der Bronchiolen sind die Folge [8]. Es entsteht damit zusätzlich zu den restriktiven Veränderungen das Bild einer chronischen Obstruktion und durch die Behinderung der Ausatmung die Ausbildung eines „Intrinsic“ oder „Auto-PEEP“, d. h. einer chronischen Überblähung der Lunge. Dies wiederum hat eine weitere intrathorakale Druckerhöhung mit konsekutiv herabgesetzter diastolischer Füllung des Herzens und eine Erhöhung der Atemarbeit durch Abflachung des Zwerchfells, unphysiologische „Geradestellung“ und damit Umformung des knöchernen Thorax und erhöhte „Vorspannung“ der Atemhilfsmuskulatur zur Folge [9, 10]. In voller Ausprägung entsteht oft ein obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom, *in extremis* ein „Pickwick-Syndrom“ [11].

Komorbiditäten

Fast die Hälfte aller morbid adipösen Patienten leidet an arterieller Hypertonie [12]. Kardiale Fetteinlagerung fördert die

Tabelle 2: Pathophysiologische Veränderungen bei Adipositas permagna

Veränderung	Führt zu
Verdickte Brustwand (Fettgewebe!)	Thoraxcompliance ↓, Restriktion
Kyphose der Brustwirbelsäule	Restriktion
Atelektasen (v. a. im Liegen)	Lungencompliance ↓
Abdominelles/viszerales Fett ↑	Zwerchfellhochstand → Lungenvolumen ↓
Transpulmonaler Druck ↓	Endexpiratorischer Kollaps der kleinen Atemwege → Intrinsic PEEP

Neigung zu Herzrhythmusstörungen, häufig liegen auch eine reduzierte Linksventrikelfunktion und eine myokardiale Hypertrophie vor [13, 14]. Erhöhter pulmonaler Druck führt zu Rechtsherzbelastung. Ein mehr oder weniger ausgeprägtes Metabolisches Syndrom mit oder ohne manifesten Diabetes mellitus ist bei Patienten mit BMI > 40 regelhaft anzutreffen. Hyperlipidämie und die erhöhte Inzidenz von Nikotinabusus prädisponieren zu arterieller Verschlusskrankheit [15]. Hautdefekte, Intertrigo und Decubiti aufgrund der eingeschränkten Mobilität stellen Infektionsherde dar.

Zusammengefasst besteht also beim morbid adipösen Patienten neben der Neigung zu Atelektasen einerseits eine restriktive Lungenerkrankung mit herabgesetzten Lungenvolumina und damit einer deutlich reduzierten Reservekapazität, andererseits das Bild einer chronischen Obstruktion. Der Sauerstoffpartialdruck ist erniedrigt und es liegt häufig eine chronische Hyperkapnie vor. Diese Veränderungen bewirken eine Atmung unter submaximaler Heranziehung kompensatorischer Mechanismen, sodass ein zusätzlicher Trigger, wie z. B. eine Infektion, Bettlägerigkeit oder ein anderer akut krankhafter Prozess, rasch zu einer völligen und lebensbedrohlichen Dekompensation des respiratorischen Systems führen kann. Tabelle 2 fasst die wichtigsten Veränderungen der Physiologie beim morbid Übergewichtigen zusammen.

■ Das „Obesity Paradoxon“

Mehrere Untersuchungen an Intensivpatienten haben paradoxerweise ein besseres Überleben mit steigendem BMI gezeigt, anders ausgedrückt haben also übergewichtige Patienten eine bessere Chance, eine schwere akute Krankheit zu überstehen [16]. Eine definitive Erklärung für dieses „Obesity Paradoxon“ gibt es nicht, allerdings existiert eine Reihe von Untersuchungen, deren Ergebnisse manche Theorien hinsichtlich dieses Phänomens stützen [17, 18]. Tabelle 3 zeigt einige Hypothesen auf. Es muss allerdings klar festgehalten werden, dass der „Prognosevorteil“ des übergewichtigen Patienten ab einem höheren BMI wieder abnimmt und ab einem BMI von ca. 40 quasi in das Gegenteil umschwenkt. Morbid adipöse, kritisch kranke Patienten haben demnach eine deutlich schlechtere Prognose (Abb. 2).

■ Die „respiratorische Katastrophe“

Die prekäre respiratorische Situation des schwer übergewichtigen Patienten kann durch zusätzliche Probleme („Trig-

Tabelle 3: Mögliche Ursachen des „Obesity Paradoxon“

- Höhere Energiespeicher
- Höhere Muskelmasse
- Besserer Appetit
- Bessere hämodynamische Stabilität
- Abgeschwächte Stressreaktion
- Verbesserte Endotoxinelimination durch zirkulierende Lipoproteine
- Protektive Lipidmediatoren
- Vermehrte Freisetzung anti-inflammatorischer Zytokine (IL-10, sTNF α -R)
- Verbesserte humorale Immunität
- Bestehende Medikation, z. B. mit ASS, Statinen, etc.

Abbildung
siehe
Printversion!

Abbildung 2: Zusammenhang zwischen Body-Mass-Index (BMI) und Prognose in der Intensivmedizin. Die gestrichelten Linien begrenzen in etwa den „Optimalbereich“. Mod. nach [18].

ger“) dekompensieren und im Extremfall auch im Rahmen relativ harmlos anmutender Krisen zu lebensbedrohlichen Zustandsbildern führen. Ein gutes Beispiel sind Berichte über Patienten, die für kleine Eingriffe oder diagnostische Untersuchungen wie Computertomographie flach auf dem Rücken gelagert wurden, was durch fulminante Atelektasenbildung der Lunge und kardiale Dekompensation zu Atemstillstand, Herzstillstand und letztlich Tod führte („Obesity Supine Death Syndrome“) [19]. Häufige Trigger im Zusammenhang mit den angeführten Komorbiditäten können kardiovaskuläre Ereignisse, Infektionen, Exazerbationen einer „Chronic Obstructive Pulmonary Disease“ (COPD), operative Eingriffe oder alle mit längerdauernder Immobilisation einhergehenden Situationen sein. Beim morbid adipösen Patienten muss das therapeutische Management zusätzlich das dekompressionsgefährdete respiratorische Zustandsbild in Betracht ziehen und eine das bestehende Krankheitsbild aggravierende oder eine gar akut lebensbedrohliche Situation zu vermeiden trachten oder zumindest auf eine solche vorbereitet sein.

■ Spezielle therapeutische Aspekte: Equipment

Die Versorgung von Patienten weit jenseits der 150-kg-Grenze stößt manchmal auf ganz banale Hindernisse: Viele Einrichtungsgegenstände und Geräte eines Krankenhauses sind für Masse und Gewicht dieser Patienten nicht geeignet. In den vergangenen Jahren hat die Industrie auf den Mehrbedarf in dieser „Gewichtsklasse“ reagiert und bietet spezielle bariatrische Produktlinien für adipöse Patienten an. Krankenhaus-

Tabelle 4: Berechnung des idealen Körpergewichts

- Männer: (Größe [cm] – 152,4) $\times$ 0,91 + 50
- Frauen: (Größe [cm] – 152,4) $\times$ 0,91 + 45,5
- Vereinfachte Alternativformel: $22 \times (\text{Größe [m]})^2$

betten, OP- und CT-Tische, Lehn-, Roll- oder Leibstühle sind in ihren „normalen“ Ausführungen nicht geeignet. Spezielle Betten mit Weichlagerungssystem und elektrischer Steuerung erleichtern Lagerung und Mobilisierung, CT-Tische, üblicherweise für 150 kg oder etwas mehr zugelassen, werden für größere Gewichte ausgelegt und spezielle Stühle angeboten. Wesentlich erscheinen also die Verfügbarkeit und die entsprechende Vorbereitung dieser Produkte, um im Bedarfsfall mühsame Improvisation und durchaus gefährliche Situationen – für Patienten und Personal! – zu vermeiden.

■ Spezielle therapeutische Aspekte: Supportive Therapie des respiratorischen Versagens

Die Zielsetzung spezifischer supportiver Therapiemaßnahmen ist stets die Vermeidung von Atelektasen, die Wiedergewinnung atelektatischer Lungenbezirke für den Gasaustausch („Rekrutierung“) und die Erleichterung der Atemarbeit. Erschwerend ist oft die eingeschränkte bildgebende Diagnostik, da angefangen vom simplen Bett-Thoraxröntgen und Ultraschallverfahren bis hin zur CT- und MR-Diagnostik Qualität und Durchführbarkeit durch die Körperfülle leiden.

Endotracheale Intubation

Diese ist immer *a priori* als schwierige Intubation zu betrachten. Der Halsumfang ist ein brauchbarer Parameter zur Abschätzung von Intubationsproblemen [20]. Da eine erhöhte Gefahr von Regurgitation auch beim „nüchternen“ Patienten besteht, sollte immer eine „Rapid Sequence Intubation“ durchgeführt werden, um Aspiration zu verhindern. Die bevorzugte Lagerung zur Intubation ist die so genannte „Ramp Position“, d. h. Oberkörperhochlagerung ohne wesentliche Kopfüberstreckung [6]. Entsprechendes Equipment für Notfallsituationen (alternative Intubationsmethoden, fiberoptisches Bronchoskop) sollte bereit stehen.

Tidalvolumen

So wie beim Normalgewichtigen gilt als Ziel-Tidalvolumen 6 ml/kg ideales Körpergewicht. Besonderer Nachdruck muss in diesem Zusammenhang dem Wort „ideal“ verliehen werden, da das Lungenvolumen eben nicht mit dem Fettvolumen zunimmt, sondern dem eines Normalgewichtigen entspricht. Würde man sich am absoluten Körpergewicht orientieren, würde man diese Patienten mit viel zu hohen Volumina beatmen und die Entwicklung eines ventilatorassoziierten Lungenschadens begünstigen [21]. Die Berechnung des idealen Körpergewichts zeigt Tabelle 4 [22].

PEEP und Rekrutierungsmanöver

Ein adäquat hoher PEEP ist die wichtigste Maßnahme in der Beatmungsstrategie des adipösen Patienten und bewirkt

- verbesserte Oxygenierung,
- Atelektaseprophylaxe,
- Rekrutierung atelektatischer Lungenbezirke,

- Stabilisierung und Prophylaxe des endexpiratorischen Kollapses der kleinen Atemwege,
- Erleichterung der Atemarbeit beim spontan atmenden obstruktiven Patienten mit Intrinsic PEEP sowie eine
- Erhöhung des funktionellen Residualvolumens und damit Verringerung des Zwerchfellhochstands.

Die Höhe des PEEP hängt von individuellen Faktoren, der Rekrutierbarkeit der Lunge und der Schwere des Lungenversagens ab. Als Faustregel kann jedoch davon ausgegangen werden, dass bei massiv adipösen Patienten der PEEP nie < 10 cm H₂O sinken sollte, auch nicht im Rahmen des Weaning-Prozesses [23, 24].

So genannte „Recruitment-Manöver“ (kurzzeitige Beatmung mit sehr hohen Beatmungsdrücken und PEEP-Niveaus) können als Rescue-Manöver zur Wiedereröffnung atelektatischer Lungenbezirke in der Hand des Erfahrenen Sinn machen [25].

Spontanatmung

Die Ermöglichung von Spontanatmungsanteilen im Rahmen des Beatmungsregimes [26]

- verhindert die Atrophie der Zwerchfelmuskulatur,
- führt zur Auflösung basaler zwerchfellnaher Atelektasen, die besonders beim adipösen Patienten durch die aktive Zwerchfellkontraktion ausgeprägt zu finden sind,
- verbessert den Gasaustausch,
- vermindert den Katecholamin- und Sedierungsbedarf und
- verkürzt die Beatmungs- und Liegedauer auf der Intensivstation.

■ Extrakorporale Lungenunterstützungsverfahren

Im Extremfall qualifizieren auch morbid adipöse Patienten für extrakorporale Gasaustauschverfahren. Obwohl Adipositas permagna in der Regel als Kontraindikation für die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) oder die pumpenlose CO₂-Elimination (z. B. mittels „Interventional Lung Assist“ [ILA]) angesehen wird, häufen sich Fallberichte über den erfolgreichen Einsatz dieser Verfahren [27]. Wenig invasiven CO₂-Eliminationsverfahren wie der ILA könnte aufgrund der eingeschränkten Atemkraft, des häufig *a priori* erhöhten PaCO₂ und der obstruktiven Probleme des adipösen Patienten vor allem im Rahmen des Weanings besondere Bedeutung zukommen, allerdings fehlen hierzu publizierte Daten.

Lagerungstherapie

Lagerungstherapie ist eine wesentliche Säule der respiratorischen Unterstützung des ateminsuffizienten adipösen Patienten und hat großen Einfluss auf die Atemfunktion. Kontinuierliche Rotationsverfahren in speziellen Betten verbieten sich in der Regel aufgrund der Gewichtslimitation der Systeme, in erster Linie spielen die Oberkörperhochlagerung und Bauchlage eine Rolle. Es gelten folgende Empfehlungen für die Lagerungstherapie morbid adipöser Patienten [28]:

- Strikte Vermeidung flacher Rückenlage! Diese kann aufgrund des plötzlichen Aufwärtsshifts des Zwerchfells, des vermehrten Rückstroms von venösem Blut zum Herzen und der Ausbildung von basalen Atelektasen zu massiven respiratorischen und hämodynamischen Problemen führen, im Extremfall sogar bis zum Herzstillstand. Todesfälle wurden beschrieben.
- Ist eine flache Rückenlagerung nicht zu vermeiden, sollten prophylaktisch der PEEP und eventuell auch die Tidalvolumina erhöht werden, um das oben beschriebene Syndrom zu vermeiden. Ein kontinuierliches Monitoring ist selbstverständlich zu gewährleisten!
- Die Lagerung der Patienten sollte aufgrund ihres Körpervolumens, ihres Gewichts (Schonung des Personals!) und der hohen Gefahr von Hautdefekten in speziellen Bettssystemen erfolgen, die neben Weichlagerung auch eine umfangreiche Palette an Positionsänderungen bieten.
- Die Standardlagerung ist die Oberkörperhochlagerung bei 30–45°. Diese kann durch halbsitzende Position, besser aber noch durch Anti-Trendelenburg-Lagerung oder die so genannte „Beach-Chair-Lagerung“ erreicht werden, wobei bei letzteren die Beine abgesenkt und dadurch das Abdomen entlastet werden.
- Bauchlagerung ist grundsätzlich möglich, wobei die so genannte „inkomplette“ Bauchlagerung im Winkel von 135° vorzuziehen ist. Eine komplette, um 180° gedrehte Bauchlagerung ist aufgrund der abdominalen Physiognomie in der Regel nur schwer zu verwirklichen. Inkomplette Bauchlagerung führt im Vergleich zur kompletten zu einem geringeren, jedoch gegenüber der Rückenlage ebenfalls signifikant verbesserten Gasaustausch.

■ Relevanz für die Praxis

Dem Wissen um pathophysiologische Veränderungen und spezifische Therapiemaßnahmen bei respiratorischer Insuffizienz kommt im Rahmen des Managements eines Patienten mit Adipositas permagna eine entscheidende Rolle zu und es trägt mit Sicherheit dazu bei, das akute Problem erfolgreich und komplikationsarm zu beherrschen. Zur Vermeidung lebensbedrohlicher respiratorischer Krisen können auch im Vorfeld der Intensivstation relativ einfache Maßnahmen beitragen:

- Strikte Vermeidung der Flach- oder Kopftieflage
- Bereitstellung eines adäquaten Equipments
- Aufklärung des Behandlungsteams über spezielle Aspekte dieser Patientengruppe

Positive Erfahrungen tragen nicht zuletzt zum Abbau oft vorhandener Vorurteile gegenüber diesem speziellen Patientengut bei.

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. World Health Organization Global Infobase. <https://apps.who.int/infobase/>
2. Statistik Austria. Verteilung des Body Mass Index (BMI) nach Alter und Geschlecht im Vergleich der Jahre 1999 und 2006/07. 2008. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/bmi_body_mass_index/025420.html [gesehen 23.03.2012].
3. Biring MS, Lewis MI, Liu JI, et al. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci* 1999; 318: 293–7.
4. Costa D, Barbalho MC, Miguel GP, et al. The impact of obesity on pulmonary function in adult women. *Clinics* 2008; 63: 719–24.
5. Zavrosky GS, Hoffman SL. Pulmonary gas exchange in the morbidly obese. *Obes Rev* 2008; 9: 326–39.
6. Lewandowski K, Turinsky S. Beatmung von Patienten mit Adipositas per magna in Anästhesie und Intensivmedizin. *Anaesthesist* 2008; 57: 1015–34.
7. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, et al. Total respiratory system, lung, and chest wall mechanics in sedated-paralyzed postoperative morbidly obese patients. *Chest* 1996; 109: 144–51.
8. Eichenberger A, Proietti S, Wicky S, et al. Morbid obesity and postoperative pulmonary atelectasis: an underestimated problem. *Anesth Analg* 2002; 95: 1788–92.
9. Pankow W, Podszus T, Gutheil T, et al. Expiratory flow limitation and intrinsic positive end-expiratory pressure in obesity. *J Appl Physiol* 1998; 85: 1236–43.
10. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I, et al. Respiratory system mechanics in sedated, paralyzed, morbidly obese patients. *J Appl Physiol* 1997; 82: 811–8.

11. Al Lawati NM, Patel SR, Ayas NT. Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51: 285–93.
12. Scholze J, Patschan S, Dörffel Y, et al. Therapie des adipösen Hypertonikers. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 2645–50.
13. Balsaver AM, Morales AR, Whitehouse FW. Fat infiltration of myocardium as a cause of cardiac conduction defect. *Am J Cardiol* 1967; 19: 261–5.
14. Kannel WB, Plehn JF, Cupples LA. Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. *Am Heart J* 1988; 115: 869–75.
15. McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT, et al. Relation of glycohemoglobin and adiposity to atherosclerosis in youth. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 431–40.
16. Akinnusi ME, Pineda LA, El Solh AA. Effect of obesity on intensive care morbidity and mortality: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008; 36: 151–8.
17. Druml W. ICU patients: fatter is better? *Intensive Care Med* 2008; 34: 1961–3.
18. Hiesmayr M, Druml W. „The fatter – the better?“ – Bietet eine hohe Körpermasse bei Akutpatienten einen Überlebensvorteil? *Wien Klin Wochenschr* 2010; 122: 8–10.
19. Tsueda K, Debrand M, Zeok SS, et al. Obesity supine death syndrome: reports of two morbidly obese patients. *Anesth Analg* 1979; 58: 345–7.
20. Brodsky JB, Lemmens HJ, Brock Utne JG. Morbid obesity and tracheal intubation. *Anesth Analg* 2002; 94: 732–6.
21. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal

volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342: 1301–8.

22. Lemmens HJM, Brodsky JB, Bernstein DP. Estimating ideal body weight – a new formula. *Obes Surg* 2005; 15: 1082–3.
23. Pelosi P, Ravagnan I, Giurati G, et al. Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during anesthesia and paralysis. *Anesthesiology* 1999; 91: 1221–31.
24. Erlandsson K, Odenstedt H, Lundin S, et al. Positive end-expiratory pressure optimization using electric impedance tomography in morbidly obese patients during laparoscopic gastric bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 833–9.
25. Whalen FX, Gajic O, Thompson GB, et al. The effects of the alveolar recruitment

maneuver and positive end-expiratory pressure on arterial oxygenation during laparoscopic bariatric surgery. *Anesth Analg* 2006; 102: 298–305.

26. Putensen C, Zech S, Wrigge H, et al. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilatory support in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 43–9.
27. Mongero LB, Beck JR, Charette KA, et al. Respiratory failure of two gastric bypass patients and subsequent rescue with extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion* 2006; 21: 73–6.
28. Lewandowski K, Lewandowski M. Lagerungstherapie des Patienten mit Adipositas per magna in der Intensivmedizin. In: Bein T (Hrsg). Lagerungstherapie in der Intensivmedizin. 1. Aufl. Verlag Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin, 2009; 109–38.



Ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Staudinger

Geboren 1966. 1984–1992 Medizinstudium an der Universität Wien. 1993–1999 Assistenzarzt an der Universitätsklinik für Innere Medizin, 1999 Facharzt Diplom Innere Medizin, 2001 Verleihung der Venia docendi für Innere Medizin, 2004 Zusatzfacharzt Diplom für Intensivmedizin. Zurzeit Leiter der Intensivstation 13.i2 der Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien.

Forschungsschwerpunkte: Hämatonkologische Intensivmedizin, Lungenversagen, Lagerungstherapie.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 4

Sevikar® HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika® HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika® HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten. Sevika® HCT 40 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten. Sevika® HCT 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten.

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Sevika® HCT 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 20 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika® HCT 40 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika® HCT 40 mg/10 mg/12,5 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid. Sevika® HCT 40 mg/5 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. Sevika® HCT 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten: Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil, 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat) und 25 mg Hydrochlorothiazid. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: vorverkleisterte Maisstärke, silifizierter mikrokristalline Cellulose (mikrokristalline Cellulose, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol 3350, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid gelb (E 172), Eisen(III)-oxid rot (E 172) (nur in 20 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg Filmtabletten), Eisen(II, III)-oxid schwarz (E 172) (nur in 20 mg/5 mg/12,5 mg Filmtabletten). **Anwendungsgebiete:** Behandlung der essenziellen Hypertonie. Sevika® HCT ist indiziert zur Substitutions-therapie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit einer Kombination von Olmesartanmedoxomil, Amlodipin und Hydrochlorothiazid, eingenommen in Form einer Zweierkombination (Olmesartanmedoxomil und Amlodipin oder Olmesartanmedoxomil und Hydrochlorothiazid) und eines Monopräparates (Hydrochlorothiazid oder Amlodipin), ausreichend kontrolliert wird. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder gegen andere Sulfonamid-Derivate (da Hydrochlorothiazid ein Sulfonamid-Derivat ist) oder gegen einen der sonstigen Bestandteile; stark eingeschränkte Nierenfunktion; therapieresistente Hypokaliämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie und symptomatische Hyperurikämie. Stark eingeschränkte Leberfunktion, Cholestase und Gallenwegsobstruktionen; zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon. Sevika® HCT ist, aufgrund des enthaltenen Amlodipins, auch kontraindiziert bei Patienten mit: Schock (inklusive kardiogenem Schock), schwerer Hypotonie, linksventrikulärer Abflussbehinderung (z. B. hochgradige Aortenstenose), hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt.

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten; Calciumkanalblocker und Diuretika. **ATC-Code:** C09DX03. **Inhaber der Zulassung:** Daiichi Sankyo Austria GmbH, 1160 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Weitere Angaben zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B.: Austria Codex) zu entnehmen. Stand der Information:** Dezember 2010.



■ Timing of Gonadectomy in Adult Women with Complete Androgen Insensitivity Syndrome (CAIS): Patient Preferences and Clinical Evidence

Deans R, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2012; 76: 894–8.

Abstract

Objective: Adult women with Complete Androgen Insensitivity Syndrome (CAIS) are increasingly likely to defer or decline gonadectomy despite counselling about malignancy risk. The objective of this study was to review the evidence on the risk of gonadal malignancy in adult women with CAIS and explore women's reasons for deferring gonadectomy.

Study Design: A case series and literature review.

Patients: 16 women with CAIS over the age of 18 years who have elected to defer gonadectomy.

Results: 62 relevant papers were identified. Of these 14 confirmed that tumors had been reported in 98 adults. Taking into account the limitations of combining historic case series, this review estimates a risk of gonadal malignancy of 14 % (range 0 and 22 %) in adults with CAIS. The most common reasons women offered for deferring gonadectomy included inconvenience of surgery, concern about surgical risk and reluctance to take hormone replacement therapy.

Conclusions: Perceived benefits for retaining gonads in women with CAIS are prompting more women to keep their gonads in situ. An accurate estimate for adult malignancy risk is unavailable and the risks currently quoted may be falsely reassuring.

Seit der Erstbeschreibung eines kompletten Androgeninsensitivitätssyndroms (CAIS) im Jahr 1955 durch Morris et al. werden Indikation und Zeitpunkt der Gonadektomie von Experten kontroversiell diskutiert. Angaben zum Malignitätsrisiko belassener Gonaden variieren zwischen 0,8 und 22 %. Der primäre Standard einer sofortigen Gonadektomie nach Bestätigung der Diagnose wurde im Laufe der Zeit mehrfach modifiziert. Während einige Autoren eine präpubertäre Entfernung der Gonaden empfehlen, favorisieren andere eine postpubertäre Gonadektomie, um eine spontane Pubertätsentwicklung zu gewährleisten. In den vergangenen Jahren hat sich eine zunehmende Zahl von Betroffenen mit CAIS gegen eine Gonadektomie oder zumindest für eine Aufschiebung trotz Aufklärung über das erhöhte Malignitätsrisiko entschieden. Begründet wird die Ablehnung überwiegend mit den Unannehmlichkeiten und dem Risiko von chirurgischen Eingriffen bzw. der konsekutiven Notwendigkeit einer Hormontherapie.

Mit dem Ziel, die Argumente Betroffener gegen eine Gonadektomie und das tatsächliche Malignitätsrisiko zu erfassen, wurden an einem nationalen Zentrum für DSD-Patientinnen

in Sydney eine Fallstudie und eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Die geltende Praxis an diesem Tertiärzentrum ist es, Patientinnen nach abgeschlossener Pubertätsentwicklung die Gonadektomie zu empfehlen. 16 Patientinnen > 18 Jahre, die sich gegen eine Gonadektomie entschieden hatten, und 62 Publikationen wurden für die Arbeit herangezogen. Ziel der Studie war es, eine evidenzbasierte Grundlage für die bestmögliche Beratung von betroffenen Patientinnen zu erhalten.

Von den insgesamt 104 erwachsenen Patientinnen mit CAIS lehnten 16 (15 %) die prophylaktische Gonadektomie ab. Das mittlere Alter betrug 28 Jahre (Range: 18–51 Jahre). 15 der Patientinnen wurden im abgelaufenen Jahr an dem Zentrum gesehen, 1 Patientin wurde über einen Zeitraum von 2 Jahren nicht gesehen und meldete sich auch nicht auf Anfrage. Als Gründe für die Ablehnung der Gonadektomie wurden von den Betroffenen angeführt: (1) Bedenken bzgl. des Risikos des chirurgischen Eingriffs (8/15). (2) Ungelegener Zeitpunkt des Eingriffs aufgrund der laufenden Ausbildung (6/15). (3) Vorbehalte gegen das resultierende Erfordernis einer lebenslangen Hormontherapie (6/15). (4) Unfähigkeit, sich zu entscheiden, da die Diagnose CAIS noch nicht verarbeitet wurde (5/15). (5) Hoffnung auf spätere Fertilität (3/15). (6) An einem weiteren Zentrum in Behandlung und sich des Malignitätsrisikos nicht bewusst (1/15). (7) Irrtümlicher Glaube, dass im jugendlichen Alter eine bilaterale Gonadektomie durchgeführt worden war, obwohl tatsächlich nur 1 Gonade entfernt wurde (1/15).

Von den insgesamt 62 Publikationen, die sich mit dem Thema Gonaden bei CAIS befassten, wurden 46 Arbeiten exkludiert, da es sich um Fallberichte oder zu kleine Fallstudien handelte bzw. auch andere Diagnosen als CAIS im Kollektiv enthalten waren. Von den verbleibenden 16 Arbeiten wurden 4 Studien herausgenommen, da es sich um Folgestudien zu bereits publizierten Studien handelte. In 8 dieser Arbeiten wurden pädiatrische Patientinnen untersucht (Alter < 20 Jahre) oder das Alter der Patientinnen war nicht ausreichend spezifiziert. In den verbleibenden 4 retrospektiven und/oder Querschnittstudien, die für die Auswertung herangezogen wurden, waren insgesamt 396 Patientinnen mit CAIS erfasst, von denen 97 > 20 Jahre alt waren. Im Mittel lässt sich aus den Arbeiten ein Risiko für maligne testikuläre Tumoren bei Patientinnen mit CAIS von 14 % ableiten (Range: 0–22 %). In keiner der Arbeiten wurde der Zeitpunkt der Gonadektomie angeführt.

Die vorliegende Arbeit unterstreicht, dass für eine sorgfältige und gewissenhafte ärztliche Aufklärung von Patientinnen mit CAIS bzgl. des Malignitätsrisikos der Gonaden und der Empfehlung zur Gonadektomie nur wenig evidenzbasierte Daten in der Literatur existieren. Tatsächlich dürfte das Risiko für erwachsene Patientinnen jedoch deutlich höher sein als für die in der Literatur angeführte pädiatrische Population (0,8–2,0 %). Das Malignitätsrisiko scheint mit zunehmendem Al-

ter anzusteigen, wenn auch diesbezügliche prospektive Daten in der Literatur nicht existieren. Eine zusätzliche Problematik entsteht aus der Tatsache, dass verlässliche Screeningverfahren zur Früherfassung von malignen Veränderungen in nicht entfernten Gonaden nicht zur Verfügung stehen. Die Diagnose wird meist aufgrund klinischer Symptome und somit verspätet gestellt.

Relevanz für die Praxis

Für die ärztliche Aufklärung von Patientinnen mit CAIS hinsichtlich des Malignitätsrisikos nicht entfernter Gonaden existieren keine verlässlichen Angaben. Das bisher überwiegend aus Ergebnissen pädiatrischer Studien abgeleitete geringe Risiko dürfte das tatsächliche Risiko unterschätzen. Das Fehlen verlässlicher Screeningmethoden zur Früherkennung maligner testikulärer Tumoren führt zu einem zusätzlichen Dilemma in der Behandlung dieser Patientinnen. Aufgrund der heutigen Datenlage sollte nach Ansicht der Autoren den betroffenen Patientinnen die postpubertäre prophylaktische Gonadektomie empfohlen und die Unsicherheit bzgl. des Malignitätsrisikos sowie das Fehlen geeigneter Methoden zur Früherkennung mitgeteilt werden.

■ Treatment of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis Type 2: A Randomized Clinical Trial

Eskes SA, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 499–506.

Abstract

Context: Amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) type 2 is self-limiting in nature, but most physicians are reluctant to continue amiodarone. When prednisone fails to restore euthyroidism, possibly due to mixed cases of AIT type 1 and 2, perchlorate [CLO(4)] might be useful because CLO(4) reduces the cytotoxic effect of amiodarone on thyrocytes.

Objectives: Our objectives were to demonstrate the feasibility of continuation of amiodarone in AIT type 2 and to evaluate the usefulness of CLO(4) (given alone or in combination with prednisone) in AIT type 2.

Design and Setting: A randomized multicenter study was conducted in 10 Dutch hospitals.

Methods: Patients with AIT type 2 were randomized to receive prednisone 30 mg/d (group A, n = 12), sodium perchlorate 500 mg twice daily (group B, n = 14), or prednisone plus perchlorate (group C, n = 10); all patients continued amiodarone and were also treated with methimazole 30 mg/d. Follow-up was 2 yr.

Main Outcome Measures: Treatment efficacy (defined as TSH values ≥ 0.4 mU/liter under continuation of amiodarone) and recurrent thyrotoxicosis were evaluated.

Results: Initial therapy was efficacious in 100, 71, and 100 % of groups A, B, and C, respectively ($P = 0.03$). The 29 % failures in group B became euthyroid after addition of prednisone. Neither the time to reach TSH of 0.4 mU/liter or higher [8 wk (4–20), 14 wk (4–32), and 12 wk (4–28) in groups A, B, and C respectively] nor the time to reach free T(4) of 25 pmol/liter or below [4 wk (4–20), 12 wk (4–20),

and 8 wk (4–20) in groups A, B, and C) were significantly different between groups (values as median with range). Recurrent thyrotoxicosis occurred in 8.3 %.

Conclusion: Euthyroidism was reached despite continuation of amiodarone in all patients. Prednisone remains the preferred treatment modality of AIT type 2, because perchlorate given alone or in combination with prednisone had no better outcomes.

Amiodaron ist ein häufig eingesetztes Antiarrhythmikum der Klasse III zur Therapie und Prävention ventrikulärer und supraventrikulärer Arrhythmien. Sowohl Hypo- als auch Hyperthyreosen sind unter der Therapie mit Amiodaron beschrieben. Tritt unter der Therapie mit Amiodaron eine Hyperthyreose (AIT) auf, so muss zwischen einem Typ 1, einem Typ 2 und gemischten Formen unterschieden werden. Beim Typ 1 kommt es bei Patienten mit vorbestehender okkulter Schilddrüsenfunktionsstörung (latente Hyperthyreose oder euthyreote noduläre/diffuse Struma) zu einer jodinduzierten Hyperthyreose. Beim Typ 2 hingegen führt ein direkt toxischer Effekt der Substanz auf Thyreozyten zu einer selbstlimitierenden destruierenden Thyreoiditis. Sowohl in Europa als auch in Amerika führt das Auftreten einer AIT Typ 2 häufig zu einer Beendigung der Amiodaron-Therapie und setzt die Patienten somit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von lebensbedrohlichen Arrhythmien aus. Es existiert kein einheitlicher Algorithmus, wie im Falle einer Amiodaron-induzierten Hyperthyreose vorgegangen werden soll. Laut einer englischen Empfehlung sollte bei einer AIT-2 die Amiodaron-Therapie fortgeführt und eine Therapie mit Prednison und Carbimazol begonnen werden. Bei persistierend erhöhten T3-Werten nach 2 Wochen sollte die Therapie um Kalium-Perchlorat ergänzt werden. Bei der AIT-1 wird primär die Gabe von Thionamiden und Kalium-Perchlorat (Jod-Uptake-Hemmer) empfohlen. Eine türkische Empfehlung hingegen sieht die Beendigung der Amiodaron-Therapie und den Beginn einer Therapie mit Kalium-Perchlorat und Methimazol vor. Bei persistierend erhöhten fT4-Werten nach 1 Monat sollte das Regime um Prednison ergänzt werden. In der Literatur finden sich auch Beschreibungen, die eine Monotherapie mit Kalium-Perchlorat empfehlen, um Nebenwirkungen einer systemischen Kortikoidtherapie zu vermeiden. Die vorliegende prospektive, randomisierte Multicenter-Studie untersucht, inwieweit im Falle des Auftretens einer AIT-2 ein Absetzen der Amiodaron-Therapie erforderlich ist, sowie den Stellenwert einer Behandlung mit Kalium-Perchlorat bei diesem Krankheitsbild.

36 Patienten mit AIT-2 (TSH $< 0,4$ mU/l, fT4 > 25 pmol/l, TPO-Ak < 50 kU/l, TRAK < 2 U/l, negative ^{99m}Tc -Perthechnat-Szintigraphie, max. 1 Knoten < 1 cm im Ultraschall) wurden zentral in 3 Behandlungsarme randomisiert: Prednison 30 mg/d + Methimazol 30 mg/d (Gruppe A, n = 12), Natrium-Perchlorat 2× 500 mg + Methimazol 30 mg/d (Gruppe B, n = 14) und Prednison 30 mg/d + Methimazol 30 mg/d und Natrium-Perchlorat 2× 500 mg (Gruppe C, n = 10). Bei allen inkludierten Patienten wurde die Amiodaron-Therapie fortgeführt. Im ersten 1/2 Jahr wurden die Patienten 4-wöchig, anschließend 8-wöchig bis zum Ende des 1. Jahres und anschließend nach 1,5 und 2 Jahren kontrolliert. Bei Ansteigen der TSH-

Werte $\geq 0,4$ mU/l wurde die Medikation über einen Zeitraum von 2 Wochen ausgeschlichen. Lagen nach 3 Monaten die TSH-Werte unverändert $< 0,4$ mU/l, wurde erwogen, in Gruppe A die Behandlung um Perchlorat 2×500 mg bzw. in Gruppe B um Prednison 30 mg/d zu ergänzen.

Bei allen Patienten der Behandlungsarme A und C konnte unter Fortführung der Amiodaron-Therapie und dem initialen Behandlungsregime ein TSH-Wert $\geq 0,4$ mU/l erzielt werden. Bei 4 Patienten (29 %) der Gruppe B konnte dieses Ziel erst durch die Zugabe von Prednison erreicht werden. Eine Normalisierung der TSH- ($\geq 0,4$ mU/l) und fT4-Werte (≤ 25 pmol/l) wurde am raschesten in jener Patientengruppe erzielt, die initial mit Prednison und Methimazol (Gruppe A) behandelt wurde, wenn auch statistisch nicht signifikant. 40 % der Patienten entwickelten unter Therapie eine latente Hypothyreose, < 10 % eine manifeste Hypothyreose. 3 von 36 Patienten erlitten ein Rezidiv der Thyreotoxikose. Bei einem Patienten aus Gruppe A konnte unter Prednison und Methimazol innerhalb von 8 Wochen wieder eine Euthyreose erzielt werden. Ein Patient aus Gruppe C (euthyreot nach 8 Wochen, Rezidiv nach weiteren 4 Wochen) wurde mit Methimazol behandelt und entwickelte eine Agranulozytose, weshalb Amiodaron und Methimazol abgesetzt wurden. Ein weiterer Patient aus Gruppe C erlitt nach 1,5 Jahren ein Rezidiv, das mit einer 3-Fach-Kombination behandelt wurde, die nach 4 Wochen zu einer Euthyreose führte.

Es handelt sich hier um die erste prospektiv und kontrolliert durchgeführte Studie zur Behandlung der AIT-2. Trotz Fortführung der Amiodaron-Behandlung konnte bei allen inkludierten Patienten eine euthyreote Stoffwechsellaage erzielt werden. Die effektivste Therapie der AIT-2 stellt die Gabe von Prednison dar. Die Tatsache, dass es in der Gruppe der Dreifachtherapie länger bis zum Erreichen einer Euthyreose dauerte, als in der Gruppe mit Prednison und Methimazol, legt die Vermutung nahe, dass Perchlorat möglicherweise den Effekt der Kortikoidtherapie verringert, wenn auch die geringe Größe der Studienpopulation derartige Schlussfolgerungen

nicht zulässt. Interessant ist der Umstand, dass doch bei immerhin 71 % der mit Perchlorat behandelten Patienten in Gruppe B eine Remission erzielt werden konnte. Unbeantwortet muss hier bleiben, inwieweit es sich hier um einen pharmakologischen Effekt von Perchlorat oder um die spontane Remissionsrate im natürlichen Verlauf der AIT-2 handelt. In diesem Fall müsste man allerdings auch den Einfluss von Prednison auf den Krankheitsverlauf hinterfragen. In einer rezent publizierten retrospektiven Studie konnte jedoch ein positiver Effekt der Kortikoidtherapie gezeigt werden. Während nach 6 Wochen Monotherapie mit Thionamiden noch > 85 % der Patienten hyperthyreote Werte aufwiesen, waren dies in der Gruppe der mit Prednison behandelten Patienten nur noch 24 %.

Relevanz für die Praxis

Im Falle des Auftretens einer Amiodaron-induzierten Thyreotoxikose Typ 2 (direkt toxischer Effekt der Substanz auf Thyreozyten) ist eine Unterbrechung der für die Patienten oft unverzichtbaren Amiodaron-Therapie nicht zwingend erforderlich. Die effektivste Therapie der AIT-2 ist eine Behandlung mit Prednison und Methimazol, um in angemessener Zeit unter Fortführung der Amiodaron-Therapie eine euthyreote Stoffwechsellaage zu erzielen. Inwieweit die Fortführung der Amiodaron-Therapie die Rezidivrate einer Thyreotoxikose erhöht bzw. das Intervall bis zum Auftreten eines Rezidivs verkürzt, muss durch weitere Studien geklärt werden.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Klaus Kapelari
Endokrinologische Ambulanz
Department für Kinder- und
Jugendheilkunde
Universitätsklinik für Pädiatrie I
Medizinische Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-Mail: klaus.kapelari@i-med.ac.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, Injektions-suspension in [Patrone/ 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-Analogon 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 $7 \text{ H}_2\text{O}$, 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 $7 \text{ H}_2\text{O}$, 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**



Ein Hormon stellt sich vor: Inhibin

A. Giuliani

■ Historie

Bereits im Jahre 1923 vermuteten Mottram und Cramer, dass eine vom Hoden sezernierte Substanz auf die Hypophyse wirkt [1]. Diese Hypothese wurde 9 Jahre später von McCullagh bestätigt, indem er bei Versuchen mit Ratten nachweisen konnte, dass eine nach Kastration der Tiere erfolgte Hypertrophie der Hypophyse durch wasserlösliche Gonadenextrakte gehemmt werden konnte [2]. Bis schließlich Inhibin aus boviner Follikelflüssigkeit isoliert werden konnte, vergingen mehrere Jahrzehnte. Die Namensgebung erfolgte aufgrund der ausgeprägten inhibierenden Wirkung auf die hypophysäre Produktion und Sekretion von FSH im Hypophysenvorderlappen [3]. Der exakte Nachweis von Inhibin B durch ein spezifisches hochempfindliches System gelang Groome et al. erst in den Jahren 1993 und 1994 [4].

■ Biochemie

Inhibine sind dimere Glykoproteine, die aus 2 durch Disulfidbrücken verbundene Eiweißketten bestehen, einer α - und einer β -Kette. Sie gehören der „Transforming Growth Factor Beta“- (TGF- β -) Familie an. Entsprechend der Kombination α -Kette mit β -A oder β -B spricht man von Inhibin A bzw. Inhibin B. Die freien α -Untereinheiten haben normalerweise keine physiologische Wirkung. Die Bioaktivität von Inhibin hängt von der Bildung einer dimeren α - β -Struktur ab, und nur diese Form ist biologisch aktiv (Abb. 1).

■ Physiologie

Inhibin wird hauptsächlich in den Gonaden gebildet und spielt eine Rolle in der Follikulo- und Spermatogenese. Seit den Arbeiten von Meunier ist die extragonadale Expression von Inhibin α , β -A und β -B bekannt und unterschiedliche Wirkungen der Inhibine in diversen Geweben sind vorausgesagt worden [5].

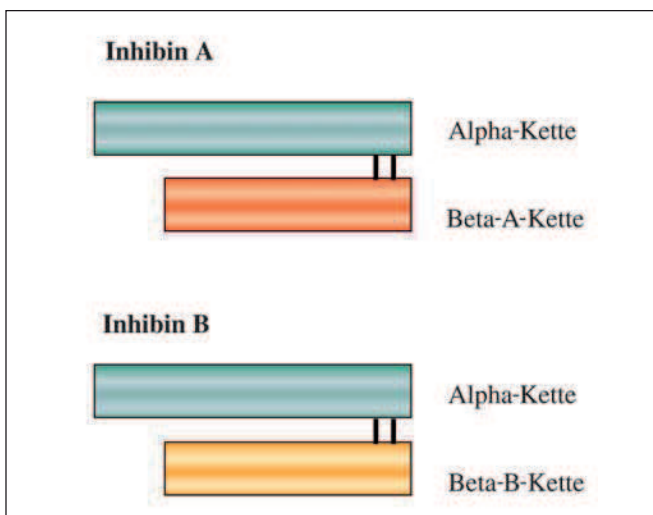


Abbildung 1: Schematische Darstellung von Inhibin A und B.

Bei der Frau werden, beginnend mit der Pubertät, Inhibin A und B von den Granulosazellen in die Follikelflüssigkeit sezerniert. Diese Hormone stellen einen Regulator der Follikulogenese dar und hemmen die Synthese und Freisetzung von FSH in der Hypophyse. Im Ovar wird die Aromatisierung von Androgenen gehemmt, zusätzlich werden die Steroidproduktion, die Zellteilung und die Zelldifferenzierung beeinflusst.

Inhibin steigert die Produktion von Androgenen in den Thekazellen, indem es die LH-induzierte Androgensynthese positiv moduliert. Während des menstruellen Zyklus steigt Inhibin B in der frühen Follikelphase an und erreicht einen Gipfel mit dem Beginn des mittzyklischen Abfalls von FSH. Diese zeitliche Koinzidenz lässt den Schluss zu, dass Inhibin einer wichtigen Rolle in der Gewährleistung der monofollikulären Ovulation, nämlich dem Erhalt von hohen FSH-Spiegeln, entgegengewirkt, bevor mehr als ein Follikel (dominanter Follikel) rekrutiert werden kann. In der zweiten Follikelhälfte sind die FSH-Spiegel fallend. Im Gegensatz zu Inhibin B steigen die in der frühen Follikelphase niedrigen Inhibin-A-Spiegel erst mit der Ovulation an und erreichen ein Maximum in der mittleren lutealen Phase. Während die Spiegel von Inhibin A vom luteal-follikulären Übergang bis knapp vor der Ovulation niedrig bleiben, steigen jene von Inhibin B ab diesem Zeitpunkt bereits wieder an. Die unterschiedlichen Konzentrationsmuster der zirkulierenden Hormone Inhibin A und B lassen den Schluss zu, dass ihnen unterschiedliche physiologische Rollen während der Rekrutierung und Reifung der Follikel und der Ovulation zukommen. Inhibin B scheint der Hauptmarker des Follikelwachstums zu sein, während Inhibin A hauptsächlich durch das Corpus luteum sezerniert wird und wahrscheinlich in den negativen Feedback der FSH-Sekretion im Übergang der lutealen zur follikulären Phase involviert ist [6, 7].

Beim Mann findet die Produktion von Inhibin in den Sertoli-Zellen des Hodens statt. Die Sekretion unterliegt wie bei der Frau einer zentralen Kontrolle [8, 9]. Das hypothalamische GnRH stimuliert in der Hypophyse die Ausschüttung von LH, das die Testosteronsekretion anregt, und von FSH, das die Spermatogenese in Abhängigkeit von Testosteron stimuliert. Darüber hinaus stimuliert FSH in den Sertoli-Zellen die Ausschüttung von Inhibin. Sertoli-Zellen und Keimzellen interagieren sehr eng. Durch negative Rückkopplung können Testosteron (und sein Umwandlungsprodukt Östradiol) die LH- und FSH-Sekretion und Inhibin die FSH-Sekretion unterdrücken. Bei Störungen der Hodenfunktion, d. h. der Spermatogenese, nimmt daher die Inhibin-Konzentration ab und die FSH-Konzentration zu.

Vor Kurzem konnte der Nachweis erbracht werden, dass α -, β -A- und β -B-Subeinheiten des Inhibin auch außerhalb der Gonaden synthetisiert werden [5, 10, 11]. Nunmehr bekannte extragonadale Produktionsorte sind die Plazenta, die Hypo-

physe, die Nebennierenrinde, das Knochenmark, die Niere, das Rückenmark und das Gehirn.

Die Entdeckung von RNA der Inhibin-Subeinheiten im Gehirn und im Rückenmark lässt den Schluss zu, dass diese eine neuroregulatorische Funktion im zentralen und peripheren Nervensystem ausüben. Ebenso sind para- und autokrine Wirkungen in Plazenta und Hypophyse nachgewiesen worden.

Die klinische Relevanz der Inhibine besteht darin, dass Inhibin B im Rahmen der assistierten Reproduktion als Prädiktor für die ovarielle Reserve und damit für eine erfolgreiche Stimulation der Follikel verwendet werden kann. Die Bestimmung der ovariellen Reserve ist von großer Bedeutung für Frauen, die sich einer Fertilitätsbehandlung unterziehen, und auch in Fällen nach Chemotherapie [12].

Ab einem Inhibin-B-Wert von mindestens 45 pg/ml ist mit höheren Schwangerschafts- und niedrigeren Abortraten zu rechnen. Es besteht eine deutliche Korrelation zwischen dem Serum-Wert des Inhibin B und der Zahl der gewonnenen Eizellen. Daneben besteht eine negative Korrelation zu Alter, Nikotinkonsum und Body-Mass-Index, die allesamt als Faktoren gelten, welche die ovarielle Reserve verringern. Bei fehlendem Anstieg der Inhibinkonzentrationen unter der hormonellen Stimulation ist nicht mit der Entwicklung eines sprungreifen Follikels zu rechnen.

Inhibine spielen auch eine wichtige Rolle bei der häufigsten Endokrinopathie der Frau im geschlechtsreifen Alter, nämlich dem Polyzystischen Ovarsyndrom. Diese endokrinologische Erkrankung ist charakterisiert durch eine chronische Oligo-Anovulation, Androgenisierung und sonographisch polyzystische Ovarien. Zwei der genannten 3 Kriterien müssen vorhanden sein, um dieses Syndrom zu definieren. Gleichzeitig müssen andere Ursachen für diese Symptome ausgeschlossen werden. Zusätzlich bestehen häufig niedrige FSH- und hohe LH-Spiegel, eine gestörte Glukosetoleranz und eine Insulinresistenz. Frauen mit dieser Endokrinopathie neigen im Rahmen einer hormonellen Stimulationsbehandlung häufiger zur Entwicklung eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms. Es besteht eine deutliche Korrelation zwischen der Zahl der sich entwickelnden Follikel und der Konzentration von Inhibin A und B. Dies lässt den Schluss zu, dass diese Hormone als Prädiktoren für die Entwicklung und Behandlung eines ovariellen Hyperstimulationssyndroms verwendet werden können [13].

In der Gravidität zeigt Inhibin A deutlich höhere Serumkonzentrationen bei Patientinnen mit Präeklampsie und HELLP-Syndrom [14–17]. Die Synthese der Inhibine erfolgt während der Schwangerschaft überwiegend im Trophoblast. Bei hormonellen Screening-Untersuchungen für das Down-Syndrom wird im angloamerikanischen Raum zusätzlich auch die Messung von Inhibin eingesetzt [18].

1. Seminar Interdisziplinäre Endokrinologie “Meet the Experts unter Palmen” Madeira – Hotel Calheta Beach

10.–17. November 2012

Wissenschaftliche Leitung

Franz Fischl
Claudia Fischl-Lubinger

Referenten

Martin Birkhäuser (Basel)
Emanuel Christ (Bern)
Christian Dadak (Wien)
Franz Fischl (Wien)
Claudia Fischl-Lubinger (Wien)

Katharina Laubner (Freiburg)
Heinrich Resch (Wien)
Winfried Rossmanith (Baden-Baden)
Katharina Schiessl (Zürich)

Organisation

CE-Management, Yasmin B. Haunold
1180 Wien, Scheibenbergstraße 39, Top 2
Tel.: 0043/699/10 430 038 • Fax: 0043/1/47 84 559
e-mail: office@ce-management.com • www.ce-management.com

Welche Bedeutung der Konzentrationsmessung von Inhibin im Zusammenhang mit Ovarialkarzinomen in Zukunft zukommen wird, lässt sich noch nicht abschätzen. Besonders bei Frauen mit Granulosazelltumoren sind im Serum deutlich erhöhte Inhibin-A- und -B-Konzentrationen nachgewiesen worden [19].

Schließlich kommt dem Inhibin B noch eine Bedeutung bei Männern mit Azoospermie zu. Inhibin B wird von Sertoli-Zellen als Antwort auf die Wirkung von FSH sezerniert und scheint beim Mann der stärkste Feedback-Regulator der FSH-Sekretion zu sein. Inhibin B kann als Marker der Sertoli-Zellfunktion gesehen werden. Bei Männern mit Azoospermie kann im Rahmen der chirurgischen Samengewinnung („Testicular Sperm Extraction“ [TESE]) durch Bestimmung von Inhibin B eine Subgruppe von Patienten identifiziert werden, bei welcher die Sterilitätsbehandlung unabhängig vom FSH-Wert höhere Aussicht auf Erfolg hat. In der klinischen Praxis könnte der Bestimmung von Inhibin B bei der Beratung von Männern, die eine chirurgische Sterilitätsbehandlung nach Vasektomie vorhaben, Bedeutung zukommen. Niedrige Inhibin-B-Spiegel im Serum (< 80 pg/ml) korrelieren mit geringen Erfolgsaussichten, sodass Männern mit niedrigen Werten eher zu TESE als zur chirurgischen Intervention geraten werden sollte [20]. Weiters könnte Inhibin B zur Überwachung des Therapieerfolges bei Patienten mit Gonadotropin-Behandlung wegen schwerer Oligozoospermie oder Azoospermie (z. B. bei hypogonadotropem Hypogonadismus oder nach Operation wegen Varikozele) eingesetzt werden.

Die Messung der Serumspiegel von Inhibin B bringt eine Erweiterung der diagnostischen Ressourcen. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern lassen sich mithilfe dieses Hormons jene Individuen identifizieren, deren Erfolgsaussichten günstig sind und die deshalb zur Sterilitätsbehandlung ermutigt werden können. Jenen Patienten mit niedrigem Outcome können teure und belastende Behandlungen erspart bleiben. Zusätzlich kann die Bestimmung von Inhibin B im Rahmen der ovariellen Hyperstimulation die Überwachung erleichtern.

Literatur:

1. Mottram JC, Cramer W. On the general effects of exposure to radium on metabolism and tumour growth in the rat and the special effects on testis and pituitary. *Quart J Exp Physiol* 1923; 13: 209–28.
2. McCullagh DR. Dual endocrine activity of the testes. *Science* 1932; 76: 19–20.
3. Robertson DM, Foulds LM, Leversha L, et al. Isolation of inhibin from bovine follicular fluid. *Biochem Biophys Res Comm* 1985; 126: 220–6.
4. Groome NP, Illingworth P, O'Brien M, et al. A novel ultrasensitive ELISA for the detection of inhibin and inhibin pro alpha C-like immunoreactivity in human serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 80: 2926–32.
5. Meunier H, Rivier C, Evans RM, et al. Gonadal and extragonadal expression of inhibin alpha, beta A, and beta B subunits in various tissues predicts diverse functions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 247–51.
6. Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, et al. Measurement of dimeric inhibin-B throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1401–5.
7. Welt CK, Martin KA, Taylor AE, et al. Frequency modulation of follicle-stimulating hormone (FSH) during the luteal-follicular transition: evidence for FSH control of inhibin B in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2645–52.
8. Anawalt BD, Bebb RA, Matsumoto AM, et al. Inhibin-B levels reflect Sertoli cell function in normal men and men with testicular dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3341–5.
9. de Kretser DM, McLachlan RI, Robertson DM, et al. Serum inhibin levels in normal men and men with testicular disorders. *J Endocrinol* 1989; 120: 517–23.
10. Voutilainen R, Eramaa M, Ritvos O. Hormonally regulated inhibin gene expression in human fetal and adult adrenals. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1026–30.
11. Salmenkivi K, Arola J, Voutilainen R, et al. Inhibin/activin betaB-subunit expression in pheochromocytomas favors benign diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2231–5.
12. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Gardiner AC, et al. Day 3 serum inhibin B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997; 67: 110–4.
13. Lockwood GM. The role of inhibin in polycystic ovarian syndrome. *Hum Fertil* 2000; 3: 86–92.
14. Yohkaihiya T, Fukaya T, Hoshiai H, et al. Inhibin: a new circulating marker of hydatidiform mole? *BMJ* 1989; 298: 1684–6.
15. Kato T, Seki K, Matsui H, et al. Circulating inhibin forms in patients with hydatidiform mole. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54: 114–7.
16. Muttukrishna S, North RA, Morris J, et al. Serum inhibin A and activin A are elevated prior to the onset of pre-eclampsia. *Hum Reprod* 2000; 15: 1640–5.
17. Muttukrishna S. Role of inhibin in normal and high-risk pregnancy. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 227–34.
18. Lambert-Messerlian GM, Saller DN Jr, Tumber MB, et al. Second-trimester maternal serum inhibin A concentrations in fetal trisomy 18 and Turner syndrome with and without hydrops. *J Prenat Diagn* 1999; 18: 1061–7.
19. Robertson DM, Stephenson T, Pruyers E, et al. Inhibins/activins as diagnostic markers for ovarian cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 191: 97–103.
20. Ezech UE, Moore HDM, Cooke ID. Correlation of testicular sperm extraction with morphological, biophysical and endocrine profiles in men with azoospermia due to primary gonadal failure. *Hum Reprod* 1998; 13: 3066–74.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Albrecht Giuliani
Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe
Krankenhaus Sterzing
I-39049 Sterzing, St. Margarethenstraße 24
E-Mail: albrecht.giuliani@sb-brixen.it

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

Produktion:

Krause & Pachernegg GmbH
Dr. Th. Haunold, M. Hegedüs

Druck:

Edelbacher Druck Ges.m.b.H.
A-1180 Wien, Eduardgasse 6–8

Verlagspostamt: A-3002 Purkersdorf

Erscheinungsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: 4× im Jahr.

Abonnement: EUR 40,-/Jahr, im Ausland zuzüglich 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 Veröffentlichung 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 Verwer-

tung, die nicht ausdrücklich 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 Fernsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, 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 benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen 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.

Sammeln Sie Ihr elektronisches Archiv – Ausgabe für Ausgabe!

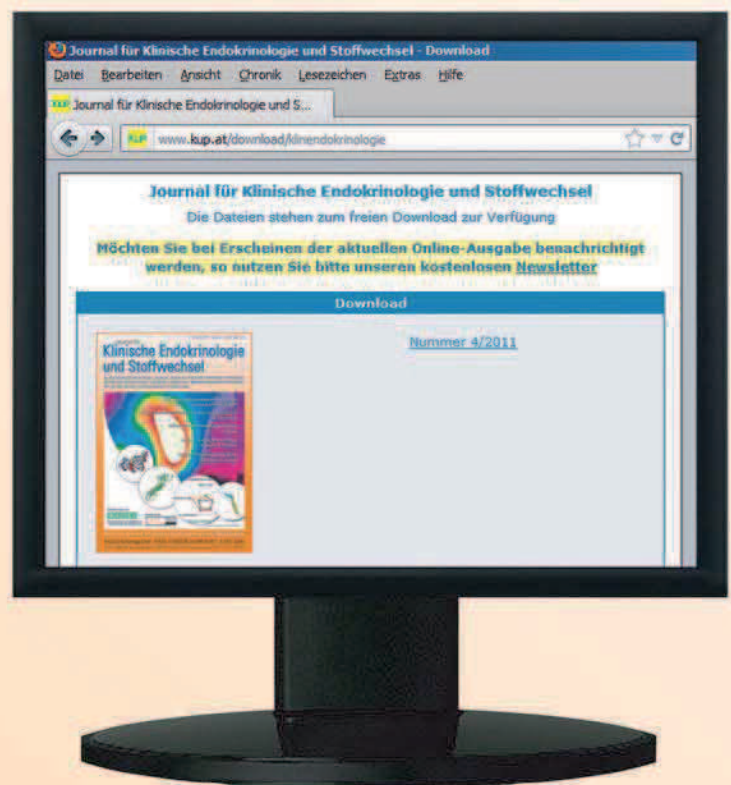
**Die komplette aktuelle Ausgabe in einer Datei
zum Download und Abspeichern.**

NEU

**Für Ihr
Bücherregal:
Die Printversion**



**Für Ihr
elektronisches Archiv:
Das e-Journal**



**Erhältlich:
Krause & Pachernegg
Mozartgasse 10
A-3003 Gablitz
per Post**

**Erhältlich:
[www.kup.at/download/
klinendokrinologie](http://www.kup.at/download/klinendokrinologie)
(Passwort, Benutzername: klinendokrinologie)
per Download**

Aktuelles

Bringt die **ORIGIN** (Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention) [1] Licht ins Dunkel?

Die Ergebnisse der bisher größten Insulinstudie werden beim Amerikanischen Diabetes-Kongress (ADA) im Juni 2012 vorgestellt.

Hyperglykämie und kardiovaskuläre Morbidität

Die vor wenigen Tagen online kommunizierten Therapieempfehlungen der Amerikanischen und der Europäischen Diabetes-Gesellschaften [2] postulieren den individuellen Ansatz in der Behandlungsstrategie eines Menschen mit Typ-2-Diabetes. Dabei ist eine der zentralen Fragen jene nach der kardiovaskulären „Fitness“. Die Zusammenhänge zwischen der schlechten Blutzuckereinstellung – vor allem mit ausgeprägten Schwankungen des Blutzuckers – und der Gefäßschäden sind komplex und stellen für den Therapeuten durch die Notwendigkeit der Beachtung anderer, wichtiger unabhängiger Risikofaktoren wie Hypertonie, Übergewicht, Rauchen oder Hyperlipidämie eine große Herausforderung dar.

Sowohl Diabetes als auch die Vorstufen einer Zuckerkrankheit (isolierte gestörte Blutzuckerwerte nüchtern bzw. nach der Mahlzeit) sind unabhängige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse und Tod [3–6].

Nach heutigem Verständnis bringt eine frühe und intensive Blutzuckersenkung Vorteile sowohl in Bezug auf mikro- als auch makrovaskuläre Komplikationen

[7, 8], wobei viele Fragen nach wie vor offen sind und Hypothesen bieten für eine Vielzahl großangelegter klinischer Studien in den kommenden Jahren.



Beschreibung

Derzeit untersucht die momentan größte Insulin-Endpunktstudie ORIGIN [8], ob Insulin glargin dank seiner Eigenschaften (Wirkdauer von 24 Stunden [9], weniger Hypoglykämien im Vergleich zu NPH-Insulin [10], bessere postprandiale Betazell-Funktion [11], reduzierte Proinsulin-Freisetzung [12] und niedrigere Herzinfarktrate in retrospektiven Datenanalysen [13, 14] vs. NPH-Insulin) bei einem frühen Einsatz Patienten mit frisch diagnostiziertem Typ-2-Diabetes bzw. Diabetes-gefährdete Menschen mit gestörter Glukosetoleranz vor kardiovaskulären Ereignissen zu schützen vermag (Abb. 1). Zusätzlich eruiert die Studie die Wirksamkeit einer Substitution mit Omega-3-Fettsäure in dieser Population.

Literatur:

1. Origin Trial Investigators, Gerstein H, Yusuf S, Ridle MC, et al. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J* 2008; 155: 26–32.
2. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364–79.
3. Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU, et al. Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. *Arch Intern Med* 2001; 161: 242–7.
4. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes

and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1717–23.

5. Santaguida PL, Balion C, Hunt D, et al. Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005; 128: 1–11.

6. Brunner EJ, Shipley MJ, Witte DR, et al. Relation between blood glucose and coronary mortality over 33 years in the Whitehall Study. *Diabetes Care* 2006; 29: 26–31.

7. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–53.

8. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–89.

9. Linn T, Fischer B, Soydan N, et al. Nocturnal glucose metabolism after bedtime injection of insulin glargine or neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3839–46.

10. Home PD, Fritsche A, Schinzel S, et al. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 772–9.

11. Pennartz C, Schenker N, Menge BA, et al. Chronic reduction of fasting glycemia with insulin glargine improves first- and second-phase insulin secretion in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 2048–58.

12. Forst T, Larbig M, Hohberg C, et al. Adding insulin glargine vs. NPH insulin to metformin results in a more efficient postprandial β -cell protection in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 437–41.

13. Rhoads GG, Kosiborod M, Nesto RW, et al. Comparison of incidence of acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus following initiation of neutral protamine Hagedorn insulin versus insulin glargine. *Am J Cardiol* 2009; 104: 910–6.

14. Siegmund T, Dippel FW, Koster K, et al. Insulin glargine reduziert das Risiko für ein diabetisches Fußsyndrom und makrovaskuläre Komplikationen. *Perfusion* 2011; 24: 44–52.

Weitere Informationen:

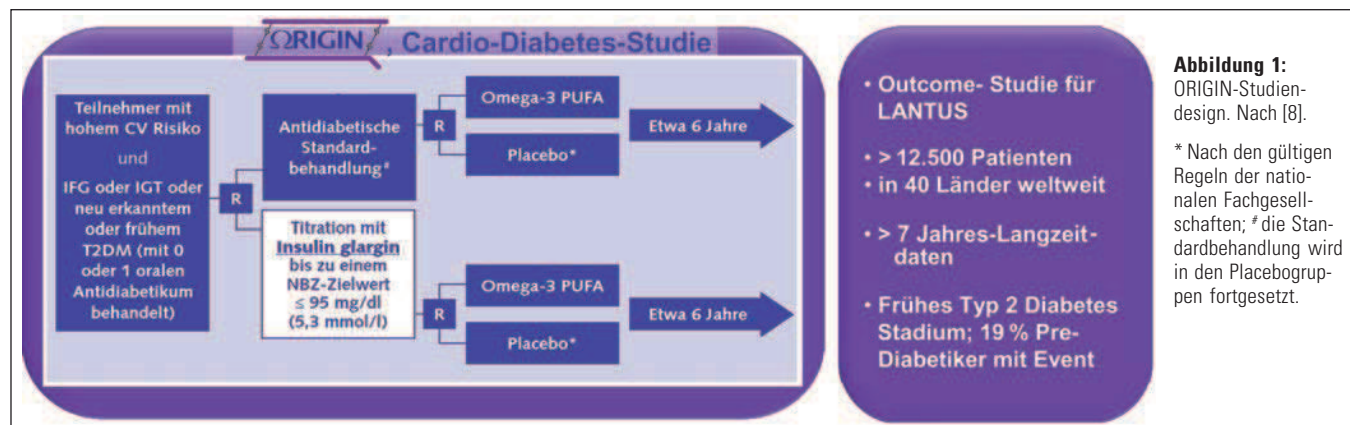
Sanofi-Aventis GmbH,
Österreich

Dr. Roman Mihaljevic
A-1220 Wien

Leonard-Bernstein-Straße 10

E-Mail:

roman.mihaljevic@sanofi.com



Für Sie zusammengefasst

C. Schenk

■ Prevalence and Incidence of Diabetes Mellitus in Adult Patients on Growth Hormone Replacement for Growth Hormone Deficiency: A Surveillance Database Analysis

Attanasio AF, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2255–61.

Einführung

Einige Studien zeigten, dass die Substitutionstherapie mit Wachstumshormonen (rekombinantem humanem GH) bei erwachsenen Patienten mit Wachstumshormonmangel eine Insulinresistenz hervorrufen kann und somit das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus (DM) gesteigert ist [1].

Ziel

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Prävalenz und Inzidenz für DM bei Patienten mit Wachstumshormonersatztherapie zu erheben. Hierbei diente die internationale Überwachungsdatenbank der „Hypopituitary Control and Complications Study“ (HypoCCS) als Grundlage.

Studiendesign

Patienten (2922 US-Patienten, 3709 europäische Patienten) mit GH-Substitutionstherapie der HypoCCS-Datenbank wurden als Diabetiker geführt, wenn Diabetes mellitus in der Krankenakte verzeichnet war, Diabetes als Nebenwirkung berichtet wurde, mindestens 2 × ein Nüchternblutzucker von mind. 126 mg/dl (> 7 mmol/l) gemessen wurde bzw. eine Insulintherapie bestand.

Ergebnis

Die Prävalenz für DM im gesamten Kollektiv betrug 8,2 % (95 %-CI: 7,6–8,9), 11,3 % in den USA und 5,7 % in Europa. Die Inzidenz (n/1000 Patientenjahre) betrug im Gesamtkollektiv 9,7 (95 %-CI: 8,4–10,9), 14,1 (11,5–6,7) in den USA und 7,0 (5,6–8,3) in Europa. Die Gesamtinzidenz betrug 2,1 (0,9–3,3) bei Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) < 25 kg/m², und steigerte sich auf 16,4 (13,7–19,1) bei Patienten mit einem BMI > 30 kg/m². Die Prävalenz für Adipositas (BMI > 30 kg/m²) war in den USA höher als in Europa und bei US-Patienten höher als bei der Kontrollgruppe der USA. Nach Anpassung von Alter, Geschlecht und BMI betrug die Inzidenz für DM 10,6 (8,1–13,0) in der HypoCCS der USA im Vergleich zu 7,1 (6,0–8,1) der „National Health Interview Survey“ (NHIS). In Europa war die Inzidenz der französischen und deutschen Patienten vergleichbar mit der jeweiligen Kontrollgruppe. Die Höhe der verabreichten GH-Dosis korrelierte nicht mit der Inzidenz für DM.

Schlussfolgerung

Die vorliegende Analyse ergab keinen Hinweis für eine erhöhte Inzidenz für DM bei Patienten mit GH-Mangel unter GH-Substitutionstherapie. Allerdings wiesen Patienten, die zu DM neigten, eine höhere Prävalenz für Adipositas auf. Aus diesem Grund kann man darauf schließen, dass die erhöhte Inzidenz für DM während der GH-Substitutionstherapie eher an dem Fortbestehen von Adipositas und dem Metabolischen Syndrom liegt als an der GH-Therapie *per se*.

Literatur:

1. Luger A, et al. Incidence of diabetes mellitus in growth hormone (GH) deficient patients during GH replacement therapy: an analysis of KIMS. *Endocr Rev* 2010; 3 (Suppl 1): P1–P270.

Fachkurzinformation zum Inserat Seite 29

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 1 mmol 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® 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 (≤ 2 DS), 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. Stand der Kurzfachinformation: Mai 2011



Treat-to-Target mit NovoMix® 30: Mit kleinen Schritten zum Therapieziel

Das ursprünglich für die Basalinsulin-unterstützte orale Therapie (BOT) entwickelte Konzept der kontinuierlichen Dosistitration nach individuell festgelegten Zielwerten (Treat-to-Target) lässt sich auch mit Mischinsulinen hervorragend umsetzen. Das aktuelle EASD-ADA-Positionspapier 2012 zum Typ-2-Diabetes unterstützt eine kontinuierliche Dosisanpassung in kleinen Schritten durch den Patienten selbst.

Moderne Mischinsuline wie NovoMix® 30 können 1×, 2× oder 3× täglich appliziert werden [1]. Welche Therapieform auch gewählt wird, nach der Initiierung sollte eine Dosisoptimierung erfolgen. Bei einem Treat-to-Target-Zugang werden mit dem Patienten Blutzuckerziele vereinbart und die Dosis schrittweise gesteigert, bis die vereinbarten Ziele erreicht sind.

Der wesentliche Vorteil dieses Vorgehens ist, dass man initial keine Einschätzung der Insulindosierung bzw. der Dosisaufteilung auf die einzelnen Injektionen (morgens, mittags, abends) durchführen muss. Stattdessen beginnt man mit niedrigen Insulindosen und

tastet sich von unten kontinuierlich an den Bedarf des Patienten heran [2].

Gesteuert wird die Einzeldosis dabei durch den präprandialen Blutzucker nach der Zeitspanne, die durch die Insulindosis abgedeckt werden soll. Für die abendliche Insulindosis ist dies immer der Nüchternblutzucker, da mit dieser Insulingabe die postprandialen Blutzuckeranstiege nach dem Abendessen verringert sowie die hepatische Glukoneogenese während der Nacht abgedeckt werden soll. Bei 2-zeitiger Gabe soll die Morgendosis dann bis zum Abendessen wirken und wird dementsprechend durch den Blutzucker vor dem Abendessen gesteuert. Im Rahmen der 3-zeitigen Therapie muss der Blutzucker mit der Morgendosis nur mehr bis zum Mittagessen unter Kontrolle gehalten werden. Dementsprechend steuert der Blutzucker vor dem Mittagessen die Morgendosis. Die Dosis zum Mittagessen wird bei 3-zeitiger Gabe entsprechend der präprandialen Messung vor dem Abendessen angepasst. Abbildung 1 veranschaulicht das Prinzip für die 2× und 3× tägliche Gabe.

Sanfte Algorithmen und kleine Schritte

In den klinischen Studien mit NovoMix® 30 [3, 4] wurden meist gestufte Algorithmen verwendet, bei denen die Dosis je

nach Höhe des gemessenen Blutzuckers um 2, 4, 6 oder noch mehr Einheiten gesteigert wurde. Solche Algorithmen zeichnen sich durch ihre Effektivität bezüglich HbA_{1c}-Senkung aus, bringen aber auch ein höheres Hypoglykämierisiko mit sich. Das aktuelle Positionspapier von EASD und ADA [5] betont, dass ein Großteil der Patienten in der Lage ist, die Dosisanpassung selbst durchzuführen und empfiehlt in diesem Zusammenhang eine Politik der kleinen Schritte: Dosissteigerung 1–2× pro Woche um 1–2 Einheiten, wenn der vereinbarte Zielwert nicht erreicht ist.

Neues Tagebuch zur Dosisanpassung

Novo Nordisk hat ein Tagebuch entwickelt, mit dem der Blutzucker bei Mischinsulintherapie nicht nur dokumentiert, sondern auch die Insulindosis titriert werden kann. Die fachlich-medizinische Beratung erfolgte durch Univ.-Prof. Dr. Thomas Wascher und Prim. Dr. Heidemarie Abrahamian. Damit können motivierte Patienten unterstützt werden, nach Vorgabe des behandelnden Arztes ihre Dosis einem sehr einfachen Algorithmus (z. B. +2 E/0 E/–2 E) folgend selbst anzupassen. Das Tagebuch ist darüber hinaus so konzipiert, dass es auch als Patientenschulungsmaterial zum Verständnis des Therapieprinzips genutzt werden kann.

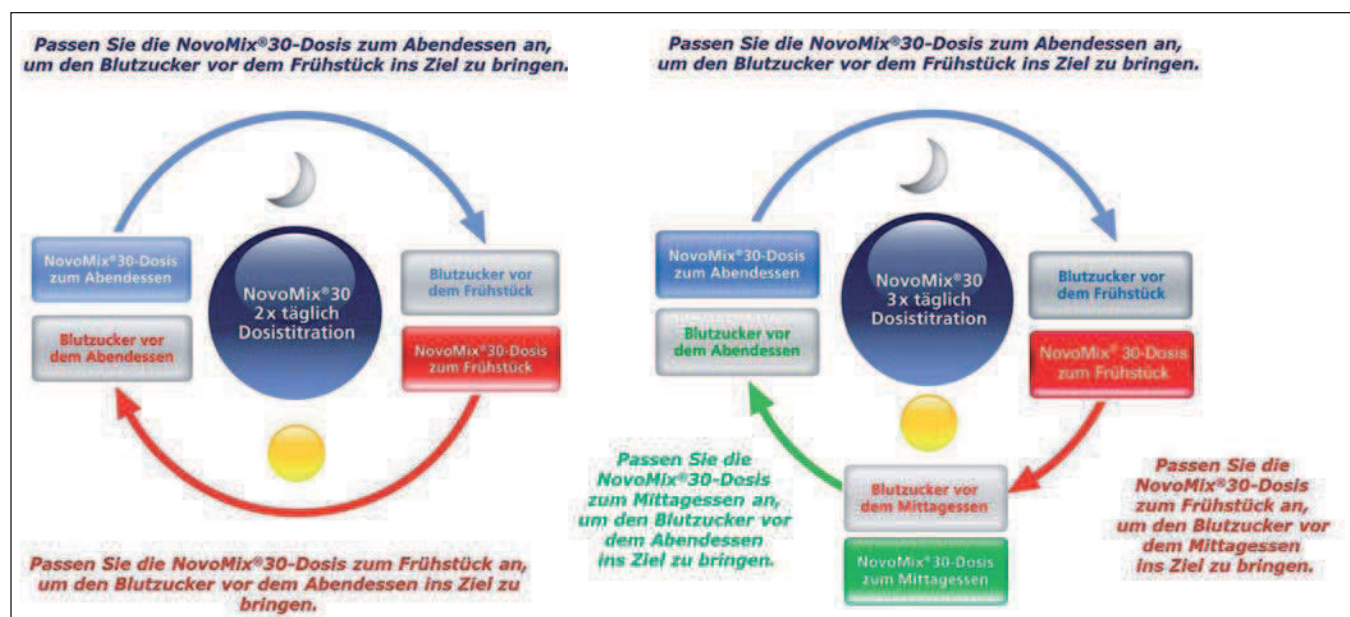


Abbildung 1: Dosisanpassung bei 2× oder 3× täglicher Gabe von NovoMix® 30

Literatur:

1. Fachinformation NovoMix® 30 (Stand: März 2012).
2. Wascher TC. Insulinstrategien im Vergleich. Mischinsuline für die Behandlung des Typ 2 Diabetes. Diabetesforum 2010; 3: 10–2.
3. Oyer DS, Shepherd MD, Coulter FC, et al.; Initiateplus Study Group. Efficacy and tolerability of self-titrated biphasic insulin aspart 70/30 in patients aged >65 years with type 2 diabetes: an exploratory post hoc subanalysis of the INITIATEplus trial. Clin Ther 2011; 33: 874–83.
4. Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). Diabetes Obes Metab 2006; 8: 58–66.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012; 55: 1577–96.

Weitere Informationen:

Novo Nordisk Pharma GmbH
Dr. Christian Tatschl
A-1010 Wien
Opernring 3
E-Mail: citc@novonordisk.com

■ **Kommentar****Dosistitration ist nicht Blutzuckerkorrektur**

Thomas C. Wascher, Wien

Einer der größten Fortschritte in der Behandlung des Typ-2-Diabetes mit Insulin war die Entwicklung von „Treat-to-Target“-Konzepten für die Selbstanpassung der Insulindosis durch den Patienten an den individuellen Insulinbedarf. Das bedeutet ja, dass prospektiv auf Basis vorgegebener Algorithmen eigenverantwortlich durch den Patienten die für ihn optimale Insulindosis erreicht wird. Dieses Vorgehen hat jedoch nichts mit der akuten Korrektur von Blutzuckerwerten zu tun, wie es Patienten im Rahmen einer intensivierten Insulintherapie mit einem Bolusinsulin tun. Eine solche Korrektur ist immer die retrospektive Reaktion auf ein davor aufgetretenes Problem und dient nur der akuten Problemlösung, nicht aber dem proaktiven Erarbeiten einer optimierten Insulindosis.

Fachkurzinformation

NovoMix® 30 Penfill® 100 E/ml Injektionssuspension in einer Patrone**NovoMix® 30 FlexPen® 100 E/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen**

Zusammensetzung: 1 ml der Suspension enthält 100 E lösliches Insulinaspart*/Insulinaspart*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 30/70 (entspricht 3,5 mg). Eine Patrone / ein Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 E. *Insulinaspart wird gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **ATC-Code:** A10AD05 **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.**

Stand der Information 03/2012

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, Zimbargasse 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



Lantus SoloStar 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einem Fertigpen
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 zur Injektion, lang wirkend, ATC-Code: A10A E04. • **Stand der Information:** August 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.

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel

Herausgeber: Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig, Erscheinungsweise: 4× jährlich
Univ.-Prof. Dr. Anton Luger

Abo-Bestellung unter: www.kup.at/abo

Preis: EUR 40,- (Studentenrabatt 50 %)

**Für Ihr
Bücherregal:
Die Printversion**



**Für Ihr
elektronisches Archiv:
Das e-Journal**



Krause & Pachemegg
GmbH

**Achtung
AKTION**

**Abo e-Journal kostenlos „solange Vorrat reicht“:
www.kup.at/gratis-abo**

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 home-page. 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 Me-dicus 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

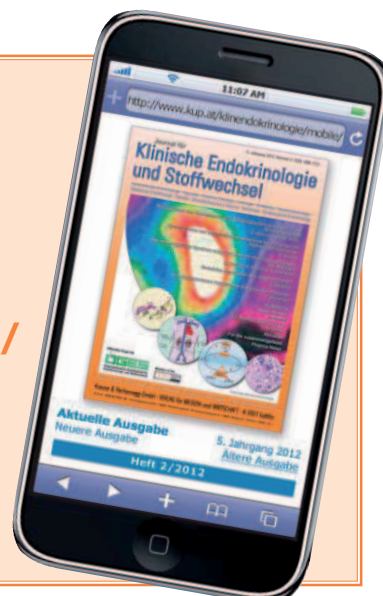
Homepage:
www.kup.at/klinendokrinologie

Smartphone: Immer informiert
über den Inhalt der aktuellen Ausgabe!

Schneller und einfacher Zugriff auf alle relevanten
Inhalte über den direkten Link:

<http://www.kup.at/klinendokrinologie/mobile/>

Die mobile Version bietet den einfachen Zugriff
auf Volltext, Summary, Praxisrelevanz und
alle Abbildungen. Es muss keine App oder ein
zusätzliches Programm heruntergeladen werden!



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**

Bei einer Umstellung von NPH Insulin auf Lantus® Dokumentationspflicht (Erstattungsregel RE2) beachten.*

SANOFI 


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